

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
23 OCTOBRE 2019

midazolam
OZALIN 2 mg/mL, solution buvable en récipient unidose

Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans, en vue d'une sédation modérée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence HYPNOVEL 1 mg/mL, solution injectable en poche, dans les indications de l'AMM.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Comme la spécialité de référence HYPNOVEL, OZALIN est un traitement de première intention lorsqu'une sédation modérée est envisagée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie chez les enfants de 6 mois à 17 ans.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« OZALIN est indiqué chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans, en vue d'une sédation modérée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie. »
SMR	Important
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données issues d'une étude de pharmacocinétique non comparative réalisée chez un faible nombre de patients (n=37) - de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance versus une préparation extemporanée orale à base d'HYPNOVEL IV, <p>la Commission considère qu'OZALIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence HYPNOVEL dans les indications de l'AMM.</p>
ISP	OZALIN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Comme la spécialité de référence HYPNOVEL, OZALIN est un traitement de première intention lorsqu'une sédation modérée est envisagée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie chez les enfants de 6 mois à 17 ans.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de la spécialité OZALIN 2 mg/ml, solution buvable de midazolam, médicament hybride de HYPNOVEL 1 mg/mL, solution injectable en poche, qui a obtenu son AMM en application de l'article 10(3) de la directive 2001/83/CE.

La spécialité OZALIN a obtenu son AMM le 17 octobre 2018 et est indiquée spécifiquement en pédiatrie chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans, en vue d'une sédation modérée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie.

OZALIN diffère de la spécialité de référence HYPNOVEL 1 mg/mL, solution injectable en poche par :

- sa forme pharmaceutique en solution buvable en récipient unidose ;
- sa concentration à 2 mg/ml ;
- sa voie d'administration par voie orale alors que la spécialité HYPNOVEL 1 mg/ml, solution injectable peut être administrée par voie intraveineuse (IV), intramusculaire (IM) ou rectale (voie préférentielle chez les jeunes enfants);
- sa tranche d'âge d'indication restreinte uniquement à l'enfant de 6 mois à 17 ans tandis que la spécialité HYPNOVEL est aussi indiquée chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois;
- son indication restreinte à la sédation modérée avant intervention thérapeutique/diagnostique ou en prémédication avant une anesthésie alors que l'indication d'HYPNOVEL est plus large¹.

La spécialité OZALIN a été développée sur la base d'une formulation identique à celle d'une préparation hospitalière réalisée au CHU d'Amiens depuis 2009 et ayant été administrée à plus de 20 000 patients pédiatriques. Parmi les excipients modifiés dans la formulation d'OZALIN par rapport à la spécialité HYPNOVEL 1 mg/ml, il est à noter la présence des excipients à effet notoire suivants : éthanol (moins de 100 mg par ampoule), sodium (moins de 1 mmol (23 mg) par ampoule) et cyclodextrine (400 mg par ampoule, quantité inférieure à l'exposition quotidienne autorisée de 20 mg/kg/jour à la dose recommandée).

A noter également que la spécialité OZALIN en ampoule unidose est présentée avec une canule filtrante et un applicateur pour administration orale gradué en kg de poids corporel de 3 kg à 40 kg, avec des graduations tous les 1 kg, permettant l'administration du médicament selon le poids du patient. L'ampoule, l'applicateur pour administration orale et la canule filtrante sont à usage unique et conditionnés dans un blister individuel.

Actuellement, une spécialité BUCCOLAM à base de midazolam en solution buccale et ayant une AMM à usage exclusivement pédiatrique (PUMA) est disponible en ville et à l'hôpital et réservée à une indication spécifique de traitement des crises convulsives aiguës chez l'enfant de 3 mois à 18

¹ Pour rappel, la spécialité HYPNOVEL 1 mg/ml est indiquée :

« Chez l'adulte :

- SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.
- ANESTHESIE :
 - o Prémédication avant l'induction de l'anesthésie.
 - o Induction de l'anesthésie.
 - o Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgsésiques.
- SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS.

Chez l'enfant

- SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.
- ANESTHESIE :
 - o Prémédication avant l'induction de l'anesthésie.
- SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS »

ans pour lesquels un diagnostic d'épilepsie a été fait², ce qui ne correspond pas à l'indication validée pour OZALIN.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« OZALIN est indiqué chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans, en vue d'une sédation modérée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie. »

03 POSOLOGIE

Posologie et mode d'administration d'OZALIN, 2 mg/mL, solution buvable en récipient unidose (cf. RCP)

« La solution buvable OZALIN doit être administrée uniquement par des professionnels de santé. Les règles de jeûne préopératoire doivent être respectées avant la sédation. »

Posologie

« La dose doit être adaptée en fonction du poids du patient.

OZALIN doit être administré par voie orale en dose unique de 0,25 mg/kg chez les enfants à partir de l'âge de six mois.

La dose maximale ne doit pas dépasser 20 mg de midazolam (équivalent à 2 ampoules), même pour les enfants pesant plus de 80 kg.

Chez les enfants obèses, la dose doit être déterminée en fonction du poids réel, sans excéder 20 mg.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'OZALIN chez les enfants âgés de moins de six mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1 du RCP).

