



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 février 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen inscription : CEDACONDA 100 % V/V (sédation sous ventilation artificielle) (isoflurane) (CT-19512) MEDIPHA SANTE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à CEDACONDA.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant ce dossier, il n'y a pas de dépôt non plus.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous allez évaluer une demande d'inscription de l'isoflurane, CEDACONDA, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. C'est un halogéné qui a obtenu l'AMM le 11 août 2021 dans l'indication de la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR V par rapport au protocole dans l'indication de la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle en soins intensifs et ne revendique pas d'ISP.

Par rapport aux données, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de CEDACONDA repose sur les résultats d'une étude de phase III de non-infériorité randomisée contrôlée en ouvert et comparative versus propofol. Les patients étaient randomisés avec 150 patients dans le groupe isoflurane et 151 patients dans le groupe propofol. Les patients étaient à 60 % chirurgicaux et 40 % médicaux.

Pour ce qui est de l'efficacité, les résultats ont démontré la non-infériorité de l'isoflurane versus le propofol sur le critère de jugement principal qui est la proportion de temps passée dans la profondeur de sédation cible selon l'échelle de sédation agitation RASS. Chez les patients sédatisés par l'isoflurane, c'était non-inférieur à celle des patients ayant reçu du propofol. Le critère de jugement principal est considéré comme cliniquement pertinent au regard de l'objectif du traitement.

Pour ce qui est des données de la tolérance, les données disponibles n'ont pas montré de signaux de tolérance particuliers de l'isoflurane par rapport au propofol. En précision, l'isoflurane CEDACONDA s'administre avec un dispositif médical, le CEDACONDA ACD qui n'est pas inscrit sur la liste de la LPPR.

Pour l'expertise, nous avons sollicité les professeurs Favory et Bonnet, à qui je laisse la parole.

M. le P^r FAVORY.- Merci. Je vais faire très court, le dossier n'est pas très compliqué. La sédation par halogéné de type isoflurane est effectuée en réanimation depuis déjà plusieurs années. L'AMM a été obtenue récemment, sur une étude dont on va reparler, mais elle a déjà été montrée par la chef de projet.

Qu'est-ce que la sédation en réanimation en soins intensifs ? De plus en plus, on fait ce qu'on appelle de l'analgo-sédation, c'est-à-dire de la sédation et de l'analgésie. La sédation, c'est diminuer l'état de conscience et l'anesthésie, c'est diminuer la douleur, mais parfois, on a aussi besoin de curarisation en réanimation, comme au bloc opératoire, pour certains patients. La sédation n'est pas obligatoire. On peut très bien avoir des patients en réanimation qui ne sont pas sédatisés, mais la plupart des patients sont sédatisés au moins en partie.

Pour évaluer ce niveau de sédation, si le patient est curarisé, on n'a pas de moyens cliniques. Il y a des moyens techniques, mais j'ai simplifié, je ne vais pas rentrer dans le détail. Il y a différentes échelles cliniques à peu près comparables qui se valent toutes entre elles. La difficulté sur les échelles de sédation, c'est que les morphiniques utilisées pour l'analgésie ont un effet sédatif, mais c'est pris en compte et c'est comparable.

Les risques de la sur-sédation sont cardiovasculaires, respiratoires, neurologiques, musculaires et quelques effets propres à certains médicaments. Le comparateur, c'est le propofol, on pourrait donc parler du *Propofol-Related Infusion Syndrome* (PRIS). C'est très rare, je n'en ai pas vu en vingt ans de réanimation. C'est surtout chez les enfants que cela se voit, sur des doses importantes et des concentrations importantes. C'est une pathologie grave avec une défaillance multiviscérale, mais c'est relativement rare.

Le risque de la sous-sédation, c'est l'auto-extubation. Si le patient n'est pas assez sédaté et qu'il est intubé, il peut aller à sa sonde d'intubation et s'extuber. Avec un ballon à gonfler, cela peut poser des problèmes. Si l'on est sous-sédaté, on peut être agité et éventuellement anxieux. Ce que cela fait sur le duodénum n'est pas forcément clair et sur les syndromes de stress stroma, cela ne l'est pas forcément non plus. Être sous-sédaté, c'est aussi pas mal pour travailler sur des souvenirs, mais si on n'a pas de souvenir, ce n'est pas forcément bien non plus. Ce n'est pas tranché dans la littérature.

