



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 FEVRIER 2022

isoflurane
CEDACONDA 100% V/V, liquide pour inhalation par vapeur

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport au propofol.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La sédation-analgésie en réanimation vise à assurer un état non douloureux et facilement réveillable du patient. Elle diminue les risques d'une extubation et d'ablation de cathéters ou de drains.

Il convient d'identifier les dysfonctions d'organes qui peuvent entraîner des conséquences sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des sédatifs et des analgésiques employés.

La non-reconnaissance de ces dysfonctions peut conduire à une accumulation des médicaments avec pour conséquences une sédation et/ou une analgésie excessive qui peuvent prolonger inutilement la

ventilation mécanique et le séjour en réanimation. A l'inverse la sédation trop légère fait courir un risque d'auto-extubation avec ses conséquences myocardiques délétères, en particulier chez le patient coronarien.

Les effets indésirables d'une sédation excessive sont notamment une perte de contact avec le patient, un risque d'apnée lors d'une déconnexion du respirateur ou d'une extubation accidentelle, une prolongation de la ventilation mécanique et une hypotension artérielle. Les traitements de référence actuels sont le propofol et le midazolam. Ils sont administrés seuls ou le plus souvent en association avec un agent morphinique, car ils n'ont pas d'action analgésique. Il n'existe pas de recommandation pour choisir l'un plutôt que l'autre.

Les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) / Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), et de la société américaine de réanimation (Society of Critical Care Medicine) ont précisé la prise en charge actuelle pour la sédation des patients sous ventilation artificielle en réanimation/USI.

Il existe différents hypnotiques utilisés chez les patients sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs :

- par voie intraveineuse (IV) : le propofol, le midazolam, la clonidine, la dexmedetomidine et la kétamine ;
- par voie inhalée, les halogénés : l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane.

Les agents halogénés sont des agents à début d'action rapide et à élimination rapide qui permettent d'atteindre des objectifs de sédation légère à profonde. Cependant leur mode d'administration nécessite le monitoring continu de leur concentration dans les gaz expirés et leur adsorption sur des filtres pour éviter un effet de pollution atmosphérique. Les halogénés peuvent être un recours et nécessitent des équipements et consommables appropriés (dispositifs SEDACONDA, MIRUS). Lorsqu'ils sont utilisés, ils doivent l'être en respectant les règles d'utilisation et de formation du personnel soignant.

Les spécialités à base de clonidine, de kétamine, de sévoflurane et de desflurane n'ont pas l'AMM dans cette indication.

Par ailleurs, l'utilisation d'une analgésie multimodale (association de morphiniques (morphine, fentanyl, sufentanil, alfentanil et rémifentanil) avec d'autres molécules, notamment paracétamol, néfopam et kétamine) est recommandée en réanimation afin de réduire les effets indésirables des morphiniques.

Toutefois, la SFAR rappelle qu'il convient de privilégier l'analgésie, y compris morphinique si elle est nécessaire, afin de réduire l'exposition aux sédatifs.

Place de CEDACONDA (isoflurane) dans la stratégie thérapeutique :

CEDACONDA (isoflurane) est un halogéné de première intention dans la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle en soins intensifs, comme les médicaments à base de propofol, de dexmedetomidine et de midazolam.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	CEDACONDA (isoflurane) est indiqué pour la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la non-infériorité de l'isoflurane versus le propofol dans une étude de phase III, réalisée chez des patients adultes ayant eu une sédation sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs, sur le critère de jugement principal, à savoir la proportion de temps passé dans la profondeur de sédation cible (RASS -1 à -4), avec une différence moyenne observée entre l'isoflurane et le propofol de -0,45%, IC_{95%} [-2,99 ; 2,09] (borne de non-infériorité fixée à -13,67%) ; <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de donnée robuste comparative entre les deux groupes notamment sur le délai de réveil après l'arrêt de la sédation ; - du besoin médical déjà couvert par diverses alternatives administrées par voie IV ou par voie inhalée ; <p>La Commission considère que CEDACONDA (isoflurane) n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport au propofol dans la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.</p>
ISP	CEDACONDA (isoflurane) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	CEDACONDA (isoflurane) est un médicament de première intention, comme les médicaments à base de propofol, de dexmedetomidine et de midazolam.
Population cible	La population cible de CEDACONDA (isoflurane) est estimée à 162 000 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de CEDACONDA (isoflurane) 100% v/v sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. CEDACONDA (isoflurane) a obtenu l'AMM le 11 août 2021 dans l'indication de la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.

L'isoflurane, indiqué en anesthésie générale, est commercialisé sous d'autres noms de spécialités (Aerrane et Isoflurane Belamont). Ces spécialités sont agréées aux collectivités (aucun avis de la Commission n'est disponible pour ces spécialités).

CEDACONDA (isoflurane) est administré par le dispositif d'administration Sedaconda ACD® (dispositif de distribution d'anesthésique). Ce dispositif médical n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé.

02 INDICATION

Sédation des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.

03 POSOLOGIE

« Amorçage »

Lors de l'instauration du traitement, la tubulure d'alimentation en agent anesthésique du Sedaconda ACD® doit être amorcée avec un volume de 1,2 mL.

Dose initiale et adaptation de la dose

Le débit de pousse-seringue initial recommandé est de 3 mL/heure. Les adaptations de débit du pousse-seringue doivent être effectuées par paliers de 0,5-1,0 mL/heure. Pour augmenter la sédation rapidement, un bolus programmé de 0,3-0,5 mL peut être administré via le pousse-seringue. L'administration d'autres sédatifs peut normalement être arrêtée une fois que le traitement avec CEDACONDA (isoflurane) a démarré.

Dose d'entretien

Le débit du pousse-seringue pour un objectif de sédation déterminé doit être ajusté afin de correspondre à la ventilation minute (VM) du patient. L'augmentation de la VM nécessite généralement une augmentation du débit du pousse-seringue pour maintenir les concentrations de fin d'expiration et le niveau de sédation requis.

En l'absence d'autres sédatifs, mais avec l'administration continue d'opioïdes intraveineux, le débit d'entretien typique du pousse-seringue pour obtenir un score RASS compris entre -1 et -4 est d'environ 0,4 mL/heure par litre de VM, ce qui se traduit par un débit de pousse-seringue d'environ 3 mL/heure pour un patient ayant une VM de 7 L. Le débit du pousse-seringue doit être ajusté à l'objectif de sédation spécifique en prenant en compte l'âge du patient et sa condition médicale, ainsi que les sédatifs à action centrale concomitants. Des débits de pousse-seringue allant jusqu'à 14 mL/heure peuvent être requis. Les besoins posologiques n'augmentent en principe pas avec le temps, sauf si les sédatifs à action centrale concomitants sont interrompus pendant le traitement.