Insuffisance rénale

OZALIN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique car l'élimination du midazolam peut être retardée et ses effets peuvent être prolongés.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique diminue la clairance du midazolam, ce qui augmente la demi-vie terminale (pour l'élimination) ainsi que la biodisponibilité. Une surveillance attentive de ces effets et des signes vitaux est nécessaire après l'administration de midazolam chez ces patients (voir rubrique 4.4 du RCP). OZALIN est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3 du RCP).

Mode d'administration

OZALIN doit être administré par voie orale uniquement et à l'aide de son applicateur spécifique pour administration orale, gradué en kilogrammes de poids corporel.

OZALIN doit être administré en moyenne 30 minutes avant la procédure ou l'anesthésie.

La dose doit être adaptée en fonction du poids du patient. L'applicateur pour administration orale est gradué en kilogrammes de poids corporel, de 3 kg à 40 kg (voir rubrique 6.6 du RCP, pictogramme n°6) et présente trois types de graduations :

- Une petite graduation correspondant à 1 kg, soit 0,25 mg de midazolam,

² Le libellé d'indication de BUCCOLAM est le suivant : « Traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans). BUCCOLAM ne doit être utilisé par les parents/soignants que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été fait. Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation. »

- Une graduation intermédiaire correspondant à 5 kg, soit 1,25 mg de midazolam,
- Une grande graduation correspondant à 10 kg, soit 2,5 mg de midazolam.

Pour les patients pesant plus de 40 kg, 2 ampoules sont nécessaires. La dose minimale pouvant être prélevée par ampoule correspond à une dose pour 3 kg. Pour les patients pesant 41 et 42 kg, nécessitant plus d'une ampoule, prélevez une dose correspondant à moins de 40 kg dans la première ampoule et prélevez le complément de dose dans la seconde ampoule, selon les exemples ci-dessous :

- Pour un patient de 41 kg, il est recommandé de prélever une dose correspondant à 30 kg dans la première ampoule et à 11 kg dans la seconde ampoule,
- Pour un patient de 42 kg, il est recommandé de prélever une dose correspondant à 30 kg dans la première ampoule et à 12 kg dans la seconde ampoule.

L'applicateur pour administration orale et la canule filtrante sont des dispositifs de prélèvement et d'administration à usage unique. Il est indispensable de jeter, après utilisation, l'ampoule, l'applicateur pour administration orale et la canule filtrante. »

04 BESOIN MEDICAL

La douleur provoquée lors des procédures chirurgicales et/ou diagnostiques chez l'enfant justifie la réalisation d'une sédation, voire d'une anesthésie. L'objectif est d'éviter un traumatisme psychique voir la survenue de comportement phobiques avec pour conséquence, des retards et des difficultés pour accéder aux soins. L'objectif de la sédation est de réduire la peur et/ou l'anxiété, la douleur et l'agitation due à l'intervention, y compris pour des gestes peu invasifs. Une sédation excessive peut entraîner une perte de conscience involontaire et une hypoxie. Une anesthésie planifiée représente une alternative, mais nécessite le recours à une équipe d'anesthésie-réanimation.

En dehors des solutions sucrées orales chez le nouveau-né (solutions de saccharose 24 % ou de glucose 30 %), des anesthésiques locaux topiques (notamment EMLA), le MEOPA (mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote) est le produit de référence pour les actes et les soins douloureux chez l'enfant. Toutefois, son efficacité ne permet pas de couvrir tous les actes et soins douloureux³.

Le midazolam (HYPNOVEL) a un usage bien établi depuis plusieurs années dans la sédation vigile et en prémédication avant l'induction de l'anesthésie chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois. Il est actuellement disponible sous forme injectable par voie IV, IM ou rectale. En pédiatrie, la voie IM présente néanmoins un inconvénient par la douleur liée à l'administration tandis que la voie rectale peut occasionner des fortes variabilités interindividuelles avec une biodisponibilité plus faible chez l'enfant comprise entre 5 et 18 % (cf. RCP HYPNOVEL 1 mg/ml, solution injectable).

Le midazolam sous forme injectable (HYPNOVEL) est actuellement administré en hors AMM selon différents protocoles hospitaliers⁴ par voie orale sous forme préalablement mélangée ou sur un sucre afin de masquer le goût amer.

Le propofol a également l'AMM dans l'indication « sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois » mais s'administre uniquement par voie IV.

Par ailleurs, d'autres médicaments sont utilisés hors AMM, seuls ou en association :

- L'hydrate de chloral (NERVIFENE), qui peut être utilisé lorsque l'anesthésie générale n'est pas réalisable. L'Afssaps a rédigé en 2001 une lettre d'information aux prescripteurs qui précise qu'il est réservé à la prémédication des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et des examens

³ Sédation pour actes interventionnels en pédiatrie – MAPAR 2018

⁴ https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/admin_injperos.pdf

d'imagerie médicale (IRM) chez l'enfant âgé de 2 mois à 5 ans ; le produit est disponible sous forme d'ATU nominative. Son utilisation est restreinte aux enfants âgés de 2 mois à 5 ans, en cas de nécessité d'immobilisation totale et prolongée (au moins une demi-heure) indispensable à la réalisation des investigations diagnostiques suivantes :

- Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR),
- Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), tomodensitométrie (scanner) prolongée,
- EFR : l'hydrate de chloral présente l'intérêt de ne pas déprimer le système respiratoire,
- IRM : l'hydrate de chloral peut être utilisé en alternative à l'anesthésie générale,
- Scanner : dans certaines situations nécessitant une immobilisation prolongée (exemple: explorations de plusieurs sites).