Les halogénés à disposition de façon générale, pas qu'en réanimation :

- L'halothane a été abandonné. Il donnait des troubles du rythme et une toxicité hépatique. C'était beaucoup utilisé chez l'enfant il y a très longtemps.
- Le desflurane, beaucoup plus récent, qui a une bonne stabilité hémodynamique et un réveil très rapide, est très polluant. Il a été presque abandonné en anesthésie au bloc opératoire.
- Ce qui est encore utilisé, c'est l'isoflurane et le sevoflurane.

En réanimation, il existe deux dispositifs auxquels on a accès :

- l'ANACONDA qui est devenu le CEDACONDA dont on parle aujourd'hui ;
- le MIRUS.

Le dispositif CEDACONDA peut utiliser soit l'isoflurane CEDACONDA, soit le sevoflurane. C'est bien le CEDACONDA utilisé avec un dispositif que l'on étudie aujourd'hui.

L'autre système, c'est le MIRUS qui peut utiliser trois types de gaz : l'isoflurane, le sevoflurane ou le desflurane. Le desflurane, le gaz en plus, pour les raisons de pollution, est *a priori* abandonné. Le système MIRUS est plus cher. Le dispositif qui permet de l'administrer et les doses utilisées sont *a priori* plus importantes, ce qui pourrait provoquer une surconsommation en termes de prix et probablement de pollution.

Le CEDACONDA, qu'on voit à droite de la diapositive, c'est le dispositif de mise en place de cette sédation par gaz halogéné. Le flacon, c'est du liquide qui va être vaporisé. J'ai mis un patient lambda intubé. Ce qui est en vert, c'est ce qui existe de base : la sonde d'intubation, le ventilateur officiel si le patient est ventilé et le moniteur. Ce qu'on rajoute avec le système CEDACONDA, c'est un dispositif qui permet de vaporiser le gaz halogéné mis sous forme

liquide dans un pouce seringue électrique classique, administré dans un système qui va le vaporiser, le donner par voie inhalée afin qu'il soit absorbé par les alvéoles pulmonaires, puis passer en systémique, en cérébrale et provoquer la sédation.

J'ai mis le monitoring éventuel. Il est fortement recommandé de monitorer ce qui est expiré dans le circuit expiratoire pour vérifier la profondeur d'anesthésie donnée par le système. Finalement, on pourrait se dire que si l'on a une échelle de sédation et que le patient n'est pas complètement aréactif, on pourrait aussi se baser sur cette échelle de sédation, mais il est important de vérifier que l'on ne fait pas n'importe quoi en termes de dose, notamment en cas de surdosage et de retard d'élimination.

Pour l'expiration, il y a un système d'absorption du surplus des gaz halogéné sur un système de charbon fourni avec le kit de mise en place de la sédation par halogéné. Il y a un espace mort lié au système, que l'on connaît et qui a d'ailleurs été miniaturisé par le fabricant, donc c'est de moins en moins important. Si le patient a des sécrétions importantes dans la sonde d'intubation ou dans les poumons, on aura plus de mal à aérosoliser correctement le gaz dans les poumons et dans le circuit.

Pour que vous compreniez bien ce qui se passe, le gaz est administré par le ventilateur, passe par le système de vaporisateur. À l'inspiration, cela va dans le circuit. C'est délivré dans les alvéoles du patient. Et à l'expiration, ça repart, c'est capté en partie par le système et une partie retourne vers le ventilateur, d'où l'intérêt d'avoir un système qui le capte et qui le garde pour que cela ne s'accumule pas trop.

L'étude qui permet d'avoir l'AMM est une étude allemande et suédoise. C'est un essai randomisé contrôlé. Le groupe contrôle, c'est le propofol, le sédatif intraveineux comparateur pertinent puisque c'est ce qu'on utilise la plupart du temps en réanimation et en soins intensifs. L'essai était ouvert. C'était impossible de faire autrement ou c'était très compliqué. Le dispositif, on le voit sur le circuit du patient. C'est un essai multicentrique de non-infériorité avec un critère de jugement principal qui était le temps passé dans une cible de sédation. C'était au maximum pendant 54 heures. Ce n'est pas très long comme durée d'administration de la sédation. Les patients sont parfois sédatisés beaucoup plus longtemps que cela en réanimation.

