

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

midazolam

BUCCOLAM 10 mg,

solution buccale

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 2 septembre 2025

- Epilepsie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les adultes.

Place dans la stratégie thérapeutique	La spécialité BUCCOLAM (midazolam) 10 mg solution buccale est une alternative en première intention aux autres benzodiazépines disponibles dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les adultes. Les accompagnants ne doivent administrer qu'une seule dose de midazolam. En cas de réapparition des crises après une réponse initiale, une seconde dose ou une dose répétée ne doit pas être administrée sans avis médical préalable. Il est rappelé, conformément au RCP, que pour les patients présentant un risque accru de dépression respiratoire due aux benzodiazépines, l'administration de BUCCOLAM (midazolam) sous la supervision d'un professionnel de la santé doit être envisagée avant de commencer le traitement, afin d'évaluer le risque de dépression respiratoire sous BUCCOLAM (midazolam). Cette administration peut être effectuée en l'absence de crise. Il convient d'être particulièrement prudent lors de l'administration de midazolam à des patients à haut risque : adultes de plus de 60 ans, patients souffrant d'une maladie chronique ou d'une altération de l'état général par exemple, patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique, patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance cardiaque et les patients pédiatriques présentant une instabilité cardiovasculaire. Ces patients à haut risque peuvent nécessiter des doses plus faibles (cf. RCP).
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de l'efficacité du midazolam solution buccale ayant été établie dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées dans la population pédiatrique, principalement en tant qu'alternative au diazépam intrarectal, – de l'efficacité chez l'adulte reposant sur l'extrapolation des résultats d'efficacité observés dans la population pédiatrique et des données de pharmacocinétique, – de l'absence de données d'efficacité comparatives chez l'adulte avec les autres benzodiazépines disponibles, – de l'administration par voie buccale étant plus appropriée au traitement ambulatoire par rapport aux voies d'administration des autres benzodiazépines disponibles, sans toutefois de démonstration formelle de l'amélioration des conditions des soins, – du profil de tolérance connu du midazolam, celui chez les adultes ayant été considéré comme étant identique à celui observé chez les enfants, la Commission considère que BUCCOLAM (midazolam) 10 mg, solution buccale n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. rubrique 4.2 du présent avis) dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les adultes.
Population cible	La population cible est estimée à 345 000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle ^{6,...}	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Rappel des données cliniques d'efficacité précédemment examinées par la Commission en pédiatrie (avis du 18 juillet 2012)	11
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Modification du parcours de soins	13
3.5 Programme d'études	13
4. Conclusions de la Commission de la Transparence	13
4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	13
4.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	14
4.3 Service Médical Rendu	14
4.4 Amélioration du Service Médical Rendu	15
4.5 Population cible	15
4.6 Demande de données	16
4.7 Autres recommandations de la Commission	16
5. Annexe – données de pharmacocinétique issues de l'étude	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication chez l'adulte
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons (dès 3 mois), jeunes enfants, enfants, adolescents et adultes . »
DCI (code ATC) Présentations concernées	midazolam (N05CD08) BUCCOLAM 10 mg, solution buccale – 4 seringue(s) préremplie(s) polypropylène jaune(brun) de 2 ml (CIP : 34009 221 087 1 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Neuraxpharm (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 05/09/2011 (AMM spécifique pour un usage pédiatrique PUMA) : « traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans). » Date des rectificatifs et teneur : 21/10/2024 : extension d'indication chez l'adulte (objet du présent avis) AMM associée à un Plan de Gestion des Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui/Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. • Renouvellement non restreint. • Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement (article R.5121-96 du code de la santé publique) • Médicament à prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée A noter selon les informations du laboratoire que l'ANSM a envisagé en 2023 d'élaborer un cadre de prescription compassionnelle (CPC) afin de sécuriser l'utilisation de la spécialité BUCCOLAM (midazolam) dans cette indication.
Posologie dans l'indication évaluée	BUCCOLAM ne doit être utilisé par les accompagnants que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été fait. La dose habituelle indiquée chez l'adulte est de 10 mg (couleur de l'étiquette orange). Les accompagnants ne doivent administrer qu'une seule dose de midazolam. Si la crise convulsive n'a pas cessé dans les 10 minutes suivant l'administration de midazolam, un service d'urgences médicales doit être appelé immédiatement et la seringue vide doit être remise au professionnel de santé afin qu'il soit informé de la dose reçue par le patient. Une seconde dose ou une dose répétée en cas de réapparition des crises après une réponse initiale ne doit pas être administrée sans avis médical préalable (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients présentant un risque accru de dépression respiratoire due aux benzodiazépines, l'administration de BUCCOLAM sous la supervision