La concentration d'isoflurane de fin d'expiration maximale recommandée à long terme durant la sédation est de 1,0 %, bien qu'une concentration allant jusqu'à 1,5 % puisse être utilisée sur de

courtes périodes, par exemple pendant des procédures brèves (par exemple, le repositionnement du patient) nécessitant une sédation légèrement plus profonde. Pour effectuer des procédures brèves ou pour augmenter la sédation rapidement, un bolus programmé de 0,3-0,5 mL peut être administré via le pousse-seringue.

Durant des procédures impliquant l'instrumentation des voies respiratoires, telles qu'une bronchoscopie, d'autres sédatifs à courte durée d'action peuvent être nécessaires pour maintenir une sédation adéquate.

Évaluation clinique du niveau de sédation

Au cours des deux premières heures, ou jusqu'à ce que la profondeur de sédation cible ait été atteinte et soit stable, il est conseillé de procéder à des évaluations fréquentes du niveau de sédation au moyen d'une échelle de sédation validée afin de guider l'ajustement de la dose. Par la suite, la profondeur de sédation doit être évaluée au minimum toutes les 4 heures.

Durant un bloc neuromusculaire continu, il est difficile de procéder à une évaluation clinique de la profondeur de sédation. Chez ces patients, la concentration d'isoflurane de fin d'expiration fournit certaines informations.

Populations spéciales

Patients âgés

Chez les adultes, l'âge avancé est associé à une sensibilité plus élevée à l'isoflurane ; dès lors, les besoins posologiques peuvent être plus faibles chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, voir RCP rubrique 5.2.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, voir RCP rubrique 5.2. L'isoflurane doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de cirrhose, d'hépatite virale ou d'une autre maladie hépatique préexistante (voir RCP rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CEDACONDA (isoflurane) chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans le RCP à la rubrique 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie inhalée.

CEDACONDA (isoflurane) doit uniquement être administré via le Sedaconda ACD[®] et délivré au moyen de la seringue Sedaconda[®], remplie à l'aide de l'adaptateur de remplissage Sedaconda[®]. Le Sedaconda ACD[®] est un échangeur de chaleur et d'humidité passif modifié (ECH) et, en tant que tel, ajoute un espace mort au circuit respiratoire. L'état ventilatoire du patient doit être pris en considération lors du choix de la taille du Sedaconda ACD[®], voir les instructions d'utilisation fournies avec le Sedaconda ACD[®].

CEDACONDA (isoflurane) doit être à température ambiante au moment de son utilisation. Voir RCP rubrique 6.6 pour plus d'informations concernant l'utilisation de l'Adaptateur de Remplissage Sedaconda®. »

04 BESOIN MEDICAL

La sédation en réanimation/unité de soins intensifs (USI) regroupe l'ensemble des moyens, pharmacologiques ou non, mis en œuvre pour assurer le confort, l'adaptation au ventilateur, et la sécurité de la prise en charge du patient. Les patients sous ventilation artificielle sont sédatisés pour réduire l'anxiété et l'agitation pendant les soins sous ventilation et les procédures thérapeutiques et diagnostiques invasives. On distingue deux composantes caractérisant la sédation, à savoir une composante hypnotique et une composante analgésique¹.

Il existe différents produits utilisés chez les patients sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs^{1,2} :

- par voie intraveineuse (IV) : le propofol, le midazolam, la clonidine, la dexmedetomidine et la kétamine ;
- par voie inhalée, les halogénés : l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane.

Les spécialités à base de clonidine, de kétamine, de sévoflurane et de desflurane n'ont pas l'AMM dans cette indication.

Le besoin médical est actuellement couvert dans la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.

¹Sauder.P. et al. Sedation and analgesia in intensive care (with the exception of new-born babies). French Society of Anesthesia and Resuscitation. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2008; 27, 541–551

² Payen, J.-F. *et al.* Sedation for critically ill patients with COVID-19: Which specificities? One size does not fit all. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2020; **39**, 341–343

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de CEDACONDA (Isoflurane) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le cadre de la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
HYPNOVEL 1 mg/ml et 5 mg/ml et génériques (chlorhydrate de midazolam) ROCHE	Non	<p><u>Chez l'adulte :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale Anesthésie : <ul style="list-style-type: none"> Prémédication avant l'induction de l'anesthésie Induction de l'anesthésie Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques /analgésiques Sédation en unité de soins intensifs 	07/05/2003 (Inscription nouveau dosage)	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à HYPNOVEL 5 mg/ml	Oui
DIPRIVAN 2% et génériques (propofol) ASTRAZENECA	Non	<p><u>Anesthésie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Sédation :</u> Sédation des patients ventilés requérant des soins intensifs en unité de réanimation chirurgicale ou médicale. Réservé à l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.</p>	12/02/2002 (Inscription)	Important	DIPRIVAN 2% n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) par rapport au DIPRIVAN 1%	Oui
DEXDOR 100 microgrammes/ml et	Non	Sédation en USI (Unité de Soins Intensifs) chez l'adulte nécessitant un état de sédation	5/12/2012 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport au propofol et au midazolam	Oui

génériques (dexmedetomidine) BAXTER SA		pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à -3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS))			dans la sédation légère à modérée chez l'adulte en unité de soins intensifs.	
----------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	------------------------------------------------------------------------------	--

*classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités à base de clonidine, de kétamine, de sévoflurane et de desflurane sont utilisées hors AMM dans la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle en soins intensifs et recommandées^{1,2}; elles sont aussi retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de CEDACONDA (isoflurane).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de CEDACONDA (Isoflurane) dans l'indication évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

Les spécialités à base de clonidine, de kétamine et les halogénés sont utilisées hors AMM dans la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle en soins intensifs et recommandées^{1,2}; elles sont aussi retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de CEDACONDA (isoflurane).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Procédure décentralisée en cours	
Allemagne	Procédure décentralisée en cours	
Pays-Bas	Procédure décentralisée en cours	
Belgique	Procédure décentralisée en cours	
Espagne	Procédure décentralisée en cours	
Italie	Procédure décentralisée en cours	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de CEDACONDA (isoflurane) repose sur une étude clinique réalisée chez des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.