Je n'ai pas chose à dire sur la méthodologie, un suivi à 30 jours pour les effets secondaires, puisque pour les effets bénéfiques, il est administré moins longtemps que cela.

Les caractéristiques d'inclusions : 300 patients, des patients chirurgicaux en majorité en postopératoire. Cela ne pose pas trop de problèmes d'extrapolation pour les patients médicaux qui sont ici quand même à 40 %. La durée de la sédation a probablement impliqué le fait que les patients qui devaient être sédatisés deux ou trois jours étaient plutôt des patients de type chirurgie postopératoire un peu compliqué.

L'effet est positif pour la non-infériorité et pas pour la supériorité qui a aussi été testée. J'ai mis l'échelle de sédation utilisée. Les patients devaient être entre -1 et -4 de sédation, donc endormis, un peu plus qu'alerte, mais c'était déterminé par les cliniciens. Le critère de jugement, c'est le temps passé comparé au propofol dans la cible de sédation demandée par le clinicien. L'effet est positif sur ce critère-là.

Ils ont regardé d'autres critères de jugement secondaire que l'on peut avoir comme hypothèse, avec deux courbes qui mettent la probabilité de réveil. Si c'était arrêté le premier jour, figure de gauche, et si c'était arrêté le deuxième jour, figure de droite, on pourrait imaginer que probablement, l'isoflurane se stocke moins longtemps que le propofol chez les patients au-delà d'un jour, à partir du deuxième jour. Ce n'est qu'une hypothèse et ce n'est pas prouvé par l'étude dont on parle.

Par ailleurs, ils ont regardé des choses encore plus intéressantes pour nous, soit le nombre de jours libres de ventilation. C'est un critère spécifique spécial à la réanimation. Comme le fait d'être ventilé et d'être mort sont des critères compétitifs, on a trouvé comme moyen, pour pouvoir regarder la durée de ventilation, le nombre de jours libres de ventilation, c'est-à-dire qu'on est vivant et sans ventilateur. C'est un critère tout le temps utilisé dans les essais sur la ventilation ou les effets sur la ventilation artificielle en réanimation. Elle n'est pas différente entre les deux groupes, mais l'intervention n'a pas duré très longtemps. Ils n'étaient pas dans les conditions pour le montrer. De toute façon, c'était un critère de jugement secondaire et c'est négatif. La mortalité ne peut pas intervenir dans cette étude-là.

Si j'essaie de résumer les points négatifs, positifs et à déterminer :

Dans les points négatifs :

- Il y a une augmentation de l'espace mort, mais les médecins réanimateurs en sont bien conscients et l'ont en tête si besoin.
- La pollution de l'environnement proche du patient a été prouvée comme étant très acceptable par rapport aux critères européens. Un risque tératogène a été soulevé par d'anciennes études avec des systèmes qui délivraient, de façon beaucoup moins précise et avec beaucoup plus de fuites, les gaz halogénés.
- Il y a un risque d'hyperthermie maligne d'anesthésie, comme avec tous les gaz halogénés, qui doit être connu et rappelé si on se met à faire cette technique.

Les aspects positifs de cette molécule :

- La sédation est relativement courte. Le produit s'accumule probablement peu dans les tissus, mais on n'a pas encore de preuve sur le long cours, alors que le propofol s'accumule notamment dans les tissus graisseux.
- La sédation est relativement stable, pour peu que le volume de la ventilation artificielle soit stable.
- Il y a peu de tachyphylaxies. On peut probablement l'utiliser à la même dose longtemps par rapport à d'autres molécules qu'on est obligé de monter.
- Il y a un effet bronchodilatateur intrinsèque à ces molécules-là, qui est parfois intéressant dans le cadre d'asthme aigu grave. C'est une niche de patients.

Ce qui est à déterminer :

- Le coût global parce qu'il y a le coût du système, de l'analyseur de gaz, mais il est acheté une fois pour toutes. Le système est relativement cher. Les halogénés sont relativement chers. Si l'on a un réveil plus rapide, cela relativement intéressant.
- Cela peut éventuellement avoir un effet anti-inflammatoire propre intrapulmonaire qui pourrait avoir un intérêt dans certaines pathologies, notamment l'OAP lésionnel, le

syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte.

