

AVIS DE LA COMMISSION

7 avril 2004

**DIPRIVAN 200 mg/20 ml, émulsion injectable (IV) en ampoule**

**Boîte de 5**

Date de l'AMM initiale : 14/03/1986

Rectificatif A.M.M. : 05/08/2003 (extension d'indication)

**DIPRIVAN 500 mg/50 ml, émulsion injectable (IV) en flacon**

**Boîte de 1**

Date de l'AMM initiale : 27/07/1990

Rectificatif A.M.M. : 20/10/2003 (extension d'indication)

**DIPRIVAN 500 mg/50 ml, émulsion injectable en seringue-pré-remplie**

**Boîte de 1**

Date de l'AMM initiale : 08/07/1996

Rectificatif A.M.M. : 20/10/2003 (extension d'indication)

**DIPRIVAN 1 g/100 ml, émulsion injectable (IV) en flacon**

**Boîte de 1**

Date de l'AMM initiale : 27/07/1990

Rectificatif A.M.M. : 20/10/2003 (extension d'indication)

**Laboratoires AstraZeneca**

propofol

Liste I – Réserve hospitalière

**Motif de la demande:** inscription Collectivités dans l'extension d'indication - **la sédation anesthésique des actes de courte durée et en complément d'anesthésie loco-régionale**

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

propofol

## 1.2. Indications

### a) ANESTHESIE

- Le propofol est un agent anesthésique intraveineux, d'action rapide, utilisable pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie.

- Le propofol peut être administré chez l'adulte, chez l'enfant et chez le nourrisson de plus de 1 mois.

### b) SEDATION

Le propofol peut être utilisé pour :

- la sédation des patients ventilés requérant des soins intensifs en unité de réanimation chirurgicale ou médicale,
- **la sédation anesthésique des actes de courte durée et en complément d'anesthésie loco-régionale.**

Réservé à l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.

## 1.3. Posologie

### SEDATION ANESTHESIQUE POUR LES ACTES DE COURTE DUREE ET EN COMPLEMENT D'ANESTHESIE LOCO-REGIONALE

Lors de l'utilisation en sédation anesthésique pour acte diagnostique et/ou thérapeutique, ou en complément d'anesthésie loco-régionale, il est recommandé d'administrer le propofol en injection lente ou en perfusion pour l'initialisation et en perfusion continue pour l'entretien.

Chez les sujets jeunes et en bon état général, la dose initiale sera de 0,5 à 1 mg/kg en injection lente ou en perfusion sur une période de 1 à 5 minutes. L'entretien se fera par une perfusion à la dose de 1 à 4,5 mg/kg/h avec ajustement en fonction de l'effet clinique recherché.

Chez les patients âgés et/ou grade ASA III et ASA IV, la posologie initiale ne devra pas dépasser 0,5 mg/kg en injection lente ou en perfusion sur une période de 1 à 5 minutes suivi de la perfusion de 1,5 mg/kg/h à ajuster en fonction de l'effet clinique recherché.

#### 1.4. Propriétés pharmacodynamiques

Le propofol est un anesthésique général d'action rapide (délai d'environ 30 secondes), de courte durée, permettant un contrôle facile du niveau d'anesthésie et un réveil généralement rapide. Son mécanisme d'action est mal connu. Le réveil suivant l'anesthésie est généralement rapide sans queue d'anesthésie (Cf. RCP).

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

N : Système nerveux  
N01 : Anesthésiques  
N01A : Anesthésiques généraux  
N01AX : Autres anesthésiques généraux  
N01AX10 : Propofol

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique pour la sédation anesthésique des actes de courte durée et en complément d'anesthésie loco-régionale :

#### 2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les anesthésiques généraux contenant du propofol et indiqués pour la sédation anesthésique des actes de courte durée et en complément d'anesthésie loco-régionale :

- PROPOFOL LIPURO 1%, émulsion injectable ou pour perfusion.

#### 2.2.2 Evaluation concurrentielle Sans objet.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont des hypnotiques et sédatifs (étomidate, midazolam considéré comme la benzodiazépine de référence en réanimation), des anxiolytiques (diazépan), des analgésiques morphinomimétiques (alfentanil), des anesthésiques généraux (kétamine notamment en pédiatrie). Ces médicaments peuvent être utilisés en association (exemple : midazolam + alfentanil). Tous sont utilisés par voie intraveineuse.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données suivantes ont été déposées par les laboratoires AstraZeneca :

- des études non comparatives, ou comparant plusieurs posologies de propofol
- cinq études comparatives propofol *versus* midazolam
- des études comparatives propofol *versus* l'absence de sédation, ou *versus* d'autres modes d'administration (Patient Controlled Sedation ou PCS) ou *versus* d'autres produits (rémifentanil).