Il s'agit d'une étude de phase III (SED001), multicentrique, randomisée, contrôlée versus propofol, en ouvert réalisée chez 301 patients adultes. L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de l'isoflurane en termes d'efficacité en comparaison au propofol.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude SED001

Référence	Etude SED001 : A randomised, controlled, open-label study to confirm the efficacy and safety of sedation with isoflurane in invasively ventilated ICU patients using the AnaConDa administration system. Non publiée.
Clinicaltrials.gov	2016-004551-67
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de l'isoflurane en termes d'efficacité en comparaison au propofol pour la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle en service de réanimation.
Type de l'étude	Étude de phase 3 de non-infériorité, multicentrique, contrôlée versus propofol, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (premier patient inclus) : 02/07/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 09/06/2020 Etude conduite dans 24 centres dans 2 pays (Allemagne et Slovaquie)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme âgés de 18 ans ou plus ; - Sous ventilation invasive continue et sédation ≤ 48 heures avant le début de l'étude ; - Patients cliniquement susceptibles d'avoir besoin d'une ventilation invasive et d'une sédation ≥ 24 heures au moment de la randomisation ; - Sédation continue au propofol au moment de la randomisation ; - Profondeur de sédation cible prescrite dans l'intervalle RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) -1 (somnolent) à -4 (diminution profonde de la vigilance). <p>L'échelle de sédation-agitation RASS est une cotation symétrique allant de -5 (non réveillable) à +4 (combatif), avec des valeurs positives pour l'agitation, et des valeurs négatives pour le niveau de conscience autour d'un point 0 correspondant à un patient calme et éveillé.</p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients n'ayant pas atteint la profondeur de sédation cible prescrite à un moment quelconque au cours des 8 dernières heures au moment de la randomisation ; - Antécédents ou prédisposition génétique à l'hyperthermie maligne ; - Insuffisance circulatoire aiguë non compensée au moment de la randomisation (PA < 55 mmHg malgré l'administration de fluides et de vasopresseurs par voie intraveineuse) ; - Insuffisance hépatique de classe C selon le score de Child-Pugh ; - Pathologie neurologique aiguë sans surveillance de la pression intracrânienne, y compris, mais sans s'y limiter, accident vasculaire cérébral, neurochirurgie et traumatisme crânien ; - Anesthésie ou chirurgie prévue dans les 24 heures suivant la randomisation ; - Volume courant < 350 ml ; - Nécessité d'une relaxation musculaire continue au moment de la randomisation. - Test de grossesse positif.
Schéma de l'étude	<p><i>Figure 1 : Schéma de l'étude – Etude SED001</i></p> <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude SED001. Il est divisé en quatre phases principales représentées par des barres colorées : Screening (bleu clair), Inclusion (bleu foncé), Période de traitement (orange) et Période de suivi (vert). Une flèche orange à l'extrémité de la barre de suivi indique la poursuite de l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> Screening : 48h avant randomisation* Inclusion : 2-0h avant randomisation** Période de traitement : 24±6h après le début du traitement (orange) et 48±6h après le début du traitement (bleu). Période de suivi : 24h après la fin du traitement (bleu) et 30 jours après la fin du traitement (vert). <p>Le processus de randomisation est indiqué par une flèche violette descendante au-dessus de la phase de traitement. Les protocoles de sédation sont détaillés dans des boîtes de couleur :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sédation par propofol IV (boîte grise) : active pendant les phases de screening et d'inclusion. Isoflurane administré via AnaConDa® (3,0 ml/h) + Bolus d'isoflurane (0,3-0,5 ml) au besoin (maximum 4/h) (boîte bleue) : active pendant la période de traitement. Propofol par voie intraveineuse (0,3-4,0 mg/kg/h) + Bolus propofol (0,3-0,5 mg/kg) au besoin (maximum 4/h) (boîte orange) : active pendant la période de traitement. <p>Phase de sélection (screening) Les patients admis en unité de réanimation ou de soins intensifs (USI) sous ventilation artificielle et sous sédation (par propofol IV) devaient être présélectionnés</p>

dans les 48 heures précédant la randomisation et donc le début de la mise sous traitement à l'étude.

Phase d'inclusion

Les patients présélectionnés devaient être inclus dans l'étude dans un maximum de 2h précédant la randomisation.

Randomisation et phase de traitement

La mise sous traitement à l'étude devait avoir lieu dans les 2 heures suivant la randomisation et dans les 48 heures suivant le début de la ventilation invasive et de la sédation initiale.

Les patients pouvaient être sous sédation par l'un des traitements à l'étude pendant un maximum de 48±6 heures.

Phase de suivi

La phase de suivi commençait après l'arrêt du traitement avec un suivi à 24h, 7 jours et 30 jours.

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

Groupe isoflurane, 100% v/v, par inhalation :

- Dose initiale d'environ 3,0 ml/h d'isoflurane pour atteindre une concentration endotrachéale de 0,2-0,7 vol%
- Ajustement de la posologie de +/- 0,5-1,0 ml/h chaque fois que nécessaire pour atteindre la profondeur de sédation cible prescrite, c'est-à-dire entre RASS -1 (somnolent) et -4 (diminution profonde de la vigilance).

L'administration s'est poursuivie jusqu'à un maximum de 48±6h et le score RASS a été évalué toutes les 2 heures à partir du début de la sédation de l'étude et la posologie a été ajustée par paliers d'environ 0,5-1,0 ml/h à chaque fois jusqu'à une concentration finale maximale de 1,5 Vol% pour maintenir la profondeur de sédation cible.

Des bolus d'isoflurane de 0,3-0,5 ml ont été autorisés jusqu'à quatre fois par heure pour atteindre et maintenir la profondeur de sédation cible ou pour préparer de manière proactive une procédure. A 48±6h ou plus tôt si la sédation était arrêtée avant 48 heures, un test de réveil était effectué, et le traitement à l'étude était arrêté. La sédation ou la surveillance pouvait alors se poursuivre en dehors de l'étude selon les pratiques locales, si le praticien le jugeait nécessaire.

Groupe propofol 200mg/20ml, injectable :

Pendant l'instauration et jusqu'à ce que la profondeur de sédation cible soit atteinte et considérée comme stable, le score RASS a été évalué environ toutes les 15 minutes et la posologie a été ajustée par paliers en augmentant/diminuant d'environ 0,5-0,8 mg/kg/h chaque fois que nécessaire entre 0,3 et 4,0 mg/kg/h pour atteindre la profondeur de sédation cible, c'est-à-dire entre RASS -1 (somnolent) et -4 (diminution profonde de la vigilance). L'administration s'est poursuivie jusqu'à un maximum de 48±6h et le score RASS a été évalué toutes les 2 heures à partir du début de la sédation de l'étude et la dose a été ajustée par paliers d'environ 0,5-0,8 mg/kg/h pour maintenir la profondeur de sédation cible.

Des bolus de propofol de 0,3-0,5 mg/kg ont été administrés jusqu'à quatre fois par heure. A 48±6h ou plus tôt si la sédation était arrêtée avant 48 heures, un test de réveil était effectué, et le traitement à l'étude s'arrêtait. La sédation ou la surveillance pouvait alors se poursuivre en dehors de l'étude, si l'investigateur le jugeait nécessaire.