	d'un professionnel de la santé doit être envisagée avant de commencer le traitement par BUCCOLAM, afin d'évaluer le risque de dépression respiratoire sous BUCCOLAM. Cette administration peut être effectuée en l'absence de crise. [...] Les sujets âgés sont plus sensibles aux effets des benzodiazépines. Chez les patients à partir de 60 ans et chez les personnes âgées, BUCCOLAM doit être utilisé avec prudence. Pour plus de précisions, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un dérivé du groupe des imidazobenzodiazépines.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : BUCCOLAM (midazolam) est : – en cours d'évaluation dans son extension d'indication adulte en Italie, Espagne et Belgique – pris en charge dans son extension d'indication adulte en Allemagne et au Royaume-Uni Il n'est en revanche pas commercialisé aux Pays-Bas.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué BUCCOLAM (midazolam) dans cette même indication dans la population pédiatrique chez les nourrissons (dès 3 mois), jeunes enfants, enfants et adolescents et lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure (IV) dans la stratégie thérapeutique compte-tenu de son administration par voie buccale et de sa présentation sous forme de seringues préremplies prêtes à l'emploi. (Avis du 18 juillet 2012¹). La CT a réévalué le renouvellement d'inscription de BUCCOLAM (midazolam) en 2017 et a considéré que son SMR restait important dans l'indication pédiatrique concernée (Avis du 22 novembre 2017²).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 25 juin 2025. • Date d'adoption : 9 juillet 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 2 septembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contributions écrites : Alliance Syndrome de Dravet et EFAPPE épilepsies Fédération d'associations en faveur de personnes handicapées par des épilepsies sévères) – Expertise externe : Non

¹ Avis de la Commission du 18 juillet 2012. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1284604/fr/buccolam-midazolam [accédé le 12/06/2025]

² Avis de la Commission du 22 novembre 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2818022/fr/buccolam-midazolam [accédé le 20/06/2025]

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une des manifestations suivantes³ :

- Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ;
- Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées ;
- Un diagnostic d'un syndrome épileptique.

La classification des épilepsies de l'International Against Epilepsy (ILAE) définie en 2017⁴ et actualisée récemment en 2025⁵ suit un schéma à 3 niveaux : le premier correspond au type de crise (crise focale, crise généralisée et crise de point de départ inconnu), le deuxième niveau au type d'épilepsie (focal, généralisé, généralisé et focal combiné, inconnu) et le troisième niveau au syndrome épileptique. L'étiologie (structurelle, génétique, infectieuse, métabolique, auto immune, inconnue) doit être recherchée dans la mesure du possible à tous les niveaux.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les crises partielles, aujourd'hui appelées focales, sont localisées dans une seule région du cerveau, et n'en affecte qu'une partie. Elles sont dites simples ou complexes selon que le patient garde ou non son état de conscience. Ces crises d'épilepsie peuvent se généraliser lorsqu'elles s'étendent à d'autres régions du cerveau.

Les crises généralisées d'emblée sont sous-tendues par un réseau bilatéral cortico-sous-cortical. Elles peuvent être de différents types : absence, crises tonico-cloniques et crises myocloniques, crises cloniques, toniques ou atoniques.

Les crises tonico-cloniques bilatérales sont associées à la morbidité et à la mortalité les plus élevées⁵.

La majorité des crises ont une durée inférieure à 2 minutes, se résolvent spontanément et ne nécessitent pas de traitement. Les crises prolongées peuvent se compliquer d'un état de mal épileptique (EME). L'EME se caractérise par la succession rapprochée de crises ou une prolongation de celles-ci avec selon la définition ILAE⁶ :

- une durée T1 à partir de laquelle on définit l'EME et débute le traitement,
- une durée T2 à partir de laquelle on peut redouter des séquelles à long terme sur la foi de modèles animaux et d'études de recherche clinique.

L'EME tonico-clonique généralisé, forme la plus fréquente de l'EME, est ainsi défini de façon opérationnelle par une crise généralisée dont les manifestations motrices se prolongent au-delà de cinq minutes ou par des crises (≥ 2) qui se répètent à des intervalles brefs sans reprise de conscience

³ Haute Autorité de Santé – Recommandation de bonnes pratiques - Epilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes – Octobre 2020.

⁴ ILAE Classification of the Epilepsies (2017) <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/ilaeclassification-of-the-epilepsies-2017>

⁵ Beniczky S, Trinka E, Wirrell E et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2025 ; 66 :1804-23.