L'efficacité et la tolérance du propofol, en sédation anesthésique ont été essentiellement évaluées dans des études comparatives *versus* midazolam.

#### 3.1. Efficacité

Dans les 5 études présentées par la firme et ayant comparé le propofol (DIPRIVAN) au midazolam (HYPNOVEL), il est apparu que le propofol (DIPRIVAN) a permis l'induction rapide d'une sédation dont le niveau a été facilement contrôlable. Dans trois études sur cinq, la vitesse de récupération des fonctions cognitives a été meilleure sous propofol que sous midazolam. Dans une étude, ce paramètre n'a pas été spécifiquement mesuré et dans une autre, les tests psychomoteurs n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes. Dans une étude, le temps passé en salle de réveil a été significativement plus court pour les patients ayant reçu le propofol.

Cependant ces études ont des limites méthodologiques :

- l'évaluation comparative du propofol *versus* midazolam n'a concerné qu'un nombre restreint de patients : 210 patients au total (93 patients traités par propofol et 117 patients traités par midazolam).
- les indications ont été très diverses et n'ont concerné, dans chaque étude, qu'un nombre limité de patients : résection prostatique transurétrale (13 patients sous propofol *versus* 26 sous midazolam), fibroscopie bronchique (21 patients dans chaque groupe), neuroradiologie interventionnelle (20 patients dans chaque groupe), extractions dentaires (24/33) et cholangiopancréatographie rétrograde par voie endoscopique (15/17) – données de la firme.
- l'utilisation du propofol chez les patients ayant une altération marquée de l'état général n'est pas documentée.

D'autres études cliniques récentes ont évaluées dans le cadre de cette indication, le propofol en comparaison au midazolam. Elles conduisent à des résultats semblables (cf annexe).

#### 3.2. Effets indésirables

Les profils d'effets indésirables du propofol (DIPRIVAN) et du midazolam (HYPNOVEL) sont similaires.

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans les études.

Une désaturation en oxygène ou des périodes d'apnée liées à l'injection des hypnotiques ont été observées dans deux études sur cinq, sans différence entre le groupe propofol et le groupe midazolam.

Les conséquences hémodynamiques n'ont pas été différentes entre les deux groupes dans deux études. Dans une étude, le rythme cardiaque dans le groupe propofol a été plus stable que sous midazolam.

Le propofol (DIPRIVAN) présenterait un effet antiémétique probablement supérieur à celui du midazolam (avis d'experts).

Dans une étude, il a été noté chez 25% de patients recevant du propofol une douleur au site d'injection.

L'effet dépresseur du propofol (DIPRIVAN) sur le système respiratoire doit être pris en compte, en particulier chez les personnes âgées et/ou chez les malades dont l'état général est nettement altéré. Cet effet est potentialisé en cas d'association à un analgésique morphinomimétique. Cependant, les personnes âgées sont aussi plus sensibles à l'action des benzodiazépines, notamment au midazolam (HYPNOVEL).

### **3.3. Conclusion**

Dans les études cliniques présentées, le propofol (DIPRIVAN) a induit rapidement la sédation, avec un réveil rapide et de bonne qualité. Dans 3 études sur quatre, la vitesse de récupération des fonctions cognitives a été plus rapide que sous midazolam. On ne sait pas cependant si ces propriétés sont retrouvées chez le sujet âgé et chez les sujets ayant une altération marquée de l'état général.

Chez les patients étudiés, la tolérance du propofol a été comparable à celle du midazolam. Une douleur au site d'injection a été observée dans une étude chez 25% des patients.