Traitements concomitants :

Une faible dose bolus de midazolam par heure était autorisée (20 µg/kg) en cas de sédation inadéquate ou d'agitation aiguë qui n'était pas contrôlée par l'administration du niveau de sédation maximum autorisé de l'étude, des doses bolus de sédation des traitements de l'étude et du co-traitement analgésique.

Le sufentanil a été utilisé comme analgésie opioïde de première intention. D'autres opioïdes pouvaient être utilisés dans le cas où les patients ne pouvaient pas être traités de manière satisfaisante avec le sufentanil. Aucun autre opioïde n'était

Traitements étudiés

	<p>autorisé pendant la sédation, sauf indication clinique et si justifié. La kétamine ou la clonidine n'étaient pas autorisées, quelle que soit la dose.</p>
Critère de jugement principal	<p>Proportion de temps passé dans la profondeur de sédation cible du temps total en sédation, telle qu'évaluée selon l'échelle RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) en analyse per protocole (PP). La fourchette cible pour l'étude SED001 a été fixée à un RASS compris entre -1 (somnolent) et -4 (diminution profonde de la vigilance).</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Les critères secondaires sont considérés exploratoires</u> <u>Efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Temps de réveil après arrêt de la sédation (à 24h et à 48h) • Intensité de la dose analgésique d'opioïdes et évaluation du BPS (Behavioral Pain Scale) chez les patients sédatisés sur le premier jour et la période de sédation. <p>L'échelle BPS est une échelle comportementale de douleur utilisée en réanimation pour le patient adulte sédatisé et ventilé. Elle comporte l'évaluation de 3 critères : l'expression du visage, le tonus des membres supérieurs et l'adaptation au respirateur. Chaque paramètre est coté de 1 à 4. L'ensemble des sous-scores est additionné pour obtenir le score total qui s'étend de 3 (patient détendu, sans tonus des membres supérieurs, adapté au respirateur) à 12 (visage exprimant une grimace, membres supérieurs rétractés, non ventilable). Un score BPS de 6 ou plus a été considéré comme reflétant une douleur inacceptable.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temps jusqu'à extubation des patients sédatisés <p><u>Tolérance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Temps de ventilation et jours sans ventilation dans les 30 jours suivant la randomisation • Durée du séjour en réanimation/USI et nombre de jours hors unité de réanimation/USI dans les 30 jours suivant la randomisation.
Taille de l'échantillon	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon porte sur la non-infériorité de l'isoflurane par rapport au propofol dans le maintien d'une profondeur de sédation cible. L'analyse utilise un test t unilatéral avec un risque alpha de 0,025 et une puissance de 80% pour rejeter l'hypothèse nulle selon laquelle l'isoflurane est inférieur aux traitements usuels en faveur de l'hypothèse selon laquelle les moyennes des deux groupes ne sont pas inférieures.</p> <p>Les hypothèses pour estimer la taille d'échantillon requise ont été établies à partir de l'hypothèse que les patients recevant du propofol atteignent la profondeur de sédation cible pendant 64% du temps total en sédation. La borne de non-infériorité, considérée comme cliniquement acceptable, a été fixée à une différence relative de 15% de temps total en sédation entre l'isoflurane et le propofol. La valeur de la borne est calculée sur la base d'une différence de 15% entre les groupes sur les résultats de temps totaux de sédation. La borne de non-infériorité a été décidée après des échanges avec l'autorité réglementaire BfArM (<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</i>).</p> <p>Afin de mettre en évidence une différence relative de temps total en sédation jusqu'à 15% après atteinte de la profondeur de sédation cible entre les deux groupes de traitement, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,025, la taille finale de l'échantillon calculée était de 300 patients.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> Le critère principal d'efficacité a été analysé en utilisant une procédure de test à séquence fixe.</p> <p>Pour le critère de jugement principal à savoir la proportion de temps passé dans la profondeur de sédation cible sans aucun médicament de secours, la comparaison entre les groupes de traitement a été effectuée à l'aide d'un modèle d'analyse de la variance (ANOVA). Le modèle comprenait le groupe de traitement comme effet fixe et le centre comme effet aléatoire catégoriel. Les moyennes des moindres carrés et l'estimation basée sur le modèle de la différence entre les groupes de traitement, ainsi qu'un intervalle de confiance unilatéral de 97,5% ont été calculés. La non-infériorité de l'isoflurane par rapport au propofol a été évaluée sur la base de l'intervalle de confiance unilatéral (critère de non-infériorité : différence relative de</p>

traitement inférieure à 15%). Cette analyse a été effectuée dans la population per protocole (PP).

La population FAS (*Full analysis Set*) a été utilisée pour l'analyse de sensibilité.

Aucun ajustement du risque alpha n'a été effectué lors de l'évaluation des critères de jugement secondaires.

Population d'analyse

Population FAS (*Full analysis set*) : patients randomisés à l'exception des patients n'ayant pas reçu au moins un des deux traitements de l'étude ou si les données post-inclusion n'ont pas été collectées.

Population PP (per protocole) : patients éligibles ayant reçu un des traitements de l'étude pendant plus de 12 heures, avec au moins 5 évaluations du RASS effectuées pendant le traitement de l'étude pour les patients sous sédation pendant plus de 14 heures ou 4 évaluations du RASS effectuées pour les patients sédatisés pendant moins de 14 heures et sans déviation majeure au protocole.

Population analysée pour la tolérance : patients randomisés ayant reçu un des produits de l'étude pour lesquels des données de tolérance sont disponibles. Les patients/données ont été résumés et analysés en fonction de la dose totale de traitement administrée.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 338 patients ont été inclus dans l'étude SED001. Parmi eux, 301 patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :

- 150 dans le groupe isoflurane ;
- 151 dans le groupe propofol.