- La kétamine, à faible dose, sachant que la survenue éventuelle de manifestations psychiques et l'allongement de la période de réveil limitent son emploi en cas d'anesthésie ambulatoire.

- Les analgésiques morphiniques (fentanyl, surfentanyl).

- En alternative au midazolam, autres hypnotiques possibles : étomidate, sévoflurane.

Malgré les alternatives actuellement disponibles, il persiste à besoin à disposer de traitements adaptés en pédiatrie, notamment chez les jeunes enfants, afin d'optimiser la prise en charge de la sédation modérée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie. Le besoin est donc considéré comme partiellement couvert.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité OZALIN (midazolam) sont les médicaments utilisés en vue d'une sédation modérée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indications	Forme / Voie d'adminis- tration	Date de l'avis (motif)	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
HYPNOVEL 1 mg/mL et 5 mg/ml et génériques (chlorhydrate de midazolam) <i>Roche et génériques</i>	Oui	Chez l'enfant : <ul style="list-style-type: none"> Sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale ; Anesthésie, prémédication avant l'induction de l'anesthésie ; Sédation en unité de soins intensifs. 	Solution injectable/ IV, IM rectale	07/05/2003 (Inscription nouveau dosage)	Important	ASMR V	Oui
DIPRIVAN et génériques (propofol) <i>Astrazeneca et génériques</i>	Non	- l'induction et entretien de l'anesthésie générale chez les adultes et les enfants de plus de 1 mois, - la sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale chez les adultes et les enfants de plus de 1 mois ; - la sédation des patients ventilés âgés de plus de 16 ans en unité de soins intensifs. »	Solution injectable	22/02/2017 (Inscription)	Important	-	Oui
PROPOFOL LIPURO (propofol) <i>B Braun Medical et génériques</i>	Non	<ul style="list-style-type: none"> Induction de la sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale chez l'enfant de plus de 1 mois (PROPOFOL LIPURO 5 mg/mL) ; Sédation au cours de procédures 	Solution injectable	04/02/2015 (extension d'indication)	Important	PROPOFOL LIPURO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	Oui

		<p>diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale chez l'enfant de plus de 1 mois (PROPOFOL LIPURO 1% 10 mg/mL) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> Sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale chez l'enfant de plus de 3 ans (PROPOFOL LIPURO 2% 20 mg/mL). 					
OXYNOX (oxygène, protoxyde d'azote) <i>Air Products</i>	Non	<ul style="list-style-type: none"> Analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois 	Gaz/ inhalation	22/02/2017 (Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP)	Important	/	Oui
ACTYNOX (oxygène, protoxyde d'azote) <i>Air Products</i>	Non	<ul style="list-style-type: none"> Traitement de la douleur de courte durée et d'intensité légère à modérée lorsque des effets analgésiques d'apparition rapide et de courte durée sont souhaités. ACTYNOX est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois. 	Gaz/ inhalation	11/10/2017 (Inscription)	Important	Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport autres mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote déjà inscrits aux collectivités.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter l'existence d'une spécialité à base de midazolam sous forme de solution buccale (BUCCOLAM), néanmoins cette spécialité est indiquée dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans) pour lesquels un diagnostic d'épilepsie a été fait, ne correspondant pas à l'AMM d'OZALIN. De ce fait, BUCCOLAM n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OZALIN sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui (09/2018)	Oui	Oui (04/2019)	Population de l'AMM
Italie	Oui (09/2018)	Oui		ND
Pays Bas	Oui (09/2018)	Oui		ND
Norvège	Oui (09/2018)	Oui		ND
Finlande	Oui (09/2018)	Oui		ND

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

L'usage médical du midazolam est bien établi depuis plusieurs années et son utilisation par voie orale est rapportée dans différents protocoles hospitaliers⁵.

Le dossier déposé à l'appui de la demande d'inscription de la spécialité OZALIN (midazolam) repose sur des études ayant évalué la préparation hospitalière de midazolam de formulation identique à celle d'OZALIN (cf. rubrique « 01. Contexte » de cet avis).

Les données fournies sont celles du dossier AMM d'OZALIN à savoir :

- des données issues d'études de phase I/II de biodisponibilité et d'études de modélisation pharmacocinétique (PK) ayant évalué la préparation hospitalière orale de midazolam et le produit de référence HYPNOVEL chez les patients pédiatriques dans différents sous-groupes d'âge. Ces études ne seront pas détaillées compte-tenu de leurs objectifs.
- une étude D11CS non comparative⁶ dont l'objectif principal a été d'évaluer le profil de pharmacocinétique du midazolam en formulation orale après administration unique comme prémédication avant une anesthésie chez l'enfant.
- une analyse (non publiée) ayant mis en perspective les données d'efficacité du midazolam oral pour la sédation pédiatrique issues de la littérature et les résultats de l'étude de pharmacocinétique D11CS réalisée chez l'enfant. Cette analyse ne sera pas détaillée dans la mesure où sur les 4 études incluses dans l'analyse, une seule étude a été réalisée avec une préparation extemporanée à base de midazolam IV. De plus, cette étude n'étant pas référencée dans l'analyse, les caractéristiques des patients inclus ainsi que les critères d'évaluation de la sédation (*i.e.* délai d'évaluation, score d'évaluation...) ne sont pas disponibles et ne permettent pas de mettre en perspective les résultats des 2 études concernées.