Par ailleurs, le propofol (DIPRIVAN), fréquemment utilisé par les anesthésistes dans la sédation anesthésique des actes de courte durée et en complément d'anesthésie loco-régionale, se distinguerait du midazolam selon les experts par les points suivants :

- délai d'action plus court,
- meilleure maniabilité. L'effet sédatif et hypnotique est dose-dépendant. Le réveil du patient peut être obtenu très rapidement.
- réveil de bonne qualité avec récupération psychomotrice plus rapide. Cette propriété présente un intérêt dans le cadre d'actes réalisés dans un cadre ambulatoire.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Dans l'extension d'indication : « la sédation anesthésique des actes de courte durée et en complément d'anesthésie loco-régionale » :**

### **4.1. Service médical rendu**

Le rapport efficacité/effets indésirables du propofol est important dans cette indication. La Commission considère qu'il serait souhaitable de disposer d'études concernant des populations plus larges et plus représentatives de l'ensemble des groupes à risque.

Le propofol (DIPRIVAN) est utilisé par les anesthésistes-réanimateurs en 1<sup>ère</sup> intention dans cette indication.

Il existe des alternatives médicamenteuses (dont le midazolam).

Le propofol présente un intérêt en termes de santé publique, tout comme le midazolam, dans la mesure où il facilite l'accès des patients à des actes à visée diagnostique et thérapeutique, dont il améliore l'acceptabilité.

Le service médical rendu par DIPRIVAN est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

L'amélioration du service médical rendu par le propofol (DIPRIVAN) est de niveau IV (mineure) par rapport au midazolam (HYPNOVEL), comparateur le plus fréquemment utilisé dans la pratique anesthésique, dans cette indication.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Pour l'obtention d'une sédation vigile, deux médicaments sont utilisés le plus souvent dans la pratique<sup>1</sup> : le midazolam et le propofol. Ils 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.

---

<sup>1</sup> Cf.

- Recommandations pour la pratique clinique. Sédation, analgésie et curarisation en réanimation. SFAR, SRLF, SFUM, GFRUP. Texte court. 2000.

- Sédation en réanimation. Concept et pratique. XI conférence de consensus de la SRLF. 2/07/93 – Bobigny.

Ces deux médicaments sont administrés par voie intraveineuse. Ils peuvent être administrés seuls ou en association avec un agent morphinique.

L'utilisation du propofol comme du midazolam, chez les personnes âgées et/ou chez les malades dont l'état général est altéré, est possible, mais nécessite une adaptation de leur posologie et une surveillance renforcée.

L'emploi de ces deux médicaments relève des anesthésistes ; leur mise en œuvre ne doit être envisagée que dans un cadre anesthésique réglementaire.

#### **4.4. Population cible**

Elle est représentée par les patients âgés de plus de 15 ans bénéficiant d'une **sédation anesthésique pour des actes à visée diagnostique ou thérapeutique de courte durée seule ou en complément d'une anesthésie loco-régionale.**

Selon les résultats d'une enquête épidémiologique<sup>2</sup> réalisée en 1996 à l'initiative de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, le nombre de procédures anesthésiques réalisées en France était de 7 937 000 (IC<sub>95</sub> : +/- 387 000), avec une incidence annuelle de 13,5 pour 100 individus. En 2003, compte tenu de l'évolution de la démographie française, on peut considérer que près de 8 100 000 procédures anesthésiques ont été réalisées.

##### **4.4.1 Sédation en complément d'une anesthésie loco-régionale**

Selon cette enquête, 5% des procédures correspondent à une sédation utilisant des agents IV en complément d'une anesthésie loco-régionale, soit 405 000 actes.

Par ailleurs, en l'absence de données précises, on fait l'hypothèse que 90% des procédures anesthésiques sont réalisées chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.

En conséquence, si on considère qu'un acte est réalisé par patient et par an, la population cible serait d'au moins 365 000 patients, chaque année.

**4.4.2 Sédation sans anesthésie locorégionale :** on ne dispose pas de données épidémiologiques fiables dans cette situation.

Selon les estimations des experts et de la firme, les actes de sédation anesthésique représenteraient environ 3% de l'ensemble des procédures anesthésiques, soit environ 300 000 actes de sédation vigile.

En conclusion, la population cible du propofol (DIPRIVAN) dans cette indication représenterait au minimum 300 000 patients, sachant que compte tenu de l'évolution des techniques, le nombre d'actes de sédation vigile devrait augmenter dans les années à venir.

---

<sup>2</sup> French survey of anesthesia in 1996. Anesthesiology 1999 ;91 (5) : 1509-1518.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, dans l'indication « sédation anesthésique des actes de courte durée et en complément d'anesthésie loco-régionale » et aux posologies de l'A.M.M.