La répartition des patients de l'étude SED001 est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1. Répartition des patients dans l'étude SED001

Populations d'analyse	Groupe isoflurane N (%)	Groupe propofol N (%)	Total N (%)
Patients randomisés	150 (100,0%)	151 (100,0%)	301 (100,0%)
Patients ayant reçu un traitement de l'étude	150 (100,0%)	151 (100,0%)	301 (100,0%)
Patients ayant terminé l'étude	146 (97,3%)	146 (96,7%)	292 (97,0%)
Patients ayant terminé le suivi à 7 jours	98 (65,3%)	101 (66,9%)	199 (66,1%)
Patients ayant terminé le suivi à 30 jours	59 (39,3%)	71 (47,0%)	130 (43,2%)

Source : CSR de l'étude SED001

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques de la population randomisée et de la maladie sont décrites dans le Tableau 2. Les caractéristiques des patients étaient similaires, avec un IMC élevé dans les deux groupes. Les deux tiers des patients étaient admis en procédure d'urgence. Le temps passé en réanimation/USI était de 45h dans le groupe isoflurane et de 41h dans le groupe propofol.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude SED001

Caractéristiques démographiques	Groupe isoflurane (n=150)	Groupe propofol (n=151)	Total (n=301)
Age moyen, années (ET [écart-type])	65,8 (11,8)	64,3 (12,9)	65 (12,4)
Age médian, années			
18 - 64 ans, n (%)	68 (45,3%)	70 (46,4%)	138 (45,8%)
65 - 84 ans, n (%)	78 (52,0%)	74 (49,0%)	152 (50,5%)
≥ 85 ans, n (%)	4 (2,7%)	7 (4,6%)	11 (3,7%)

Poids moyen, kg (ET)	83,9 (18,7)	84,2 (22,6)	84 (20,7)
Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen, kg/m2 (ET)	28 (6)	28,3 (7,7)	28,1 (6,92)
Raison principale de l'admission en réanimation/USI, n (%)			
Médicale	59 (39,3)	61 (40,4)	120 (39,9)
Neurochirurgicale	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
Chirurgicale	86 (57,3)	82 (54,3)	168 (55,8)
Trauma	4 (2,7)	7 (4,6)	11 (3,7)
Type d'admission, n (%)			
Urgence	98 (65,3)	98 (64,9)	196 (65,1)
Programmée	51 (34,0)	53 (35,1)	104 (34,6)
Temps passé en réanimation/USI au début de la sédation de l'étude, n (%)			
Moyenne (ET), heures	45,2 (74,4)	41,3 (59,6)	43,2 (67,3)
Temps sous ventilation au début de la sédation de l'étude, n (%)			
Moyenne (ET), heures	19,3 (13,9)	19,3 (15,8)	19,3 (14,9)
Profondeur cible de sédation prescrite à l'inclusion, n (%)			
-4	95 (63,3)	103 (68,2)	198 (65,8)
-3	36 (24,0)	32 (21,2)	68 (22,6)
-2	12 (8,0)	9 (6,0)	21 (7,0)
-1	7 (4,7)	7 (4,6)	14 (4,7)

► Critère de jugement principal dans la population per protocole

Le critère principal de l'étude était la proportion de temps passé dans la profondeur de sédation cible (RASS -1 à -4) chez les patients adultes sous ventilation artificielle en réanimation/USI, telle qu'évaluée selon l'échelle RASS.

L'analyse principale a été réalisée dans la population Per protocole (PP).

La proportion de temps passé dans la profondeur de sédation cible (RASS -1 à -4) dans le groupe isoflurane a été de 90,691 et de 91,143 dans le groupe propofol, soit une différence de -0,452. La borne de non-infériorité de 15% entre les 2 groupes correspond à une valeur à ne pas dépasser de -13,671.

La proportion de temps passé dans la profondeur de sédation cible (RASS -1 à -4) dans le groupe isoflurane est donc non-inférieure à celle du groupe propofol (Tableau 3). Le résultat de l'analyse du critère de jugement principal a été confirmé par une analyse de sensibilité prévue au protocole (test de permutation de Monte Carlo).

Tableau 3 : Analyse de la non-infériorité de la proportion de temps dans l'intervalle cible du RASS (modèle d'effet mixte, population per protocole) dans l'étude SED001

	Groupe isoflurane (n=146)	Groupe propofol (n=148)
Moyenne des moindres carrés de la proportion de temps dans l'intervalle cible du RASS, [IC_{95%}]	90,691 IC _{95%} [86,770 ; 94,612]	91,143 IC _{95%} [87,232 ; 95,054]
Différence des moyennes des moindres carrés, [IC_{95%}]	-0,452% IC_{95%} [-2,996 ; 2,093]	

► Critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Temps de réveil après arrêt de la sédation (à 24h et à 48h)

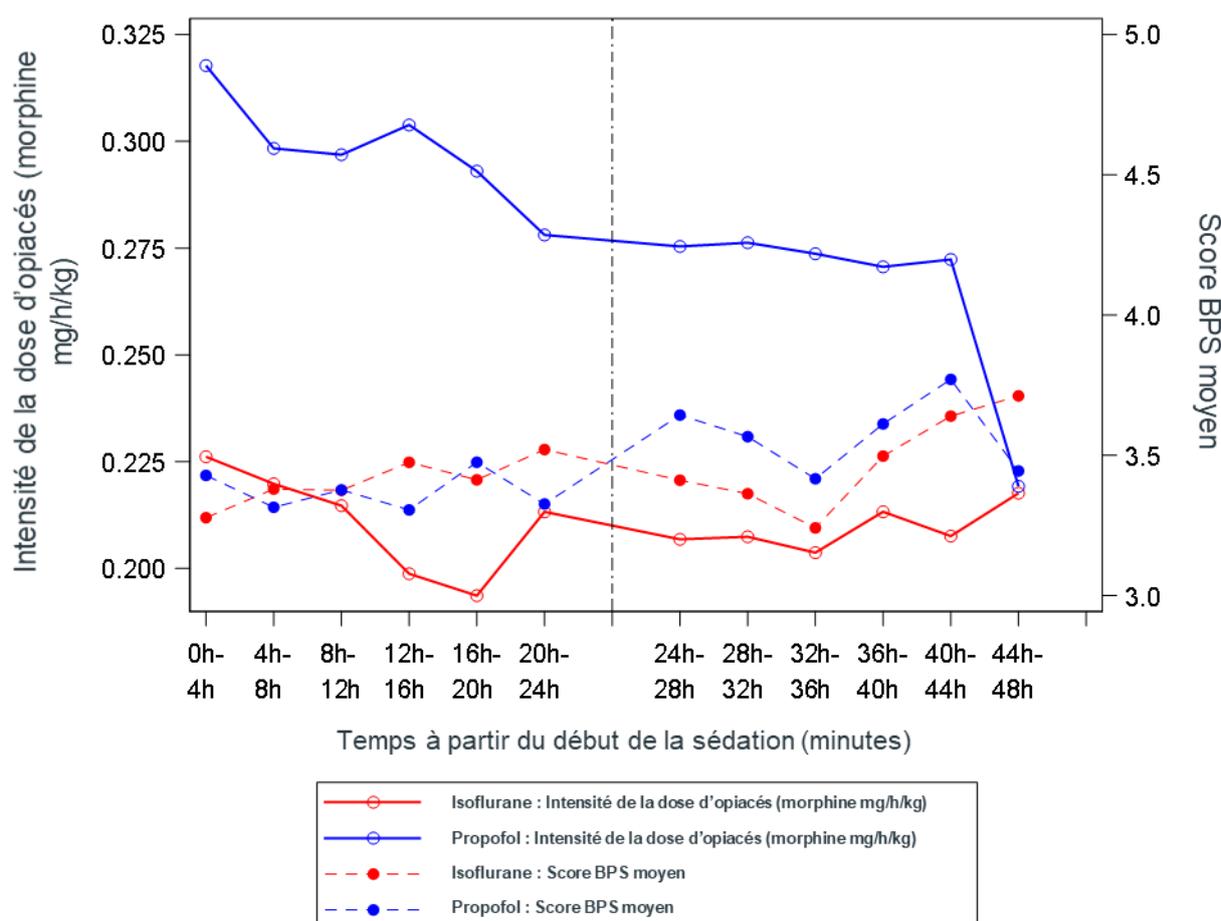
Le test de réveil a été effectué à 24 et 48 heures après le début de la sédation de l'étude et a été mesuré comme le temps entre l'arrêt de la sédation continue et le moment d'atteinte d'un score RASS ≥ 0 . Les résultats sont présentés sur la population FAS.