Au total, une seule étude (D11CS) sera détaillée dans cet avis.

⁵ C Viard (rédaction), A.S.M.M.P.S.v., M Olivier, JM Bergia (diffusion), Médicaments antalgiques en pédiatrie référencés au CHU de Toulouse - CLUD 09 - V6. 01/09/17.

⁶ Guittet, C., Manso, M., Burton, I., Granier, L.-A., Marçon, F., 2017. A two-way randomized cross-over pharmacokinetic and pharmacodynamic study of an innovative oral solution of midazolam (ADV6209). Pharm. Res. 34, 1840–1848. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-017-2193-4>.

7.1.1 Etude D11CS

Référence	Etude D11CS ⁶
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03639428
Objectif principal de l'étude	Evaluer le profil pharmacocinétique du midazolam après administration unique d'une nouvelle formulation orale comme prémédication avant une anesthésie chez l'enfant
Type de l'étude	Etude clinique de phase II, descriptive, non comparative, non randomisée, en ouvert, monocentrique
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : juin 2011 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : août 2016 Etude conduite dans 1 centre en France (Amiens)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants entre 6 mois et 17 ans ; • Planification d'une anesthésie générale ; • IMC entre le 3^{ème} et le 97^{ème} percentile de la courbe de poids (garçon ou fille) graduée en percentiles ; • Score ASA ("American Society of Anaesthesiology") de stade I ou II.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Présentation de l'un des antécédents médicaux suivants : allergie au midazolam ou hypersensibilité aux benzodiazépines ou à l'un des excipients de la formulation, maladie respiratoire, maladie cardiaque, maladie gastro-intestinale pouvant modifier l'absorption ou le reflux gastro-œsophagien, défaut de croissance, insuffisance cardiaque ou hépatique ou myasthénie, infection HIV ou à l'hépatite B ou C ; • Hospitalisation pour l'une des raisons suivantes : chirurgie d'urgence, brûlure, chirurgie digestive avec une préparation colique ou stomie, fibroscopie digestive ou coloscopie.
Schéma de l'étude	<p>Au cours de l'étude, les patients ont été stratifiés en deux groupes, selon l'âge :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-17 ans : réalisation d'une étude de pharmacocinétique complète (cf. détail ci-dessous) ; • 6 mois-11 ans : réalisation d'une étude de pharmacocinétique sur certains échantillons seulement (cf. détail ci-dessous). A noter que les patients âgés de 6 mois à 11 ans ont également été stratifiés de 6 mois à 23 mois et 2 à 11 ans. <p>Aucun groupe contrôle n'a été planifié dans l'étude et une dose de 0,3 mg/kg de midazolam par voie orale a été administrée à chaque patient avant de recevoir une anesthésie générale dans un contexte de prémédication standard.</p> <p>Figure 1. Schéma de l'étude D11CS</p> <p>L'analyse pharmacocinétique du midazolam et du métabolite principal α-hydroxymidazolam (α-OHM) a été réalisée après l'administration d'une dose unique de traitement. Elle a été réalisée à partir des données de concentration plasmatique d'échantillons sanguins recueillis dans les 9 heures suivant</p>