⁶ Trinka E, Cock H, Hesdorffer D et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 ; 56 :1515-23.

intercritique (non réponse à des ordres simples)⁷. Les autres types d'EME sont définis de façon opérationnelle par une crise se prolongeant au-delà de 10 à 15 minutes. Environ la moitié des EME surviennent chez des patients atteints d'épilepsie tandis que la seconde moitié des EME sont inauguraux et dits « de novo ». Les étiologies principales des EME chez l'adulte sont : un sous-dosage en médicaments antiépileptiques, une étiologie cérébrale non aiguë (dont les AVC dans la grande majorité des cas) et un AVC datant de moins de 7 jours. Les répercussions systémiques de l'EME évoluent en deux temps. La phase d'hyperadrénergisme (HTA, tachycardie, arythmie, hyperventilation, hyperthermie, hyperglycémie) permet de faire face à la demande métabolique cérébrale accrue. Ensuite, la phase d'hypotension voire de défaillance hémodynamique, avec hypoxémie, est susceptible d'aggraver la souffrance neuronale. Les principaux facteurs de risque de mortalité de l'EME sont : l'âge, les comorbidités, la survenue de complications. De même que l'étiologie, la durée de l'EME avant le traitement ainsi que les caractéristiques de l'EEG sont également des facteurs associés au mauvais pronostic de l'EME.

Épidémiologie

L'épilepsie est un trouble neurologique complexe dont l'incidence en France est évaluée à 39/100 000 personnes⁸ et augmente notablement avec l'âge surtout après 60 ans. En Europe, la prévalence de l'épilepsie est estimée à 4,5-5,0‰ chez l'enfant et l'adolescent, 6‰ chez l'adulte de 20 à 64 ans, et 7‰ au-delà de 65 ans⁹. L'incidence des états de mal épileptiques (EME), difficile à estimer, serait de l'ordre de 6 à 40 nouveaux patients pour 100 000 individus par an⁷.

2.2 Prise en charge actuelle^{7,10,11,12}

Les crises convulsives aiguës prolongées et a fortiori l'EME constituent une urgence thérapeutique devant être prise en charge le plus précocement possible afin d'éviter la survenue de complications et de séquelles. L'efficacité des traitements est maximale lorsqu'ils sont débutés en tout début des crises. L'absence de traitement précoce majore le risque de pharmacorésistance et d'échec des traitements de première ligne.

L'enquête étiologique est effectuée parallèlement à la mise en œuvre du traitement et doit être centrée sur la recherche des causes (hyperthermie, glycémie, méningite, etc...) appelant un traitement spécifique d'urgence. La prise en charge symptomatique associe un traitement antiépileptique et des mesures générales (prévention des traumatismes, liberté des voies aériennes, oxygénothérapie).

La stratégie thérapeutique de prise en charge des crises convulsives aiguës prolongées repose en première ligne sur l'utilisation des benzodiazépines comme traitement de référence.

En préhospitalier (domicile, institution), en l'absence d'accès veineux, les benzodiazépines doivent être administrées par voie transmuqueuse : diazépam par voie rectale ou midazolam par voie buccale.

⁷ Société de réanimation de langue française/Société française de médecine d'urgence. Recommandations Formalisées d'Experts. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures. 2018

⁸ Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Octobre 2014.

⁹ Forsgren L, Beghi E, Oun A et al.. The epidemiology of epilepsy in Europe : a systematic review. Eur J Neurol 2005 ;12 :245-53

¹⁰ NICE. Guideline. Epilepsies in children, young people and adults. 2025

¹¹ Glauser T, Shinnar S, Gloss D et al. Evidence-Based Guideline : Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr. 2016 ; 16 :48-61.

¹² https://www.sfmh.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2014/donnees/pdf/071.pdf [accédé le 23/06/2025]

En milieu hospitalier ou lors du transport médicalisé, lorsque l'abord veineux est rapidement accessible, l'administration sous surveillance cardiorespiratoire d'une benzodiazépine (clonazépam, diazépam ou midazolam) par voie intraveineuse lente est recommandée (cf. « Comparateurs cliniquement pertinents » *infra*). Une seconde dose de benzodiazépine pourra être administrée en cas d'absence de cessation de la crise dans les 5 minutes suivant la première dose uniquement après avis médical.

Dans le contexte d'urgence spécifique de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé, en cas d'absence de réponse à deux doses de benzodiazépines, un traitement de deuxième ligne avec l'un des antiépileptiques suivants sera proposé : valproate de sodium, fosphénytoïne ou phénytoïne, phénobarbital, lévétiracétam. En cas d'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé réfractaire à un traitement de deuxième ligne, la prise en charge justifie d'une anesthésie générale associant ventilation mécanique et transfert en Unité de réanimation.

Concernant les autres types d'états de mal épileptique, la prise en charge médicamenteuse de seconde ligne et plus, et notamment le délai entre chaque nouvelle ligne de traitement va dépendre du type d'état de mal épileptique, de son retentissement clinique, du pronostic associé, et de son profil évolutif.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

A ce jour, aucune autre spécialité ne dispose d'une AMM spécifique dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées **chez les adultes**.

Les autres benzodiazépines recommandées en traitement de première intention des crises convulsives aiguës prolongées chez l'adulte sont les suivantes^{7,10,11} :

- spécialités VALIUM (diazépam) 10 mg /2 ml, solution injectable et génériques en administration intraveineuse (IV) ou intrarectale chez l'adulte (AMM dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte par voie injectable et dans le traitement d'urgence par voie rectale des crises convulsives **du nourrisson et de l'enfant**)
- spécialité RIVOTRIL (clonazépam) 1 mg/1 ml, solution à diluer injectable en ampoule en administration IV ou intramusculaire (IM) (AMM dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte par voie injectable)
- génériques à base de midazolam injectable¹³ en administration IV ou IM (AMM dans la sédation et l'anesthésie).