Un test de réveil à 24 heures a été réalisé chez 122 patients du groupe isoflurane et 121 patients du groupe propofol. Le test de réveil à 24 heures a été de 15 minutes IC_{95%} [11,0 ; 29,0] dans le groupe isoflurane et de 19 minutes IC_{95%} [15,0 ; 30,0] dans le groupe propofol.

Un test de réveil à 48 heures a été réalisé chez 75 patients du groupe isoflurane et 65 patients du groupe propofol. Le test de réveil a été de 20 minutes IC_{95%} [15,0 ; 30,0] et 30 minutes IC_{95%} [15,0 ; 45,0] dans les groupes isoflurane et propofol, respectivement.

Intensité de la dose analgésique d'opioïdes et évaluation du BPS (Behavioral Pain Scale) chez les patients sédatisés

L'intensité de la dose analgésique d'opioïdes et le score de douleur comportementale (BPS) ont été évalués toutes les 4 heures pendant le jour 1 et le jour 2 de la sédation de l'étude (Figure 1).



Source : CSR de l'étude SED001

Figure 1 : Mesures de l'intensité de la dose analgésique d'opioïdes et du score BPS moyen au fil du temps pendant la période de sédation de l'étude (population FAS)

Temps jusqu'à l'extubation des patients sédatis

Le temps médian jusqu'à l'extubation était de 0,5 heures pour les patients du groupe isoflurane et de 0,7 heures pour les patients du groupe propofol (IC non fournis).

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude SED001 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude SED001

Parmi les 338 patients inclus dans l'étude, 301 patients ont reçu un traitement :

- 150 dans le groupe isoflurane
- 151 dans le groupe propofol.

La durée d'exposition aux traitements a été en moyenne de 43,2 heures (ET : 67,3).

► Temps de ventilation et jours sans ventilation dans les 30 jours suivant la randomisation

Le nombre total moyen de jours sans respirateur pendant les 30 jours suivant la randomisation a été de 17,5 (écart-type : 11,8) jours dans le groupe isoflurane et de 17,0 (écart-type : 12,0) jours dans le groupe propofol.

► Durée du séjour en réanimation/USI et nombre de jours hors unité de réanimation/USI dans les 30 jours suivant la randomisation

La durée médiane du séjour en réanimation/USI entre le début de la sédation par un des traitements de l'étude et la fin du premier séjour en réanimation/USI a été de 12,9 jours pour les patients du groupe isoflurane et de 16,9 jours dans le groupe propofol.

Le nombre moyen de jours hors réanimation/USI dans les 30 jours suivant la fin de la sédation était de 13,6 (écart-type : 11,3) jours dans le groupe isoflurane et 12,3 (écart-type : 11,4) jours dans le groupe propofol.

► Evènements indésirables

A la date d'extraction des données, des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 71 (47,3%) patients du groupe isoflurane contre 53 (35,1%) patients du groupe propofol (Tableau 4).

Tableau 4 : Résumé des EI (population de tolérance)

Résumé des EI	Isoflurane (n=150)	Propofol (n=151)
Nombre de patients avec au moins, n (%)		
Un EI	71	53
Nombre d'EI	117	92
Un EI grave (EIG)	9	6
Nombre d'EIG	10	7
Nombre d'EIG conduisant au décès	4	4
Un EI non-grave	63	50
Nombre d'EI	107	85
Nombre d'EI liés au traitement	36	22

Nombre d'EI conduisant à un arrêt du traitement	4	0
--------------------------------------------------------	---	---

Source : CSR de l'étude SED001

► Événements indésirables graves

Au total, 9 (6%) patients du groupe isoflurane et 6 (4%) patients du groupe propofol ont rapporté au moins un EIG (Tableau 5).

Tableau 5 : Evénements indésirables graves (population de tolérance)

EI, n (%)	Isoflurane (n=150)	Propofol (n=151)
Evénements indésirables graves, n (%)	9 (6,0%)	6 (4,0%)
Arrêt cardiaque	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Syndrome de bas débit cardiaque	0	1 (0,7%)
Choc cardiogénique	1 (0,7%)	0
Fibrillation ventriculaire	1 (0,7%)	0
Insuffisance respiratoire	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Œdème laryngé	1 (0,7%)	0
Hémorragie gastro-intestinale	0	1 (0,7%)
Iléus paralytique	0	1 (0,7%)
Choc septique	1 (0,7%)	0
Pyélonéphrite	1 (0,7%)	0
Infarctus cérébral	1 (0,7%)	0
Hémorragie cérébrale	1 (0,7%)	0
Syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples	0	1 (0,7%)
Acidose métabolique	0	1 (0,7%)
Lésion rénale aiguë	1 (0,7%)	0

Source : CSR de l'étude SED001

► Événements indésirables liés au traitement

Au total, 24 (16,1%) et 16 (10,6%) patients des groupes isoflurane et propofol ont respectivement rapporté des EI possiblement ou probablement liés au traitement. La majorité de ces EI étaient d'intensité légère à modérée (Tableau 6). Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans le groupe isoflurane étaient l'hypertension, les nausées, le délirium et la fibrillation auriculaire. Dans le groupe propofol, les EI liés au traitement les plus fréquents étaient le délirium et l'agitation.

Tableau 6 : EI liés au traitement rapportés chez ≥ 2 patients (population de tolérance)

EI, n (%)	Intensité maximum rapportée	Isoflurane (n=150)	Propofol (n=151)
Evénements indésirables liés au traitement, n (%)	Sévère	1 (0,7%)	1 (0,7%)
	Modérée	16 (10,7%)	10 (6,6%)
	Faible	7 (4,7%)	5 (3,3%)
Délirium	Modérée	4 (2,7%)	3 (2,0%)
	Faible	1 (0,7%)	2 (1,3%)
Agitation	Faible	1 (0,7%)	3 (2,0%)
Hypertension	Modérée	5 (3,3%)	0
Fibrillation auriculaire	Modérée	3 (2,0%)	1 (0,7%)

Nausées	Faible	4 (2,7%)	0
Vomissements	Faible	2 (1,3%)	0
Tachycardie sinusale	Modérée	2 (1,3%)	0

Source : CSR de l'étude SED001.