	<p>l'administration du traitement, telle que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-17 ans : analyse pharmacocinétique complète réalisée à partir d'échantillons sanguins de 2 mL prélevés à J1, en 11 points (t0, t5, t10, t15, t30, t45 minutes, t1, t1,5, t2, t3, t4, t6 et t9 heures) ; • 6 mois-11 ans : analyse pharmacocinétique réalisée à partir d'échantillons sanguins de 1,5 mL prélevés à J1, à t0, ainsi qu'en 3 points différents (sur les 12 autres points présentés dans le protocole).
Traitements étudiés	Tous les patients ont reçu 2,0 mg/mL de solution de midazolam buvable, sur la base d'une préparation hospitalière, administrée par voie orale en dose unique de 0,3 mg/kg, (sans excéder 10 mg), environ 30 minutes avant l'induction de l'anesthésie. A noter que la dose actuellement validée par le RCP d'OZALIN est de 0,25 mg/kg (sans excéder la dose de 20 mg de midazolam, même pour les enfants pesant plus de 80 kg).
Critère de jugement principal	Paramètres pharmacocinétiques du midazolam et de l' α -OHM <u>uniquement chez l'enfant de 12 à 17 ans</u> : Cmax, Tmax, t1/2, λ_z , AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} .
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation pharmacodynamique après administration d'une dose unique de midazolam oral : sédation et anxiolyse - Evaluation de la corrélation PK/PD entre la concentration plasmatique et la mesure de sédation/anxiolyse après administration d'une dose unique de midazolam oral - Acceptabilité du patient - Tolérance
Taille de l'échantillon	Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été estimé à partir d'une étude de simulation sur la base de données pharmacocinétiques issues de la littérature ⁷ . Au total, 26 patients de 6 mois à 11 ans et 12 patients de 12 ans à 17 ans ont été inclus.
Méthode d'analyse des résultats	<ul style="list-style-type: none"> • Le critère de jugement principal a été analysé sur la base des paramètres pharmacocinétiques (Cmax, Tmax, t1/2, λ_z, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}), avec : <ul style="list-style-type: none"> • 12-17 ans : une analyse non compartimentale ; • 6 mois-11 ans : une analyse pharmacocinétique dans une étude à part (D11OA), avec les données issues de l'étude de phase I chez les adultes (D01CS). • Les paramètres pharmacodynamiques ont été analysés sur la base des mesures : <ul style="list-style-type: none"> ▪ de l'effet sédatif avec l'échelle "Observer's Assessment of Alertness/Sedation" (OAA/S) cotée jusqu'à 20 points au maximum et composée des 4 catégories suivantes : réactivité (de 0 à 5 points), élocution (de 2 à 5 points), expression faciale (de 3 à 5 points) et yeux (de 3 à 5 points) ▪ de l'effet anxiolytique avec l'échelle "Modified Yale Preoperative Anxiety Scale" (mYPAS) qui est une échelle (score de 0 à 100) utilisable à partir de 5 ans et permet d'évaluer spécifiquement l'état émotionnel de l'enfant lors de l'entrée au bloc opératoire au moment de l'induction anesthésique au masque. <p>Les effets sédatifs et anxiolytiques ont été évalués de façon descriptive. Les analyses concernant la relation dose/exposition et les effets pharmacodynamiques ont été réalisées, ainsi qu'une analyse complète du modèle PK/PD dans une étude séparée (D12OA), avec les données issues de l'étude de phase I chez les adultes (D01CS).</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'acceptabilité a été évaluée de façon descriptive par l'observation ou non de pleurs, de rejet du traitement, de nausées ou de vomissements.

⁷ Heizmann, P., M. Eckert, et al. (1983). "Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man." Br J Clin Pharmacol 16 Suppl 1: 43S-49S.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 37 patients ont été inclus dans l'étude : 8 patients dans le groupe 6-23 mois, 17 patients dans le groupe 2-11 ans et 12 patients dans le groupe 12-17 ans. L'âge médian était de 6,4 ans (min-max : 0,5-17,5) et un peu plus de la moitié des patients (57%) étaient de sexe féminin.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont renseignées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude D11CS

		Total (N = 37)
Age	Moyenne (écart-type)	7,98 (5,41)
	Médiane (min-max)	6,42 (0,50-17,5)
Sexe	Masculin (n(%))	16 (43,2%)
	Féminin (n(%))	21 (56,8%)
En âge de procréer	Non (n(%))	32 (86,5%)
	Oui (n(%))	5 (13,5%)
Poids (kg)	Moyenne (écart-type)	28,5 (17,4)
Taille (cm)	Moyenne (écart-type)	123,9 (32,8)
BMI (kg/m ²)	Moyenne (écart-type)	16,9 (2,28)

La dose moyenne de midazolam reçue selon les groupes d'âge a été :

- de 6 à 23 mois : $3,38 \pm 0,74$ mg, correspondant à 0,3 mg/kg environ
- de 2 à 11 ans : $6,56 \pm 1,82$ mg, correspondant à 0,23 à 0,31 mg/kg,
- de 12 à 17 ans : 8 à 10 mg soit de 0,12 à 0,30 mg/kg correspondant à une dose moyenne de 0,27 mg/kg.

► Critère de jugement principal (évaluation par l'investigateur)

Le critère de jugement principal évalué a été les paramètres pharmacocinétiques (PK, à savoir C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, λ_z , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$) après administration d'une dose unique de midazolam à 0,3 mg/kg par voie orale lors de la prémédication de l'anesthésie chez les 12 patients âgés de 12 à 17 ans

Chez les 12-17 ans, les valeurs médianes des T_{max} du midazolam et de α -hydroxymidazolam ont été respectivement de 0,75 heures et 0,88 heures. Les valeurs moyennes C_{max} ont été respectivement de 40,8 ng/mL et 29,1 ng/mL avec une variabilité individuelle de 45% et 67%. Les valeurs moyennes $AUC_{0-9 h}$ ont été respectivement de 114,38 h.ng/mL (CV de 42%) et 65,10 h.ng/mL (CV de 57%).