Ces traitements étant recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutique, ils sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation.

Il est à noter que les recommandations citent également l'usage du midazolam intranasal en traitement de première intention⁷. Aucune spécialité en France ne dispose cependant d'une AMM autorisant l'usage selon cette voie d'administration.

Enfin une spécialité buvable à base de midazolam OZALIN 2 mg/mL, solution buvable en récipient unidose est prise en charge mais indiquée en pédiatrie uniquement (chez les nourrissons, enfants et adolescents âgés de 6 mois à 17 ans) et uniquement dans une indication de sédation modérée avant

¹³ Les spécialités à base de midazolam actuellement commercialisées sont les suivantes : MIDAZOLAM ACCORD 1mg/1ml, 5mg/ml, solution injectable, et les autres génériques (AGUETTANT, KALCEKS, LICONSA, PANPHARMA, VIATRIS)

une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie. Prenant en compte son délai d'action incompatible avec l'indication d'urgence de traitement des crises convulsives aiguës prolongées, cette spécialité n'est pas retenue comme un CCP.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les adultes. Il persiste notamment un besoin médical de mise à disposition de formes pharmaceutiques hors injectable permettant notamment une administration facilitée en ambulatoire dans ce contexte d'urgence thérapeutique.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'extension d'indication de BUCCOLAM (midazolam) chez l'adulte (objet du présent avis) repose sur :

- une étude de biodisponibilité relative (LESVIBUCCO/23/BQ-3 – EU trial : 2023-504903-10-00 - non publiée) dont l'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique d'une dose unique de 15 mg de midazolam 7,5 mg/1,5 ml solution buccale (BUCCOLAM) par rapport à une dose unique de 10 mg de solution de midazolam 10 mg/2ml pour injection intramusculaire (HYPNOVEL) chez 22 adultes sains à jeun ; la bioéquivalence entre une dose de 15 mg de midazolam par voie buccale et une dose de 10 mg de midazolam IM n'a pu être établie¹⁴, après administration d'une dose unique dans des conditions de jeûne (cf. annexe).

Il est à noter selon le RCP qu'après administration buccale, le midazolam est absorbé rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 minutes. La biodisponibilité absolue du midazolam administré par voie buccale est d'environ 75 % chez l'adulte et la demi-vie d'élimination terminale est de 204 minutes soit environ 3,4 heures.

- une étude de modélisation de pharmacocinétique de population pour le midazolam et le 1-hydroxymidazolam en utilisant les données de l'étude de biodisponibilité précitée et afin de définir la dose adulte ; les paramètres pharmacocinétiques simulés pour la posologie recommandée chez les adultes (non âgés, non obèses) ont suggéré que la dose de 10 mg chez tous les adultes conduit à une exposition similaire à celle de tous les groupes d'âge pédiatriques à leurs doses thérapeutiques correspondantes. **La dose unique de 10 mg a ainsi été recommandée chez l'adulte, correspondant à celle actuellement recommandée chez l'enfant et l'adolescent âgés de 10 à 18 ans.**

Au total, aucune étude clinique n'a été spécifiquement réalisée avec la spécialité BUCCOLAM (midazolam) chez l'adulte dans l'indication concernée. **L'efficacité de BUCCOLAM établie dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées dans la population pédiatrique sur la base des**

¹⁴ Pour rappel, la bioéquivalence est établie si les intervalles de confiance à 90% des ratio des moyennes médicament testé/médicament de référence des paramètres pharmacocinétiques d'AUC et de Cmax sont compris entre 80% et 125% (EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010)

données de la littérature a été extrapolée à la population adulte sur la base d'une exposition similaire (« PK bridge »)^{15,16}. L'EPAR précise que : « la similitude en termes de maladie entre les deux populations pédiatrique et adulte n'a pas été discutée dans le cadre de l'exercice d'extrapolation. Bien que rien n'indique que ces types de crises aiguës puissent se présenter différemment chez l'enfant et l'adulte, une différence ne peut être exclue. Étant donné qu'il s'agit d'un traitement aigu en situation d'urgence, combiné aux recommandations cliniques, une approche d'extrapolation fondée uniquement sur la similarité d'exposition peut être acceptée pour le produit actuel. »

Un rappel des données cliniques ayant appuyé l'AMM de BUCCOLAM (midazolam) en pédiatrie est rappelé ci-dessous.