Avec Francis, notre proposition :

Pas d'ISP car il n'y a pas d'intérêt de santé publique.

Un SMR important, c'est une sédation maîtrisable et « facile » à faire.

On a démontré la non-infériorité par rapport au propofol sur le niveau de sédation atteint, mais on n'a pas d'argument suffisant pour en tirer quoi que ce soit en termes d'intérêt supplémentaire par rapport à la sédation intraveineuse habituelle de réanimation.

L'intérêt, on l'a vu pendant la crise Covid, est d'avoir une alternative et éventuellement une sédation par voie intraveineuse en ayant en tête que l'isoflurane n'est pas ou peu utilisé au bloc opératoire. Je parle sous le contrôle de Francis Bonnet. Du coup, pendant la crise Covid, on a pu séduer des patients par isoflurane sans être concurrentiel sur les blocs opératoires qui étaient déjà beaucoup déprogrammés et qui se font la plupart du temps sous sevoflurane. Cela nous permet d'avoir une sédation en cas de problème d'approvisionnement. C'est ce que nous avons eu pendant la première vague par le propofol, le midazolam ou les curares.

Voilà ce que j'avais à vous dire sur le CEDACONDA.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Je pense qu'il y aura quelques questions sur la part du matériel et du produit.

Francis, tu veux intervenir avant que l'on passe aux questions ?

M. le P^r BONNET.- Rapidement compléter ce qu'a dit Raphaël. C'est une technique dérivée de l'anesthésie par inhalation. Ce qui fait la différence entre une pratique d'anesthésie au bloc opératoire et une pratique en réanimation, c'est ce qu'on appelle un circuit fermé versus un circuit ouvert. En anesthésie, on réinhalé les gaz expirés sous couvert de passer sur un bac à chaux sodée qui élimine le CO₂, donc la consommation de gaz frais, comme un gaz halogéné, est largement inférieure à ce qu'elle est en réanimation où on travaille en circuit ouvert. Le débit de gaz frais est quasiment égal au volume courant, voire parfois supérieur.

L'autre corollaire, notamment pour des objectifs de pollution, on est obligé de concevoir un système d'absorption des gaz expirés qui contient l'halogéné, en l'occurrence l'isoflurane, pour éviter ces problèmes de pollution dont on a parlé.

Le fait de travailler en circuit ouvert a un inconvénient, c'est qu'on aura une consommation importante du gaz inhalé, l'isoflurane, donc un coût largement supérieur à ce que cela pourrait dans un circuit fermé. C'est le principe du système en réanimation.

L'autre chose, c'est que le comparateur, c'est évidemment le propofol. Il y a un autre comparateur potentiel pour la sédation, le dexmedetomidine, utilisé depuis quelques années, mais le standard of care reste le propofol.

Le dernier point, c'est sur ce qui pourrait être un critère de jugement. En aucun cas, il faut espérer qu'un critère de jugement sera la mortalité, bien entendu. Par contre, la durée de

ventilation est un critère de jugement tout à fait pertinent. Ce qu'il faut comprendre, pour des patients en ventilation contrôlée pour une longue période, le problème du sevrage de la ventilation, dans la deuxième phase de réanimation si je puis dire, est un vrai problème qui conditionne beaucoup de choses. Par ailleurs, la ventilation elle-même induit un certain nombre de complications, notamment des pneumopathies acquises sous ventilation. Le sevrage de la ventilation est une préoccupation. Au moins sur un plan pharmacocinétique, il y a une possibilité, avec des halogénés, d'avoir un délai d'extubation plus court, mais à ce jour non-démonstré cas dans l'étude présentée par Raphaël.

Enfin, un dernier mot. En dehors de ce problème de sevrage sur lequel il faut encore travailler, les autres indications, ce serait des patients difficiles à ventiler pour des raisons de pathologie bronchique, c'est-à-dire les états de malasthmatiques pour ne pas les nommer où il y a peut-être une niche spécifique.

Un mot sur l'hyperthermie maligne, c'est une maladie génétique exceptionnelle. Quand cela survient, c'est dramatique, mais c'est exceptionnel et de toute façon on peut en faire un diagnostic précoce.