► Critères de jugement secondaires exploratoires (évaluation par l'investigateur)

Paramètres pharmacodynamiques

► Score OAA/S

La moyenne totale du score OAA/S obtenu 30 minutes après l'administration du traitement a été plus faible que celle observée à l'inclusion et inférieure au seuil de sédation fixé (score OAA/S \leq 17) dans les trois groupes d'âge :

- groupe 12-17 ans (n=12/12 patients évalués) : score moyen de 19,8 après l'administration du traitement et de 15,7 à t+30min
- groupe 2-11 ans (n=17/17 patients évalués) : score moyen de 19,9 après l'administration du traitement et de 16,3 à t+30min
- groupe 6-23 mois (n=8/8 patients évalués) : score moyen de 19,3 après l'administration du traitement et de 13,4 à t+30min

La majorité des patients (78,4 %) ont été sédatés 30 minutes après l'administration avec respectivement selon les groupes : 83,3% (6-23 mois), 70,6% (24 mois-11 ans) et 87,5% (12-17 ans).

► Score mYPAS

Le score moyen mYPAS, marqueur d'une anxiolyse, obtenu 30 minutes après l'administration du traitement a été plus faible que celle observée à l'inclusion dans les trois groupes d'âge :

- groupe 12-17 ans (n=12/12 patients évalués) : score moyen de 44,2 après l'administration du traitement et de 31,3 à t+30min
- groupe 2-11 ans (n=17/17 patients évalués) : score moyen de 52,2 après l'administration du traitement et de 35,5 à t+30min
- groupe 6-23 mois (n=8/8 patients évalués) : score moyen de 81,5 après l'administration du traitement et de 47,6 à t+30min

La majorité des patients (89,2%) ont présenté une diminution de l'anxiété (score mYPAS de 23 à 50 points) dans les 30 minutes suivant l'administration.

Acceptabilité

L'acceptabilité de la préparation hospitalière à base de midazolam a été évaluée pour 35/37 patients de la population ITT et a été le suivant selon les groupes d'âge :

- groupe 12-17 ans (n=12/12 patients évalués) : score moyen de 3,0 avec la totalité des patients (12/12) ayant accepté le traitement
- groupe 2-11 ans (n=16/17 patients évalués) : score moyen de 2,6 avec 12/17 patients ayant accepté totalement le traitement, 2 patients ayant recraché la dose, 1 patient pour lequel le rejet du médicament n'a pas été interprété par l'investigateur comme une réaction au goût mais plutôt comme de l'anxiété et du à la position couchée pour avaler et un seul patient n'ayant pas accepté du tout le traitement,
- groupe 6-23 mois (n=7/8 patients évalués) : score moyen de 2,1 avec 3/8 patients ayant accepté totalement le traitement et un patient n'ayant pas accepté du tout le traitement.

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des études cliniques

7.2.1.1 Etude D11CS

Au cours de cette étude, 1 patient a eu une réaction vasovagale d'intensité légère après administration de la préparation hospitalière de midazolam par voie orale considérée comme non liée au traitement.

7.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

OZALIN fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation du midazolam qui sont :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Interactions pharmacocinétiques (inducteurs et inhibiteurs) impliquant l'enzyme CYP3A4 ;- Interactions pharmacodynamiques avec d'autres agents déprimeurs du système nerveux central ;- Utilisation chez les patients avec un trouble hépatique, un trouble rénal, une insuffisance cardiaque ou respiratoire, une maladie chronique ou chez des patients âgés ;- Altération des capacités requérant vivacité d'esprit ou coordination physique ;- Overdose ;- Réaction d'hypersensibilité ou réaction allergique ;- Amnésie antérograde ;- Réactions paradoxales.
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Abus ou détournements à des fins illégales ;- Présence de particule fine de verre dans l'ampoule ;- Administration potentielle par voie IV ou IM.

Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ; - Utilisation chez l'enfant de < 6 mois.
--------------------------------	--

7.2.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables rapportés dans le RCP sont liés à la classe des benzodiazépines et sont déjà connus de par l'usage bien établi du midazolam parmi lesquels notamment : somnolence, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire, amnésie antérograde, réactions paradoxales.

07.3 Résumé & discussion

L'usage médical du midazolam est bien établi depuis plusieurs années et son utilisation par voie orale est rapportée dans différents protocoles hospitaliers⁸.

L'inscription de la spécialité OZALIN à base de midazolam repose principalement sur les résultats d'une étude de pharmacocinétique non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer le profil de pharmacocinétique du midazolam en formulation orale après administration unique comme prémédication avant une anesthésie chez l'enfant.

Tous les patients ont reçu 2,0 mg/mL de solution de midazolam buvable, sur la base d'une préparation hospitalière, administrée par voie orale en dose unique de 0,3 mg/kg, (sans excéder 10 mg), environ 30 minutes avant l'induction de l'anesthésie. A noter que la dose actuellement validée par le RCP d'OZALIN est de 0,25 mg/kg (sans excéder la dose de 20 mg de midazolam, même pour les enfants pesant plus de 80 kg).

Au total, 37 patients ont été inclus dans l'étude : 8 patients dans le groupe 6-23 mois, 17 patients dans le groupe 2-11 ans et 12 patients dans le groupe 12-17 ans. L'âge médian était de 6,4 ans (min-max : 0,5-17,5) et un peu plus de la moitié des patients (57%) étaient de sexe féminin.