A noter que des données issues de la littérature^{17, 18, 19, 20, 21, 22, 23} ont été également fournies dans le cadre de l'obtention de l'extension d'AMM chez l'adulte ont été également transmises par le laboratoire. Ces études ne seront pas détaillées compte-tenu de leurs objectifs et de leurs différentes limites méthodologiques (absence de comparaison, absence de randomisation, étude ouverte, étude monocentrique, étude rétrospective, faibles effectifs de patients, dose de midazolam évaluée différente de celle validée par l'AMM, études ne portant pas sur le midazolam en administration buccale) :

- une étude¹⁷ prospective, comparative, non randomisée, en ouvert, réalisée dans un centre norvégien dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du midazolam solution buccale 10 à 20 mg par rapport au diazépam par voie rectale comme traitement d'urgence chez 22 patients adultes atteints de crises convulsives ou non, en série, ou d'un état de mal épileptique ;
- une étude¹⁸ prospective non comparative réalisée dans un centre espagnol dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du midazolam solution buccale 5 mg dans la pratique clinique pour le traitement de crises prolongées chez 10 patients adultes épileptiques avec encéphalopathie sévère ;
- une étude¹⁹ observationnelle rétrospective anglaise non comparative, réalisée dans 4 cliniques anglaises en soins ambulatoires proposant une prise en charge de l'épilepsie dont l'objectif était de décrire l'utilisation, l'efficacité et la posologie du midazolam solution buccale dans le traitement d'urgence des crises d'épilepsie ;
- une étude²¹ rétrospective de cohorte allemande réalisée dans deux cliniques allemandes en soins ambulatoires proposant une prise en charge de l'épilepsie sous la forme d'une enquête par questionnaire dont l'objectif était d'évaluer l'utilisation des traitements d'urgence de la crise, dont le midazolam solution buccale, chez des patients adultes épileptiques ;
- trois études^{20,22,23} dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du midazolam par voie parentérale (IM ou IV) ou intranasale : une étude prospective comparative de non-infériorité versus lorazépam

¹⁵ EPAR de BUCCOLAM (midazolam) : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/buccolam-h-c-002267-ii-0061-epar-assessment-report-variation_en.pdf [accédé le 16/06/2025]

¹⁶ EMA : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/buccolam-epar-medicine-overview_fr.pdf [accédé le 16/06/2025]

¹⁷ Nakken KO, Lossius MI. Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus. Acta Neurol Scand. 2011 ; 124 : 99-103.

¹⁸ Melendez R, Batista D, Font D et al. [Prolonged convulsions treated with buccal midazolam in a setting of mentally retarded patients with refractory epilepsy]. Neurologia. 2006 ; 21 : 411-3.

¹⁹ Shankar R, Goodwin M, Toland J et al. Oro-mucosal midazolam maleate: Use and effectiveness in adults with epilepsy in the UK. Epilepsy Behav. 2021 ; 123 : 108242.

²⁰ Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. N Engl J Med. 2012 ; 366 : 591-600.

²¹ Kadel J, Bauer S, Hermsen A M et al. Use of Emergency Medication in Adult Patients with Epilepsy: A Multicentre Cohort Study from Germany. CNS Drugs. 2018 ; 32 : 771-81

²² Clemency BM, Ott JA, Tanski CT et al. Parenteral midazolam is superior to diazepam for treatment of prehospital seizures. Prehosp Emerg Care. 2015 ; 19 : 218-23.

²³ Guterman EL, Sporer KA, Newman TB et al. Real-World Midazolam Use and Outcomes With Out-of-Hospital Treatment of Status Epilepticus in the United States. Ann Emerg Med. 2022 ; 80 : 319-28.

IV dans le traitement de l'état de mal épileptique et deux études rétrospectives respectivement dans le traitement des crises en préhospitalier et dans le traitement de l'état de mal épileptique en dehors de l'hôpital ;

L'EPAR de BUCCOLAM (midazolam) précise par ailleurs que sur la base de ces données issues de la littérature, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'efficacité du midazolam buccal pour le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez l'adulte.

A noter enfin que les données de pharmacocinétique dans la population âgée étaient limitées (analyse chez 4 patients ≥ 65 ans). Le RCP précise que l'exposition au midazolam après administration buccale chez les adultes âgés de 60 à 70 ans est similaire à celle des jeunes adultes. L'exposition chez les adultes de plus de 70 ans après administration buccale n'est pas connue mais peut augmenter car après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination peut être prolongée jusqu'à quatre fois.

3.2 Rappel des données cliniques d'efficacité précédemment examinées par la Commission en pédiatrie (avis du 18 juillet 2012¹)

« L'efficacité du midazolam par voie buccale a été évaluée dans cinq études comparatives publiées^{24,25,26,27,28}.