Enfin, sur le monitoring, à mon avis, il est indispensable. En anesthésie, on ne fait jamais d'administration d'halogéné sans monitoring de la concentration expirée en reflet avec la concentration alvéolaire. En réanimation, je pense qu'il faut faire de même.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. On a une question d'Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Merci beaucoup pour vos éclairages. De ce que je comprends, c'est finalement une façon de pouvoir administrer des halogénés sans avoir un respirateur de bloc opératoire, de l'utiliser en réanimation sur les respirateurs de réanimation. Ma question, c'était comment l'isoflurane a déjà été évalué en anesthésie et savoir quelle évaluation avait été faite. Et surtout, si l'objet de l'évaluation aujourd'hui, c'est le produit ou bien le dispositif, ou bien l'ensemble que l'on évalue pour le remboursement. Si c'est seulement le produit et pas le dispositif, est-ce que le dispositif est en cours d'évaluation ou a été évalué par la CNEDIMTS ? Est-ce qu'il est remboursé ? Si on donne un avis favorable à l'inscription pour uniquement le produit, mais que le dispositif n'est pas disponible, dans le fond, cela change quand même notre façon de voir les choses parce que j'ai l'impression qu'on évalue presque plus le dispositif que le produit lui-même.

M. le P^r FAVORY.- L'étude, c'est cet halogéné-là, l'isoflurane, le CEDACONDA, cette molécule-là et ce façon-là, avec le dispositif d'administration. L'AMM n'est que pour ce dispositif-là. Tu as raison, c'est un peu les deux qu'on évalue, mais dans la façon de faire de l'étude, ils ont utilisé le dispositif.

M. le P^r BONNET.- L'isoflurane est un gaz anesthésique qui a été largement utilisé année 90 jusqu'au début des années 2000, supplanté par deux autres gaz que sont le sevoflurane et le desflurane dont on a parlé. Aujourd'hui, il n'est plus utilisé dans les pays occidentaux actuellement. Pourquoi il a été supplanté ? Essentiellement pour des problèmes de cinétique. Les deux nouveaux ont une cinétique plus favorable par rapport à l'exercice de l'anesthésie, avec notamment une élimination plus rapide. C'est essentiellement cela.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Il est remboursé ?

M. le P^r BONNET.- Tout à fait.

M. le P^r BONNET.- Il est inscrit ?

M. le P^r BONNET.- Tout à fait. Sur la deuxième partie de la question, on ne peut pas concevoir le produit sans la technique d'administration. Il y a deux manières d'administrer un gaz halogéné. Soit on utilise des cuves d'évaporation balayées par les gaz, donc l'agent est en phase liquide et en fonction de l'importance du volume du balayage, qui est une fraction du volume ventilé, on aura une évaporation plus ou moins importante. Soit, comme c'est montré par le système là, on a une perfusion dans le circuit et une évaporation secondaire. La technique est totalement indissociable du produit, lequel produit est largement validé en anesthésie et dont les effets anesthésiants sont largement documentés. J'ajoute qu'en dehors du système d'administration, le système de monitoring est, de mon point de vue, indispensable.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- J'ai bien compris. La question était : Est-ce que si on le prend au remboursement, ce sera bien l'ensemble qui sera remboursé ? Mais c'est peut-être une question administrative.

M. le P^r COCHAT, Président.- Un commentaire de l'ANM.

M^{me} BROTONS.- Effectivement, on évalue le médicament. On évalue l'effet du médicament administré par ce dispositif, mais on évalue bien le médicament. On a interrogé le service d'évaluation des dispositifs. Ils n'ont pas évalué ce dispositif et ils ne l'évalueront pas parce que ce sera intra-GHS, donc ce sera pris en charge. Là, on évalue bien le médicament.

M. le P^r BONNET.- Pour faire un prolongement, qui ne se discute pas ce matin, Raphaël a parlé d'un processus alternatif, le dispositif MIRUS. Pour l'avoir utilisé, il est beaucoup plus contraignant pour les infirmières. Il demande à être checké toutes les deux heures avec un renouvellement des seringues, etc. C'est un dispositif moins facile à manipuler, pour des produits tout à fait équivalents.