Le critère de jugement principal a été des paramètres pharmacocinétiques évalués uniquement dans le sous-groupe des patients âgés de 12 à 17 ans. Les valeurs médianes des T_{max} du midazolam et de α -hydroxymidazolam ont été respectivement de 0,75 heures et 0,88 heures. Les valeurs moyennes C_{max} ont été respectivement de 40,8 ng/mL et 29,1 ng/mL avec une variabilité individuelle de 45% et 67%. Les valeurs moyennes AUC 0-9 h ont été respectivement de 114,38 h.ng/mL (CV de 42%) et 65,10 h.ng/mL (CV de 57%).

Parmi les critères de jugement secondaires non hiérarchisés exploratoires :

- la moyenne totale du score OAA/S obtenu 30 minutes après l'administration du traitement a été plus faible que celle observée à l'inclusion et inférieure au seuil de sédation fixé (score OAA/S \leq 17) dans les trois groupes d'âge. La majorité des patients (78,4 %) ont été sédatisés 30 minutes après l'administration avec respectivement selon les groupes : 83,3% (6-23 mois), 70,6% (24 mois-11 ans) et 87,5% (12-17 ans).
- Le score moyen mYPAS a diminué dans les trois groupes, marqueur d'une anxiolyse. La majorité des patients (89,2%) ont eu une diminution de l'anxiété (score mYPAS de 23 à 50 points) dans les 30 minutes suivant l'administration.
- L'acceptabilité de la préparation hospitalière à base de midazolam a été évaluée pour 35/37 patients de la population ITT et le score d'acceptabilité a été le suivant selon les groupes d'âge:
 - o groupe 12-17 ans (n=12/12 patients évalués) : score moyen de 3,0 avec la totalité des patients (12/12) ayant accepté le traitement
 - o groupe 2-11 ans (n=16/17 patients évalués) : score moyen de 2,6 avec 12/17 patients ayant accepté totalement le traitement, 2 patients ayant recraché la dose, 1 patient pour lequel le rejet du médicament n'a pas été interprété par l'investigateur comme une réaction au goût mais plutôt comme de l'anxiété et du

⁸ C Viard (rédaction), A.S.M.M.P.S.v., M Olivier, JM Bergia (diffusion), Médicaments antalgiques en pédiatrie référencés au CHU de Toulouse - CLUD 09 - V6. 01/09/17.

- à la position couchée pour avaler et un seul patient n'ayant pas accepté du tout le traitement,
- groupe 6-23 mois (n=7/8 patients évalués) : score moyen de 2,1 avec 3/8 patients ayant accepté totalement le traitement et un patient n'ayant pas accepté du tout le traitement

Aucune donnée ayant comparé l'efficacité et l'acceptabilité d'OZALIN par rapport à la préparation extemporanée orale à base de midazolam IV (HYPNOVEL) n'est disponible.

Les effets indésirables rapportés du midazolam sont liés à la classe des benzodiazépines et sont déjà connus.

Au total, compte-tenu des données issues d'une étude de pharmacocinétique descriptive non comparative réalisée chez un faible nombre de patients (n=37), il n'est pas attendu d'impact d'OZALIN sur la morbi-mortalité. Aucune démonstration d'une meilleure acceptabilité d'OZALIN par rapport à la préparation extemporanée orale à base de midazolam IV n'a été réalisée. De même, il n'a pas été fourni de données relatives à un éventuel impact d'OZALIN sur l'organisation des soins.

En conséquence, OZALIN n'est pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

Pour l'obtention d'une sédation vigile en pédiatrie, plusieurs médicaments peuvent être utilisés dans la pratique clinique : les recommandations européennes relatives à la mise en place d'une sédation modérée en vue d'une procédure douloureuse préconisent l'utilisation du midazolam ou du MEOPA comme méthode usuelle. Ces médicaments s'adressent à des patients devant bénéficier d'une sédation profonde dans les situations cliniques suivantes :

- pour des gestes douloureux difficilement supportables sous anesthésie locale simple (notamment endoscopies digestives et explorations digestives, lithotripsie, neuroradiologie interventionnelle, angioplasties percutanées).
- en complément d'une anesthésie loco-régionale pour améliorer le confort du patient (telle que chirurgie orthopédique, urologique, maxillo-faciale, ophtalmologique).
- pour des actes nécessitant la coopération ou l'immobilité parfaite du patient (angiographies, IRM,...).
- pour des actes diagnostiques ou thérapeutiques, même peu invasifs ou peu douloureux, mais réalisés chez des patients particulièrement anxieux.

Le midazolam sous forme injectable (HYPNOVEL) est actuellement administré en hors AMM selon différents protocoles hospitaliers⁴ par voie orale sous forme préalablement mélangée ou sur un sucre afin de masquer le goût amer.

Le propofol a également l'AMM dans l'indication « sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois » mais s'administre uniquement par voie IV.

Par ailleurs, d'autres médicaments sont utilisés hors AMM, seuls ou en association :

- L'hydrate de chloral (NERVIFENE), qui peut être utilisé lorsque l'anesthésie générale n'est pas réalisable. L'Afssaps a rédigé en 2001 une lettre d'information aux prescripteurs qui précise qu'il est réservé à la prémédication des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et des examens d'imagerie médicale (IRM) chez l'enfant âgé de 2 mois à 5 ans ; le produit est disponible sous forme d'ATU nominative. Son utilisation est restreinte aux enfants âgés de 2 mois à 5 ans, en cas de nécessité d'immobilisation totale et prolongée (au moins une demi-heure) indispensable à la réalisation des investigations diagnostiques suivantes :

- Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR),
- Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), tomodensitométrie (scanner) prolongée,
- EFR : l'hydrate de chloral présente l'intérêt de ne pas déprimer le système respiratoire,
- IRM : l'hydrate de chloral peut être utilisé en alternative à l'anesthésie générale,
- Scanner : dans certaines situations nécessitant une immobilisation prolongée (exemple: explorations de plusieurs sites).