Le midazolam par voie buccale a été comparé au diazépam par voie rectale dans le traitement de crises convulsives prolongées au cours de quatre études^{24,25,26,27} (294 enfants). Le pourcentage d'arrêt des crises convulsives en moins de 10 minutes a varié entre 65 et 78 % avec le midazolam buccal et entre 41 et 85 % avec le diazépam intrarectal. La fréquence de récurrence des crises convulsives dans les 24 heures évaluée dans une de ces études n'a pas été différente entre le midazolam par voie buccale et le diazépam intrarectal. La méthodologie de ces quatre études (en ouvert ou simple aveugle, pseudo-randomisation, dose du diazépam etc.) ne permet pas de conclure à la supériorité du midazolam buccal sur le diazépam rectal. L'EMA a considéré que le midazolam buccal était non-inférieur au diazépam intrarectal dans le traitement des crises aiguës convulsives chez l'enfant.

Le midazolam par voie buccale a été comparé au diazépam IV dans une étude²⁸. Le pourcentage d'arrêts des crises convulsives en moins de 5 minutes a été comparable entre les deux traitements. L'efficacité a été moins rapide avec le midazolam buccal mais le délai d'administration plus court (facilité d'administration) qu'avec le diazépam IV.

Il est à noter qu'aucune de ces études n'a été réalisée en ambulatoire alors que le principal intérêt du midazolam par voie buccale est son utilisation en médecine d'urgence pré-hospitalière.

Le profil de tolérance du midazolam est connu. Les principaux effets indésirables du produit sont ceux des benzodiazépines : somnolence, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire, amnésie antérograde, réactions paradoxales. Sur la base des informations disponibles dans les études, la tolérance

²⁴ Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 623-626.

²⁵ Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gürer YK. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005 ;44:771-6.

²⁶ McIntyre J, Robertson S, Norris E et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 205-210.

²⁷ Mpimbaza A, Ndezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008; 121: e58-64.

²⁸ Talukdar B, Chakrabarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: a randomized controlled trial. *Brain Dev.* 2009 ;31:744-9.

du midazolam a été similaire à celle du diazépam notamment en termes de survenue de dépressions respiratoires.

L’insuffisance des données chez l’enfant âgé de 3 à 6 mois, particulièrement exposé à l’obstruction des voies aériennes et à l’hypoventilation ont fait réserver l’utilisation du produit, dans cette tranche d’âge, au milieu hospitalier où le monitoring de la fonction respiratoire et l’équipement d’assistance respiratoire sont accessibles. »

3.3 Profil de tolérance

Selon l’EPAR : « bien que le profil de sécurité du midazolam puisse être considéré comme bien caractérisé, les données de sécurité fournies concernant l’administration buccale dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez l’adulte sont considérées comme trop limitées pour établir un profil de sécurité pour cette formulation spécifique. La plupart des études bibliographiques manquaient de détails concernant la survenue d’effets indésirables et d’autres aspects de sécurité. [...]

Le profil de tolérance de BUCCOLAM (midazolam), solution buccale chez l’adulte a ainsi été établi sur des données supplémentaires évaluant le midazolam selon différentes voies d’administration à savoir intramusculaire et intranasale²⁹ et ayant rapporté des profils pharmacocinétiques du midazolam similaires pour toutes les voies d’administration. **Au total, le profil de tolérance chez les adultes a été considéré comme étant identique à celui observé chez les enfants.**

Pour rappel, les EI fréquents rapportés par le RCP sont les suivants : sédation, somnolence, diminution du niveau de conscience, dépression respiratoire et les nausées et vomissements. Une dépression respiratoire survient à une fréquence allant jusqu’à 5 %, c’est une complication connue des crises convulsives mais elle est également associée au midazolam. Un épisode de prurit a été jugé comme ayant une relation possible avec l’administration de midazolam par voie buccale.

Depuis la précédente évaluation par la Commission dans la population pédiatrique (avis CT du 18 juillet 2012, la rubrique 4.4. Mises en garde et précautions d’emploi a été modifiée pour intégrer des mises en gardes relatives à l’administration du midazolam à certains patients à haut risque et la nécessité pour ceux-ci de doses pouvant être plus faibles :

- adultes de plus de 60 ans,
- patients souffrant d’une maladie chronique ou d’un affaiblissement, par exemple,
- patients souffrant d’insuffisance respiratoire chronique
- patients souffrant d’insuffisance rénale chronique, d’insuffisance hépatique ou d’insuffisance cardiaque
- patients pédiatriques présentant une instabilité cardiovasculaire.

Le laboratoire a également transmis le PGR de BUCCOLAM (midazolam) (version 8.2 du 04/06/2024) ; le résumé des risques est présenté ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Inhalation / pneumopathie d’inhalation Etouffement / asphyxie au niveau du bouchon de la seringue Erreurs médicamenteuses
Informations manquantes	Utilisation chez l’enfant âgé de moins de 6 mois

²⁹ A noter que le midazolam en administration intranasale ne dispose pas d’une AMM en France.

Le laboratoire a également transmis les informations issues des PSUR couvrant la période du 10 septembre 2019 au 09 septembre 2022. Aucun nouveau signal n'a été rapporté durant cette période.