M. le P^r FAVORIS.- J'ajoute un point. On l'a mis dans le rapport, mais on ne l'a pas cité. Il y a aussi un autre avantage des halogénés par rapport à d'autres comparateurs intraveineux. Quand on a du mal à réveiller les patients, quand ils ont été imprégnés par plein de produits, cela nous permet de faire un resetting. On met des halogénés. On endort le patient profondément, on arrête tout le reste pendant 24, 48 heures, puis on baisse ou on arrête les halogénés. Cela permet d'avoir un autre mode d'action, ce qui peut être intéressant parfois. Quand les patients sont dans l'autre sens, durs à endormir malgré des doses importantes, on fait cette anesthésie « en plus ».

M. le P^r BONNET.- Dernier point important qui a été soulevé aussi, c'est un point qu'on pourrait qualifier de santé publique, dans le contexte de la première vague, on a eu des possibilités de pénuries sur l'utilisation du propofol parce qu'on avait beaucoup de patients et parce qu'ils étaient ventilés sur des périodes très prolongées, les systèmes de sédation par halogéné ont sauvé la mise à deux ou trois endroits en permettant une épargne des stocks de

propofol.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour être bien sûr que j'ai compris, on est d'accord. Au vu du commentaire de Bertrand, dans le chat, le dispositif est totalement spécifique du médicament.

M. le P^r BONNET.- Oui, spécifique des halogénés.

M. le P^r FAVORY.- Il peut utiliser un autre halogéné, le sevoflurane qui n'est pas étudié là, qui est probablement plus intéressant que l'isoflurane pour ses propriétés de demi-vie d'élimination. Cela dépend. Si le patient est endormi trois semaines et qu'on n'est pas à deux jours près pour qu'il se réveille ou si c'est une sédation plus courte, on aura plutôt intérêt à utiliser un médicament de demi-vie contextuelle plus courte. Le sevoflurane est censé peut-être avoir des effets anti-inflammatoires pulmonaires plus importants, mais c'est à démontrer.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y a une question d'Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Raphaël, une question. C'est une étude en ouvert et un critère de jugement totalement subjectif. Il n'y avait pas moyen d'évaluer et de surveiller la sédation avec autre chose qu'une échelle clinique ?

M. le P^r FAVORY.- Les échelles uniques sont validées et reproductibles. Il n'y a pas d'autres moyens. Malheureusement, le BIS que j'évoquais tout à l'heure, qui est un objet un peu dégradé, n'est pas forcément valable. Il y a des études qui montrent que des patients curarisés, chez qui on n'a pas d'accès à une échelle clinique, quand on met un BIS pour essayer de voir si le patient est endormi, cela ne marche pas tout le temps. On le fait parce que c'est déjà pas mal, mais parfois, cela ne fonctionne pas. Les patients, dès qu'on arrête les curares, sont réveillés malgré un BIS qui pourrait nous faire dire qu'il est complètement endormi. Pour répondre à ta question directement, il n'y a pas de moyens plus précis d'évaluer la sédation. Cliniquement, c'est pertinent. Le patient, soit on veut qu'il soit alerte, calme, coopérant, soit un peu plus endormi et qu'il ouvre simplement les yeux quand on l'appelle, soit qu'il soit réactif. Cela correspond bien aux besoins de titration clinique qui nous intéressent.

M. le P^r BONNET.- Je répondrai un tout petit peu différemment. Je dirais qu'il y a des moniteurs de profondeur d'anesthésie, comme celui qui a été mentionné, qui sont validés pour faire de l'anesthésie à des niveaux de profondeur d'anesthésie plus importants que ce que ne peut être la sédation. En revanche, ces moniteurs ne sont pas validés pour la sédation pour les raisons qu'a exposées Raphaël.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Le sens de ma remarque, comme c'est une évaluation clinique subjective, elle favorise forcément le traitement dans l'essai.

M. le P^r FAVORY.- Oui, c'est possible.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Je voulais revenir sur l'ambiguïté qu'il y a entre CEDACONDA avec un S ou un C. En tout cas, dans le document préparatoire, il serait utile de mettre un petit chapeau

pour bien différencier le dispositif du médicament.