- La kétamine, à faible dose, sachant que la survenue éventuelle de manifestations psychiques et l'allongement de la période de réveil limitent son emploi en cas d'anesthésie ambulatoire.

- Les analgésiques morphiniques (fentanyl, surfentanyl).

- En alternative au midazolam, autres hypnotiques possibles : étomidate, sévoflurane.

⁹ Zielinska, M., et al., Safe pediatric procedural sedation and analgesia by anesthesiologists for elective procedures: A clinical practice statement from the European Society for Paediatric Anaesthesiology. Paediatr Anaesth, 2019.

¹⁰ SFAR. Prémédication chez l'enfant. 2001

¹¹ NICE, Sedation in children and young people overview. 2019.

Place dans la stratégie thérapeutique d'OZALIN :

Comme la spécialité de référence HYPNOVEL, OZALIN est un traitement de première intention lorsqu'une sédation modérée est envisagée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie chez les enfants de 6 mois à 17 ans.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ La douleur provoquée lors des procédures chirurgicales et/ou diagnostiques chez l'enfant justifie la réalisation d'une sédation, voire d'une anesthésie.
- ▶ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirable d'OZALIN (midazolam) pour la sédation des procédures diagnostiques et thérapeutiques, ou comme prémédication avant une anesthésie chez l'enfant de plus de 6 mois est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Comme la spécialité de référence HYPNOVEL, OZALIN est un traitement de première intention pour la sédation des procédures diagnostiques et thérapeutiques, ou comme prémédication avant une anesthésie chez l'enfant de plus de 6 mois.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la répercussion psychosociale importante des douleurs et de leur prévalence
- du besoin médical à disposer de traitements adaptés en pédiatrie, notamment chez les jeunes enfants, afin d'optimiser la prise en charge, malgré l'existence d'alternative thérapeutique,
- de l'absence d'impact supplémentaire en termes de réduction de la douleur ou de l'inconfort associés à l'acte thérapeutique par rapport aux traitements existants, notamment la spécialité de référence,
- de l'absence d'impact supplémentaire sur le parcours de santé et/ou de vie.

OZALIN n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OZALIN 2 mg/mL, solution buvable en récipient unidose est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu de :

- des données issues d'une étude de pharmacocinétique, non comparative réalisée chez un faible nombre de patients (n=37)
- l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance versus une préparation extemporanée orale à base d'HYPNOVEL IV,

la Commission considère qu'OZALIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence HYPNOVEL dans les indications de l'AMM.

09.3 Population cible

La population cible d'OZALIN 2 mg/mL, solution buvable en récipient unidose, est définie par les enfants âgés de 6 mois à 17 ans qui nécessiteront :

- une sédation modérée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique
- ou une prémédication avant une anesthésie.

Le nombre de patients ayant une anesthésie ou une intervention thérapeutique ou diagnostique a été approché par le nombre de patients ayant eu un séjour hospitalier pour chirurgie (complète ou ambulatoire) en 2018 d'après l'ATIH pour une population pédiatrique. Aucune donnée estimant le pourcentage de patients qui bénéficiera d'une prémédication avant anesthésie et le pourcentage de patients qui nécessitera une sédation modérée avant intervention thérapeutique ou diagnostique n'est disponible.

Selon les données issues du PMSI MCO 2017 rapportées par l'ATIH¹², le taux national de recours brut en chirurgie en 2017 est de 47,6 pour 1000 habitants chez les 0-4 ans et de 45,7 pour 1000 habitants chez les 5-19 ans soit une moyenne de 46,7 pour 1000 habitants chez les moins de 19 ans.

Selon l'Insee¹³, la population française estimée au 1^{er} janvier 2019 d'âge ≤ 18 ans est de 15 357 481 enfants.

La population de patients en pédiatrie ayant eu recours à une chirurgie (complète ou ambulatoire) est ainsi estimée à 717 195 patients.

Au total, l'estimation de 717 195 patients est une fourchette haute de la population cible.

¹² <https://www.scansante.fr/applications/action-gdr-chirurgie-ambulatoire> [accédé le 05/11/2019]

¹³ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926> [accédé le 05/11/2019]

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 23 octobre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>OZALIN 2 mg/mL, solution buvable en récipient unidose B/10, ampoules de 5 ml + canule filtrante + applicateur (CIP : 34009 550 600 1 7)</u>
Demandeur	Laboratoire NORDIC PHARMA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 17 octobre 2018 (procédure décentralisée)
Statut particulier	Liste I. Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la santé publique).
Classification ATC	N Système nerveux N05 Psycholeptique N05C Hypnotiques et sédatifs N05CD Dérivés des benzodiazépines N05CD08 Midazolam