A la demande des autorités, les données relatives à une réaction/choc anaphylactique et à une réaction/choc anaphylactoïde associées au midazolam ont été analysées. Aucune information significative n'a été retrouvée au sujet de ces signaux pouvant modifier le profil de tolérance du produit.

En janvier 2018, il est à noter qu'une lettre aux professionnels de santé a été diffusée afin d'informer sur un éventuel défaut des seringues en plastique pré-remplies (capuchon des seringues) de BUCCOLAM (midazolam), tous dosages et de la nécessité de vérifier l'embout de la seringue avant d'administrer le médicament afin d'éviter le risque d'inhalation ou d'ingestion du capuchon³⁰. Le laboratoire, en accord avec l'ANSM et par mesure de précaution, a effectué un rappel de lots de 4 spécialités BUCCOLAM (midazolam), solution buccale en seringue pré-remplie concernées par ce défaut qualité. En septembre 2020, l'ANSM a sollicité le laboratoire afin de mettre en œuvre des mesures additionnelles de minimisation des risques avec un carnet de suivi des crises d'épilepsie et un guide d'administration précisant notamment ce risque d'inhalation et d'ingestion³¹.

3.4 Modification du parcours de soins

La spécialité BUCCOLAM (midazolam) est la seule benzodiazépine en administration buccale à disposer d'une indication AMM dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les adultes. Les autres benzodiazépines indiquées en première intention chez l'adulte sont sous formes injectable (IM ou IV) ou sous forme intrarectale.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Sans objet.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La spécialité BUCCOLAM (midazolam) 10 mg solution buccale est une alternative en première intention aux autres benzodiazépines disponibles dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les adultes.

Les accompagnants ne doivent administrer qu'une seule dose de midazolam. En cas de réapparition des crises après une réponse initiale, une seconde dose ou une dose répétée ne doit pas être administrée sans avis médical préalable.

Il est rappelé, conformément au RCP, que pour les patients présentant un risque accru de dépression respiratoire due aux benzodiazépines, l'administration de BUCCOLAM (midazolam)

³⁰ Site ANSM : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/buccolam-avertissement-lie-au-risque-dinhalation-ingestion-du-capuchon-de-seringues-pre-remplies> [accédé le 24/06/2025]

³¹ Site ANSM <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/midazolam> [accédé le 24/06/2025]

sous la supervision d'un professionnel de la santé doit être envisagée avant de commencer le traitement, afin d'évaluer le risque de dépression respiratoire sous BUCCOLAM (midazolam). Cette administration peut être effectuée en l'absence de crise.

Il convient d'être particulièrement prudent lors de l'administration de midazolam à des patients à haut risque : adultes de plus de 60 ans, patients souffrant d'une maladie chronique ou d'une altération de l'état général par exemple, patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique, patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance cardiaque et les patients pédiatriques présentant une instabilité cardiovasculaire. Ces patients à haut risque peuvent nécessiter des doses plus faibles (cf. RCP).

4.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

4.3 Service Médical Rendu

- Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. Les crises prolongées et à fortiori l'EME constituent des urgences et peuvent engager le pronostic vital et/ou fonctionnel.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative des crises convulsives aiguës prolongées.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'une alternative en première intention aux autres benzodiazépines disponibles dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les adultes.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - d'un potentiel impact sur l'organisation des soins prenant en compte sa voie d'administration par rapport aux alternatives disponibles mais sans démonstration formelle sur celle-ci,

BUCCOLAM (midazolam) 10 mg, solution buccale, 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 BUCCOLAM (midazolam) 10 mg, solution buccale, est important dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les adultes.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BUCCOLAM (midazolam) 10 mg, solution buccale, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la

liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les adultes et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

4.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'efficacité du midazolam solution buccale ayant été établie dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées dans la population pédiatrique, principalement en tant qu'alternative au diazépam intrarectal,
- de l'efficacité chez l'adulte reposant sur l'extrapolation des résultats d'efficacité observés dans la population pédiatrique et des données de pharmacocinétique,
- de l'absence de données d'efficacité comparatives chez l'adulte avec les autres benzodiazépines disponibles,
- de l'administration par voie buccale étant plus appropriée au traitement ambulatoire par rapport aux voies d'administration des autres benzodiazépines disponibles, sans toutefois de démonstration formelle de l'amélioration des conditions des soins,
- du profil de tolérance connu du midazolam, celui chez les adultes ayant été considéré comme étant identique à celui observé chez les enfants,

la Commission considère que BUCCOLAM (midazolam) 10 mg, solution buccale, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. rubrique 4.2 du présent avis) dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les adultes

4.5 Population cible

La population-cible de BUCCOLAM (midazolam) 10 mg solution buccale correspond aux adultes atteints de crises convulsives aiguës prolongées. Le libellé d'indication précise que la spécialité ne doit être utilisée chez l'adulte que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été fait.