La deuxième remarque est la suivante, c'est que l'isoflurane est un ancien médicament bien connu qui doit tomber dans le domaine public. Finalement, la nouveauté, c'est le dispositif. C'est assez paradoxal qu'on demande à la Commission de Transparence d'évaluer un médicament ancien tombé dans le domaine public probablement, alors que nouveauté repose sur un dispositif qui devrait être plutôt évalué par la CNEDiMTS. Je trouve qu'il y a un élément paradoxal.

M. le P^r FAVORY.- C'est vrai que le laboratoire a joué probablement là-dessus. Si la question c'est : Est-ce que c'est utile de l'avoir en réanimation ? Ma réponse est oui. La façon de faire, c'est probablement pour gagner du marché sur ce dispositif-là, évidemment.

M. le P^r BONNET.- Je suis d'accord avec la remarque qui est très pertinente. La seule chose qu'on pourrait considérer, c'est que c'est une extension d'indication.

M. le P^r MERCIER.- En effet, mais la nouveauté, c'est le dispositif.

M. le P^r BONNET.- Tout à fait.

M. le P^r FAVORY.- Qui d'ailleurs n'est pas une nouveauté parce que cela fait des années qu'on l'utilise.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un débat important parce que j'avoue que je n'ai pas eu ce cas de figure encore à gérer. J'aimerais bien avoir l'avis de Claire à nouveau. Est-ce qu'on est décontracté vis-à-vis de l'évaluation que l'on va faire, parce qu'elle est très dispositif dépendant ? Même si tu nous as dit qu'il n'y avait pas de passage CNEDiMTS, je n'ai pas bien compris pourquoi il n'y a pas de passage CNEDiMTS. Au vu de ce qui vient de se dire, c'est quand même majeur cette importance du dispositif.

M^{me} BROTONS.- Le service des dispositifs et la CNEDiMTS n'évaluent pas tous les DM. C'est sur certains critères. Je ne les maîtrise pas, mais ce que nous a rapporté le chef du service des dispositifs, étant donné que ce sera probablement intra-GHS, s'il est pris en charge, ils n'auront pas à l'évaluer.

M. le P^r COCHAT, Président.- Voilà, on en reste là.

M^{me} BROTONS.- On évalue le médicament avec les données que nous avons via ce système d'administration et ses effets. On évalue uniquement le médicament. Après, si vous avez des limites à soulever sur le dispositif, on peut très bien les mentionner dans l'avis.

M. le P^r COCHAT, Président.- On a l'impression qu'on n'évalue pas que le médicament, et c'est bien vrai. On n'évalue pas que le médicament. On a l'impression que notre évaluation a une composante qui n'est pas dans nos prérogatives.

M^{me} BROTONS.- Pour illustrer avec un autre exemple, vous évaluez aussi des insulines qui sont administrées par des pompes implantables. Vous évaluez uniquement l'insuline.

M. le P^r COCHAT, Président.- Et les pompes ne sont pas évaluées par la CNEDiMTS.

M^{me} BROTONS.- Si, celles-là sont évaluées par la CNEDiMTS,

M. le P^r MERCIER.- Permettez-moi d'insister, peut-être que Francis peut répondre. L'isoflurane est un médicament ou un anesthésiant halogéné qui n'est plus utilisé largement et a été remplacé par le sevoflurane et le desflurane. C'est une façon élégante de réhabiliter un ancien médicament qui n'était plus utilisé grâce à un dispositif.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Francis a raison, je crois que c'est une extension d'indication. Il y a l'isoflurane d'un côté qui est connu et qui avait déjà été utilisé. Francis nous dit que le dispositif était déjà utilisé pour autre chose. Par conséquent, c'est une extension d'indication dans la sédation en réanimation.

M. le P^r BONNET.- En cas de Covid.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Pas que.

M. le P^r BONNET.- C'est bien résumé. C'est notre position, avec Raphaël, de dire cela.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je vous rappelle que le laboratoire revendique une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- À priori, le Bureau suivait avec un SMR important et une ASMR V.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il n'y a pas d'ISP ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Non, il n'y avait pas d'ISP. Il était demandé ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Non.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut voter sur cette base-là.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de leurs statuts, Mesdames Mallet, Aslangul, Locher et Barka ne prennent pas part au vote.

Concernant le résultat des votes, nous avons 22 voix pour un SMR important, 22 voix pour une ASMR V. L'ASMR, c'est par rapport au propofol ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- OK, on va le préciser.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.