► Décès

Trois patients sont décédés pendant l'étude jusqu'à la visite de suivi de 24 heures dans chacun des groupes isoflurane et propofol (le lien de causalité n'est pas connu).

Au total, 31 patients du groupe isoflurane et 27 patients du groupe propofol sont décédés sur la période d'observation de 30 jours.

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

Le résumé des risques du PGR de CEDACONDA (isoflurane) (version 1 en date du 9 juillet 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun.
Risques importants potentiels	- Aucun.
Informations manquantes	- Utilisation à long terme > 48h.

7.3.3 Données issues du RCP

Les EI les plus souvent observés (>1/100 à <1/10) pendant un traitement par CEDACONDA (isoflurane), à l'exclusion des événements rapportés chez un seul patient, d'après le RCP, sont rapportés ci-dessous (Tableau 7) :

Tableau 7 : Fréquence des effets indésirables lors de la sédation avec CEDACONDA (n=150) dans l'étude SED001 à l'exclusion des événements rapportés chez un seul patient.

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence
Terme préférentiel	
Affections cardiaques	
Tachycardie	Fréquent
Tachycardie sinusale	Fréquent
Affections psychiatriques	
Delirium	Fréquent
Agitation	Fréquent
Affections vasculaires	
Hypotension	Fréquent
Investigations	
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Nausées	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions	
Delirium post-opératoire	Fréquent

07.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de CEDACONDA (isoflurane) dans la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle en unité de soins intensifs repose sur les résultats d'une étude de non-infériorité, randomisée, contrôlée, en ouvert, comparative versus propofol.

► Efficacité

L'étude SED001 a évalué la non-infériorité de l'isoflurane (n=150) versus le propofol (n=151) chez des patients adultes dont les caractéristiques étaient similaires, avec un IMC élevé dans les deux groupes. Les deux tiers des patients étaient admis en procédure d'urgence. Les résultats ont démontré la non-infériorité de l'isoflurane versus le propofol dans la sédation des patients adultes en réanimation/USI sous ventilation artificielle sur le critère de jugement principal : la proportion de temps passé dans la profondeur de sédation cible (RASS -1 à -4) chez les patients sédatisés par isoflurane a été non inférieure à celle des patients ayant reçu du propofol. La différence moyenne observée entre l'isoflurane et le propofol a été de -0,452%, IC_{95%} [-2,996 ; 2,093] (borne de non-infériorité fixée à -13,671%).

Aucune gestion de l'inflation du risque alpha n'a été mise en œuvre lors de l'évaluation des critères de jugement secondaires. Les résultats sur les critères secondaires sont donc présentés uniquement à titre informatif car de nature exploratoire :

- Le test de réveil à 24 heures a été de 15 minutes IC_{95%} [11,0 ; 29,0] et de 19 minutes IC_{95%} [15,0 ; 30,0] respectivement dans les groupes isoflurane et propofol.
- Le test de réveil à 48 heures a été de 20 minutes IC_{95%} [15,0 ; 30,0] et 30 minutes IC_{95%} [15,0 ; 45,0] respectivement dans les groupes isoflurane et propofol.
- Le temps médian jusqu'à l'extubation était de 0,5 heures pour les patients du groupe isoflurane et de 0,7 heures pour les patients du groupe propofol (IC non fournis).

► Tolérance

Des événements indésirables ont été rapportés chez 71 (47,3%) patients du groupe isoflurane et 53 (35,1%) patients du groupe propofol. Parmi ceux-ci, respectivement 24 (16,1%) et 16 (10,6%) patients des groupes isoflurane et propofol ont rapportés des EI possiblement ou probablement liés au traitement. Les EI les plus fréquents lors de la sédation avec CEDACONDA (isoflurane) ont été la tachycardie, le délirium, l'hypotension, l'agitation, l'augmentation de la créatine phosphokinase, les nausées, les vomissements et le délirium post-opératoire.

Trois patients sont décédés pendant l'étude jusqu'à la visite de suivi de 24 heures dans chacun des groupes isoflurane et propofol. Au total, 31 patients du groupe isoflurane et 27 patients du groupe propofol sont décédés sur la période d'observation de 30 jours.

La tolérance de l'isoflurane a été évaluée sur les critères de jugements secondaires non hiérarchisés, présentés uniquement à titre informatif :

- Le nombre moyen (ET) de jours sans ventilation au cours des 30 jours suivant la randomisation a été de 17,5 (11,8) dans le groupe isoflurane et de 17,0 (12,0) jours dans le groupe propofol.
- Le nombre moyen (ET) de jours hors réanimation/USI dans les 30 jours suivant la fin de la sédation était de 13,6 (11,3) et 12,3 (11,4) dans les groupes isoflurane et propofol, respectivement.
- La durée médiane du séjour en réanimation/USI entre le début de la sédation par un des traitements à l'étude et la fin du premier séjour en réanimation/USI a été de 12,9 jours pour les patients du groupe isoflurane et de 16,9 jours dans le groupe propofol (IC non fournis).

► Discussion

Une étude a démontré la non-infériorité de CEDACONDA (isoflurane) versus propofol chez des patients adultes sous ventilation artificielle en soins intensifs sur le critère de la proportion de temps passé dans la profondeur de sédation cible (RASS -1 à -4). Le critère de jugement principal est considéré comme cliniquement pertinent au regard de l'objectif du traitement.

Il n'y a pas de donnée robuste comparative entre les deux groupes notamment sur le délai de réveil après l'arrêt de la sédation, sur la consommation d'antalgiques morphiniques et sur la respiration spontanée pendant la sédation.

Les données de tolérance disponibles n'ont pas montré de signaux de tolérance particuliers de l'isoflurane par rapport au propofol.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CEDACONDA (isoflurane) sur la morbi-mortalité. En conséquence, CEDACONDA (isoflurane) n'apporte pas une réponse supplémentaire au besoin médical couvert identifié. Faute de donnée, un impact sur l'organisation des soins ne peut être établi.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

▸ Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1		
IsoCOMFORT	Etude de phase III, multicentrique, prospective, randomisée, contrôlée, comparant l'efficacité et la sécurité de l'isoflurane par rapport au midazolam dans la sédation des enfants âgés de 3 à 17 ans sous ventilation artificielle.	Date estimée de fin d'étude : Mars 2022
Indication 2		
INASED	Etude dont l'objectif est de déterminer l'impact sur la fréquence de survenue du délirium d'une stratégie de sédation inhalée précoce (dès l'induction en séquence rapide si intubation en réanimation, ou dès l'admission si intubé en pré-hospitalier) par isoflurane à l'aide d'un dispositif de type Sedaconda ACD®, en comparaison à une stratégie de sédation conventionnelle par voie intraveineuse (propofol) chez des patients adultes.	Date estimée de fin d'étude : 2023

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La sédation-analgésie en réanimation vise à assurer un état non douloureux et facilement réveillable du patient. Elle diminue les risques d'une extubation et d'ablation de cathéters ou de drains.