Une étude de Santé publique France publiée en 2024³² a eu pour objectif d'estimer la prévalence de l'épilepsie traitée en France (métropole et départements-régions d'outre-mer – DROM) et d'en étudier les variations socio-démographiques et spatiales au 1er janvier 2020 à partir des données du Système national des données de santé (SNDS). Cette étude a permis d'identifier au total 685 122 personnes épileptiques au 1^{er} janvier 2020, soit une prévalence de l'épilepsie traitée de 10,2 pour 1000 habitants.

Le pourcentage de la population âgée de plus de 20 ans est estimée à 50%, soit 345 000 patients³³.

La population cible est estimée à 345 000 patients.

³² <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/l-epilepsie-apparaît-comme-un-marqueur-des-inegalites-de-sante-en-france> [accédé le 20/06/2025]

³³ INSERM Epilepsie : Un ensemble de maladies complexe encore mal compris. Modifié le 01/03/2018. <https://www.inserm.fr/dossier/epilepsie/>

4.6 Demande de données

Sans objet.

4.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

5. Annexe – données de pharmacocinétique issues de l'étude

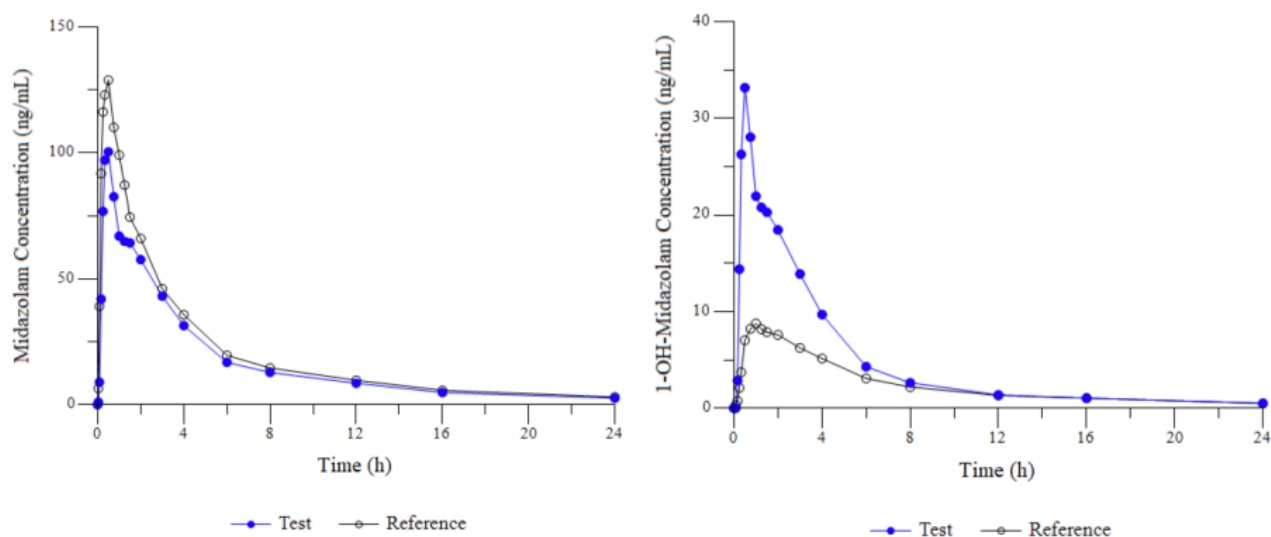


Figure 1. Concentrations plasmatiques en midazolam et 1-hydroxymidazolam au cours du temps suivant l'administration de BUCCOLAM solution buccale (test) et HYPNOVEL injection IM (référence) (n=22) – étude LESVIBUCCO/23/BQ-3

Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques du midazolam (n=22) dans l'étude LESVIBUCCO/23/BQ-3

Arithmetic means ($\pm$ SD)		
Pharmacokinetic parameter	Test product n ¹ = 22	Reference product n ¹ = 22
AUC _(0-t) ng.h/ml	392.50 $\pm$ 87.08	474.27 $\pm$ 104.82
AUC _(0-∞) ng.h/ml	420.76 $\pm$ 103.76	509.40 $\pm$ 122.87
C _{max} ng/ml	130.85 $\pm$ 53.19	142.95 $\pm$ 38.32
t _{max} ² h	0.50 (0.25-3.00)	0.42 (0.08-1.50)

¹ "n" stands for number of subjects.

² t_{max} values presented correspond to the median values. Minimum and Maximum values are presented between brackets.

Tableau 2. Evaluation de la bioéquivalence du midazolam (n=21) dans l'étude LESVIBUCCO/23/BQ-3

Pharmacokinetic parameter	Test-to-Reference Geometric Mean Ratio (%)	90% Confidence Interval	Intra-Subject Coefficient of Variation (%)
AUC _(0-t)	82.04	76.30 - 88.21	13.6
C _{max}	86.23	70.63 - 105.28	38.7