Il convient d'identifier les dysfonctions d'organes qui peuvent entraîner des conséquences sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des sédatifs et des analgésiques employés.

La non-reconnaissance de ces dysfonctions peut conduire à une accumulation des médicaments avec pour conséquences une sédation et/ou une analgésie excessive qui peuvent prolonger inutilement la ventilation mécanique et le séjour en réanimation^{3,4}. A l'inverse la sédation trop légère fait courir un risque d'auto-extubation avec ses conséquences myocardiques délétères, en particulier chez le patient coronarien⁵.

Les effets indésirables d'une sédation excessive sont notamment une perte de contact avec le patient, un risque d'apnée lors d'une déconnexion du respirateur ou d'une extubation accidentelle, une prolongation de la ventilation mécanique et une hypotension artérielle. Les traitements de référence actuels sont le propofol et le midazolam¹. Ils sont administrés seuls ou le plus souvent en

³ Melot C. Do we need a systematic activation of alarm soundings for blood pressure monitoring for the safety of ICU patients? JCrit Care. 2003;18(4):212-6.

⁴ Sessler C Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. Chest. 2008;133(2):552-65

⁵ Boulain T et al. Unplanned Extubations in the Adult Intensive Care Unit; A Prospective Multicenter Study. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1131-1137

association avec un agent morphinique, car ils n'ont pas d'action analgésique. Il n'existe pas de recommandation pour choisir l'un plutôt que l'autre.

Les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) / Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), et de la société américaine de réanimation (*Society of Critical Care Medicine*) ont précisé la prise en charge actuelle pour la sédation des patients sous ventilation artificielle en réanimation/USI.

Il existe différents hypnotiques utilisés chez les patients sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs :

- par voie intraveineuse (IV) : le propofol, le midazolam, la clonidine, la dexmedetomidine et la kétamine ;
- par voie inhalée, les halogénés : l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane.

Les agents halogénés sont des agents à début d'action rapide et à élimination rapide qui permettent d'atteindre des objectifs de sédation légère à profonde. Cependant leur mode d'administration nécessite le monitoring continu de leur concentration dans les gaz expirés et leur adsorption sur des filtres pour éviter un effet de pollution atmosphérique. Les halogénés peuvent être un recours et nécessitent des équipements et consommables appropriés (dispositifs SEDACONDA, MIRUS). Lorsqu'ils sont utilisés, ils doivent l'être en respectant les règles d'utilisation et de formation du personnel soignant.

Les spécialités à base de clonidine, de kétamine, de sévoflurane et de desflurane n'ont pas l'AMM dans cette indication.

Par ailleurs, l'utilisation d'une analgésie multimodale (association de morphiniques (morphine, fentanyl, sufentanil, alfentanil et rémifentanil) avec d'autres molécules (notamment paracétamol, néfopam et kétamine) est recommandée en réanimation afin de réduire les effets indésirables des morphiniques.

Toutefois, la SFAR rappelle qu'il convient de privilégier l'analgésie, y compris morphinique si elle est nécessaire, afin de réduire l'exposition aux sédatifs.

Place de CEDACONDA (isoflurane) dans la stratégie thérapeutique :

CEDACONDA (isoflurane) est un halogéné de première intention dans la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle en soins intensifs, comme les médicaments à base de propofol, de dexmedetomidine et de midazolam.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les patients nécessitant une sédation sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs peuvent avoir des affections engageant le pronostic vital.
- ▀ La spécialité CEDACONDA (isoflurane) est un médicament à visée symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe d'autres spécialités utilisées chez les patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs (cf. 05 Comparateurs cliniquement pertinents).
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention comme les médicaments à base de propofol, de dexmedetomidine et de midazolam.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la situation clinique des patients qui nécessitent une sédation sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs,
- de l'incidence de ces situations,
- du besoin médical couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en raison de l'absence d'impact supplémentaire de CEDACONDA (isoflurane) sur la morbi-mortalité,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact sur le parcours de soins,

CEDACONDA (isoflurane) 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 CEDACONDA (isoflurane) est important dans l'indication de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité de l'isoflurane versus le propofol dans une étude de phase III, réalisée chez des patients adultes ayant eu une sédation sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs, sur le critère de jugement principal, à savoir la proportion de temps passé dans la profondeur de sédation cible (RASS -1 à -4), avec une différence moyenne observée entre l'isoflurane et le propofol de -0,45%, IC95% [-2,99 ; 2,09] (borne de non-infériorité fixée à -13,67%) ;

mais au regard :

- de l'absence de donnée robuste comparative entre les deux groupes notamment sur le délai de réveil après l'arrêt de la sédation ;
- du besoin médical déjà couvert par diverses alternatives administrées par voie IV ou par voie inhalée ;

La Commission considère que CEDACONDA (isoflurane) n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport au propofol dans la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.

09.3 Population cible

La population susceptible de bénéficier de CEDACONDA (isoflurane) comprend les patients adultes sous ventilation artificielle pris en charge en soins intensifs nécessitant une sédation.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la population cible de CEDACONDA (isoflurane) n'a été retrouvée.

Cependant, d'après les données du PMSI de 2011, environ 898 000 patients sont pris en charge en unité de réanimation/USI selon la répartition suivante :

- 22% des patients en unités de réanimation,
- 43% des patients en unités de surveillance continue,
- 35% des patients en unités de soins intensifs.

Dans ces données du PMSI, parmi ces patients en soins intensifs (environ 386 000), il est estimé qu'environ 162 000 patients bénéficient d'une ventilation mécanique invasive par an.

La population cible de CEDACONDA (isoflurane) peut être estimée à 162 000 patients par an.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 15/09/2021 Date d'examen : 02/02/22 Date d'adoption : 16/02/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>CEDACONDA 100% V/V, liquide pour inhalation par vapeur</u> 100 mL en flacon (verre brun). Boîte de 6 (CIP : 34009 550 833 8 2) 250 mL en flacon (verre brun). Boîte de 6 (CIP : 34009 550 833 9 9)
Demandeur	MEDIPHA SANTE
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 11/08/2021 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier
Code ATC	N01AB06

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire