

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

isoflurane

CEDACONDA 100 % V/V,

liquide pour inhalation par vapeur

Inscription : extension du périmètre de
remboursement

Adopté par la Commission de la transparence le 18 février 2026

- Sédation
- Enfant et adolescent (≥ 3 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans « la sédation des patients pédiatriques à partir de 3 ans sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs ».****Place dans la
stratégie théra-
peutique**

CEDACONDA (isoflurane) **est une option thérapeutique dans la sédation des patients pédiatriques** sous ventilation artificielle en soins intensifs, notamment dans les situations cliniques nécessitant une molécule supplémentaire dans la sédation, permettant d'adapter et d'individualiser la prise en charge du patient.

CEDACONDA (isoflurane) ne doit être administré que par un personnel médical maîtrisant la prise en charge des patients sous ventilation artificielle, le dispositif d'administration Sedaconda ACD (dispositif de distribution d'anesthésique) et la pharmacodynamie de l'isoflurane. 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. L'isoflurane ne doit être administré que dans un environnement adéquatement équipé par du personnel formé à la manipulation d'agents anesthésiques volatils (voir RCP).

Durant la 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, telle que la RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) ou la COMFORT-B (Comfort Behaviour Scale), afin de guider l'ajustement de la dose. Par la suite, la profondeur de sédation doit être évaluée au minimum toutes les 4 heures. Il est nécessaire de surveiller régulièrement la concentration d'isoflurane administrée et la concentration de fin d'expiration, afin de maintenir les concentrations de fin d'expiration dans les limites indiquées dans la section. Les doses d'amorçage et les doses bolus ne doivent jamais être effectuées manuellement (voir les instructions d'utilisation fournies avec le Sedaconda ACD).

	<p>L'expérience de l'utilisation continue de l'isoflurane pendant une durée supérieure à 48 heures est limitée. L'isoflurane ne doit être utilisé pour une durée supérieure à 48 heures que si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels. Chez les jeunes enfants, une attention particulière doit être portée aux symptômes neurologiques réversibles après une utilisation prolongée.</p>
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	CEDACONDA (isoflurane) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend le midazolam.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la non-infériorité de l'isoflurane, chez des patients pédiatriques âgés de plus de 3 ans sous ventilation artificielle en soins intensifs, versus le midazolam, comparateur cliniquement pertinent, dans une étude de phase III, sur un critère de jugement principal cliniquement pertinent à savoir la proportion du temps passé dans la profondeur de sédation cible initialement prescrite, en population FAS randomisée, avec une différence moyenne de 6,57 % (IC₉₅ % [-8,99 ; 22,13]) en faveur de l'isoflurane, supérieur à la borne de non-infériorité fixée à -9,36 % d'unités, - de l'incertitude des conclusions de cette étude au regard de l'absence de démonstration de la supériorité de l'isoflurane versus le midazolam et de la non-infériorité dans la population PP, ainsi que des résultats sur les analyses de sensibilité qui ont été hétérogènes et dont la non-infériorité n'a pas été démontrée sur l'ensemble des analyses, - de l'absence de données robustes sur les critères de jugement secondaires (analyses exploratoires) notamment sur la consommation d'antalgiques morphiniques, ou encore sur le délai de réveil après l'arrêt de la sédation, le nombre de jours libres de ventilation (critère cliniquement pertinent en réanimation), ou la proportion de respiration spontanée pendant la sédation, - d'un profil tolérance de l'isoflurane chez les patients pédiatriques globalement cohérent avec celui observé chez l'adulte, mais du surcroît de toxicité observé dans le groupe isoflurane par rapport au groupe midazolam avec respectivement 83,6 % versus 63,6 % d'EI, 31,1 % versus 24,2 % d'EIG, 4,9 % versus aucun d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, 49,2 % versus 27,3 % d'EI d'intérêt particulier, - du besoin médical déjà partiellement couvert dans la population pédiatrique par plusieurs alternatives thérapeutiques, - et prenant en compte la démonstration de la non-infériorité de l'isoflurane chez l'adulte dans une étude de phase III (SED001) sur la proportion de temps passé dans la profondeur de sédation cible (RASS -1 à -4) versus le propofol, <p>la Commission considère que CEDACONDA 100% V/V (isoflurane), liquide pour inhalation par vapeur, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de sédation chez les patients pédiatriques de plus de 3 ans sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs, qui comprend le midazolam.</p>
Population cible	La population cible est estimée à 39 000 patients.

Recommandations particulières

Pour rappel, CEDACONDA (isoflurane) doit uniquement être administré via des dispositifs d'administration adéquats tels que le Sedaconda ACD, 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 rubrique 6.6 pour plus d'informations concernant l'utilisation de l'Adaptateur de Remplissage Sedaconda.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Rappel des données chez les patients adultes	12
3.2.2 Nouvelles données chez les patients pédiatriques : Etude SED002 (NCT04684238)	13
3.3 Profil de tolérance	19
3.3.1 Données issues de l'étude SED002	19
3.3.2 Données issues du RCP	21
3.3.3 Données issues du PGR	23
3.3.4 Données issues du PSUR	23
3.4 Modification du parcours de soins	23
3.5 Programme d'études	24
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	26
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	27
5.3 Service Médical Rendu	27
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.5 Population cible	29
5.6 Demande de données	29
5.7 Autres recommandations de la Commission	29

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Février 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication pédiatrique
Précisions	Il s'agit d'une extension d'indication pédiatrique chez les patients âgés de 3 ans et plus dans la sédation des patients sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs. Pour rappel, la Commission avait évalué CEDACONDA (isoflurane) chez l'adulte dans la même indication (cf. plus bas).
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « CEDACONDA (isoflurane) est indiqué pour la sédation des patients adultes et pédiatriques à partir de 3 ans sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs ».
DCI (code ATC)	isoflurane (N01AB06)
Présentations concernées	CEDACONDA 100% V/V (isoflurane), liquide pour inhalation par vapeur – 6 flacons (verre brun) de 100 mL (CIP : 34009 550 833 8 2) – 6 flacons (verre brun) de 250 mL (CIP : 34009 550 833 9 9)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	MEDIPHA SANTE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 11/08/2021 – « CEDACONDA (isoflurane) est indiqué pour la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs ». Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'indication pédiatrique (procédure décentralisée) : 18/12/2024 • « CEDACONDA (isoflurane) est indiqué pour la sédation des patients adultes et pédiatriques à partir de 3 ans sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs ». Spécificités : Plan de Gestion des Risques (PGR) dans le cadre de l'AMM. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui (EMEA-002320-PIP01-17-M03)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH)
Posologie dans l'indication évaluée	Lors de l'instauration du traitement, la tubulure d'alimentation en agent anesthésique du dispositif doit être amorcée avec un volume de 1,2 mL. Chez les patients pédiatriques, le débit initial recommandé pour le pousse-seringue est de 2 mL/heure. Les ajustements du débit doivent être effectués par paliers de 0,5 à 1,0 mL/heure. Pour augmenter rapidement la sédation, un bolus programmé de 0,2-0,3 mL peut être administré. L'administration d'autres sédatifs peut normalement être arrêtée une fois le traitement par CEDACONDA (isoflurane) démarré. En l'absence d'autres sédatifs, mais avec une administration continue d'opioïdes intraveineux (IV), le débit d'entretien du pousse-seringue est d'environ 0,35 mL/heure/litre de VM (se traduisant par un débit d'environ 1,4 mL/heure pour un patient avec VM de 4 L) pour le placement standard au niveau de la pièce en Y, et d'environ 1,5 mL/heure/litre de VM (se traduisant par un débit d'environ 6 mL/heure pour un patient ayant une VM de 4 L) pour le placement alternatif du côté inspiratoire. L'expérience de l'utilisation continue de l'isoflurane pendant une durée supérieure à 48 heures est limitée.

	<p>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.</p> <p>CEDACONDA (isoflurane) doit être administré via le dispositif d'administration SEDACONDA ACD, seul dispositif pour lequel l'efficacité et l'innocuité de la sédation ont été établies, et uniquement chez les patients intubés ou trachéotomisés dont les voies respiratoires sont protégées. Chez les patients pédiatriques (3 à 17 ans) avec un volume courant > 200 mL, le placement standard peut se faire au niveau de la pièce en Y du circuit respiratoire, et pour ceux avec un volume courant entre 30 et 200 mL, ne pouvant tolérer l'espace mort supplémentaire du dispositif ou qui ont besoin d'une humidification active, le SEDACONDA ACD devrait être fixé à l'emplacement alternatif du côté inspiratoire du ventilateur.</p> <p>CEDACONDA ne doit pas être utilisé chez les nourrissons et les enfants de moins de 3 ans, car son efficacité et sa sécurité dans cette population n'ont pas été établies.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anesthésique général par voie inhalée (hydrocarbure halogéné).
Mécanisme d'action	L'isoflurane possède des propriétés sédatives et anesthésiques. Bien que le mécanisme exact ne soit pas entièrement élucidé, il est généralement établi que les anesthésiques volatils modifient la fonction neuronale en modulant la transmission synaptique excitatrice et inhibitrice afin d'induire l'amnésie et la sédation, notamment avec un effet agoniste sur les canaux ioniques régulés par les neurotransmetteurs GABA et de la glycine, et un effet antagoniste sur les récepteurs NMDA. Ils possèdent généralement des sites d'action au niveau de la moelle épinière, contribuant à la relaxation des muscles squelettiques et à l'inhibition de la signalisation nociceptive afférente.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe, CEDACONDA (isoflurane) est pris en charge dans l'indication pédiatrique en Belgique, en Allemagne, et en Espagne. – CEDACONDA (isoflurane) n'est pas disponible aux États-Unis.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué CEDACONDA 100% V/V (isoflurane) dans « la sédation des patients adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V (avis du 16/02/2022 ¹).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 18 février 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16/02/2022 relative à l'inscription de la spécialité CEDACONDA (isoflurane) chez les adultes.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la situation clinique

La sédation en réanimation/unité de soins intensifs (USI) regroupe l'ensemble des moyens, pharmacologiques ou non, mis en œuvre pour assurer le confort du patient, son adaptation au ventilateur, et la sécurité de la prise en charge. Elle repose sur deux composantes : hypnotique et analgésique.

L'analgésie-sédation occupe une place centrale en réanimation pédiatrique, avec des objectifs comparables à ceux de l'adulte. Elle vise à réduire les risques pour le patient (auto-extubation, ablation intempestive de cathéters ou de drains, chute) et pour l'entourage (hétéro-agressivité), tout en préservant l'intégrité physique et psychologique du patient à court et à long terme.

Les stratégies de sédation-analgésie doivent permettre la réalisation de gestes diagnostiques et/ou thérapeutiques courts, ainsi que l'optimisation de la ventilation mécanique (adaptation au ventilateur). Chez les patients ventilés, la sédation permet de limiter douleur, anxiété, inconfort et agitation liés aux soins et aux procédures invasives, tout en maintenant, lorsque possible, un niveau d'éveil compatible avec une récupération optimale. La stratégie retenue doit rester compatible avec la stabilité hémodynamique, sans prolonger inutilement la ventilation artificielle ni la durée de séjour en réanimation. Selon le contexte clinique, l'objectif peut être l'immobilité ou, au contraire, la coopération de l'enfant. La rationalisation de la sédation-analgésie repose sur une réévaluation systématique de son indication.

On distingue la sédation-analgésie de confort, dont l'objectif principal est le soulagement de la douleur et l'amélioration de la tolérance à l'environnement (dont le respirateur), et la sédation-analgésie thérapeutique, plus profonde, qui constitue un élément à part entière du traitement dans certaines situations cliniques spécifiques (détresse respiratoire aiguë, sujets cérébrlésés...).

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

La sédation-analgésie en réanimation a pour objectif d'assurer un état non douloureux et facilement réveillable du patient. Il convient d'identifier les dysfonctions d'organes qui peuvent entraîner des conséquences sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie 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.

Épidémiologie

Selon la DREES, le nombre de lits pédiatriques disponibles en 2022 était estimé à 375 en réanimation et à 908 en unités de surveillance continue, correspondant à un volume d'accueil d'environ 18 120 patients en réanimation pédiatrique et 65 840 en unités de surveillance continue, soit un total de 83 960 patients pédiatriques pouvant être pris en charge en soins critiques en France².

² Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES). Rapport sur l'activité et les capacités d'accueil en soins critiques. 2024.

La ventilation artificielle concernerait 53 % des patients pédiatriques hospitalisés en réanimation³ (9 600 patients/an) et 35 % des patients pédiatriques pris en charge en USI⁴ (29 400 patients/an).

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge des patients pédiatriques pour lesquels une sédation-analgésie sous ventilation artificielle en réanimation/USI est nécessaire repose sur les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) de 2008⁵, de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) de 2010, de la société américaine de réanimation (*Society of Critical Care Medicine*) de 2022⁶ ainsi que sur les recommandations d'experts⁷. À ce jour, il n'existe pas de protocoles standardisés pour la sédation pédiatrique chez les patients ventilés en USI. Chez ces patients, le choix des médicaments, seuls ou en association, dépend de plusieurs facteurs, notamment l'état clinique, l'indication (durée prévisible de la sédation et/ou de l'analgésie, profondeur de sédation recherchée), ainsi que les caractéristiques pharmacologiques des traitements utilisés (pharmacocinétique, pharmacodynamique et profil d'effets indésirables). Parmi ces traitements, on retrouve :

- Les benzodiazépines en particulier **le midazolam qui constitue le traitement de référence. En sédation continue, l'utilisation du midazolam est recommandée en 1^{ère} intention chez les patients pédiatriques**⁷. Elle possède des propriétés hypnotiques, anxiolytiques, anti-convulsivantes, amnésiantes et myorelaxantes. Son délai d'action est rapide (2 à 5 minutes) et sa durée d'action est courte (3 heures). Son relargage tissulaire à l'arrêt de la sédation peut entraîner une prolongation de son effet (plusieurs heures à jours), pouvant être antagonisée par le flumazénil. Certains protocoles visent néanmoins à diminuer l'utilisation des benzodiazépines chez l'enfant, en particulier lorsque la durée de sédation est inférieure à 48 heures, afin de favoriser un sevrage ventilatoire et une extubation plus rapide.
- **La clonidine et la dexmédétomidine**⁸ (hors-AMM chez l'enfant), agonistes α -2 adrénergiques, **qui sont également recommandés en 1^{ère} intention chez les patients pédiatriques sédatisés sous ventilation**⁶. Ils ont une action analgésique, sédative et anxiolytique, et sont utilisés notamment dans la prise en charge des syndromes de sevrage aux opiacés et aux benzodiazépines, avec une incidence généralement faible d'effets indésirables hémodynamiques.
- La kétamine (hors-AMM), antagoniste des récepteurs NMDA, peut être utilisée en pédiatrie et est recommandée en adjuvant d'une sédation insuffisamment efficace. Elle possède une diversité de voies d'administration (orale, intramusculaire, rectale) et induit une anesthésie dissociative, avec des propriétés amnésiantes et un effet antihyperalgésique. Sa courte durée d'action la rend adaptée à la réalisation de gestes invasifs.
- Le propofol, agent anesthésique IV d'action rapide utilisé chez l'adulte, peut constituer une alternative lorsqu'il est administré à des doses inférieures à 4 mg/kg/h lors d'une utilisation limitée à quelques heures chez l'enfant de moins de 15 ans⁷. Il a néanmoins fait l'objet d'une contre-

³ Joram, N. et al. Place des protocoles de sédation en réanimation pédiatrique. *Réanimation* 23, 445–449 (2014).

⁴ Farias, J. A. et al. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med.* 30, 918–925 (2004).

⁵ Nolent, P. & Laudenbach, V. Sédation et analgésie en réanimation – Aspects pédiatriques. *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* 27, 623–632 (2008).

⁶ Smith, H. A. B. et al. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. *Pediatric Critical Care Medicine* 2022, 23 (2), e74. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002873>.

⁷ Miatello, J et Tissières, P. Sédation Analgésie en Réanimation Pédiatrique. 2015.

⁸ La spécialité DEXDOR 100 µg/ml (dexmédétomidine) est indiquée dans la sédation en USI chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (score RASS de 0 à -3). Le RCP de la dexmédétomidine précise que sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

indication par l'ANSM chez les patients de moins de 16 ans pour la sédation continue en USI et a fait l'objet d'une alerte en raison du syndrome de perfusion du propofol associé à un ensemble de troubles métaboliques et de défaillances organiques pouvant entraîner le décès⁹.

- **Les agents volatils halogénés**, administrés par voie inhalée et classiquement utilisés au bloc opératoire en anesthésie générale, **dont l'isoflurane** et le sévoflurane (hors AMM), **constituent une alternative** en réanimation pédiatrique. L'isoflurane induit une sédation dose-dépendante, avec une installation et une récupération rapides (retour à l'éveil et récupération cognitive dans un délai de 10 à 60 minutes après arrêt d'administration) et des effets respiratoires contrastés (bronchodilatation modérée et effet anti-inflammatoire pulmonaire, notamment en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë). Les recommandations ne privilégient pas l'utilisation d'un gaz par rapport à l'autre. En réanimation pédiatrique, les données disponibles restent limitées, essentiellement rétrospectives, suggérant une diminution des besoins en hypnotiques lors de leur utilisation⁷. Chez les patients prédisposés, ils peuvent néanmoins induire un état d'hypermétabolisme musculaire responsable d'une hyperthermie maligne. 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, et nécessitent des équipements et consommables appropriés (dispositifs AnaConDa, Sedaconda, Mirus)¹, en respectant les règles d'utilisation et de formation du personnel soignant.
 - Il convient de noter que ces gaz sont de puissants gaz à effet de serre avec un fort impact environnemental, l'utilisation du desflurane (gaz halogéné) comme anesthésique par inhalation ayant été interdite depuis le 1^{er} janvier 2026^{10,11}. Des recommandations conjointes de sociétés savantes françaises suggèrent, dans le cadre de l'anesthésie générale, de privilégier le sévoflurane, afin de réduire l'impact environnemental¹².

D'autres molécules (hors-AMM) peuvent également être utilisées⁷ :

- Les barbituriques, notamment avec le thiopental, peuvent être envisagés en cas d'hypertension intracrânienne réfractaire chez l'enfant présentant un traumatisme crânien grave avec une stabilité hémodynamique. Leur utilisation nécessite toutefois une surveillance en raison de leurs effets dépresseurs hémodynamiques et respiratoires.
- L'étomidate qui est un hypnotique à début d'action rapide, de courte durée et à bonne tolérance hémodynamique. Il est néanmoins contre indiqué à la perfusion prolongée pour sédation en raison d'un risque accru d'insuffisance surrénale aiguë transitoire même après une administration unique.
- Les curares non dépolarisants, dont l'utilisation en réanimation pédiatrique est réservée aux situations où une analgésie-sédation bien conduite ne permet pas l'adaptation à la ventilation artificielle d'un enfant dans un état respiratoire grave.

En complément de l'effet sédatif, les recommandations préconisent l'utilisation de morphiniques pour assurer l'analgésie chez les enfants sous ventilation spontanée ou assistée, notamment le sufentanil ou le fentanyl⁵. Bien que la morphine soit recommandée en 1^{ère} intention en association avec le midazolam, le sufentanil et le fentanyl sont également utilisés en raison de leur stabilité hémodynamique. L'utilisation d'une analgésie multimodale (association de morphiniques avec d'autres molécules, notamment paracétamol, néfopam et kétamine) est recommandée en réanimation afin de réduire les effets indésirables des morphiniques¹.

⁹ ANSM. Rappels sur le Syndrome de perfusion du propofol. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappels-sur-le-Syndrome-de-perfusion-du-propofol-Point-d-Information>. 2018.

¹⁰ Sauf lorsqu'elle est strictement nécessaire et qu'aucun autre anesthésique ne peut être utilisé pour des raisons médicales.

¹¹ [Gaz à effet de serre fluorés - OMEDIT Ile de France](#).

¹² Pauchard, J.-C. et al. A. Guidelines for Reducing the Environmental Impact of General Anaesthesia. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2023, 42 (5), 101291. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2023.101291>.

La sédation-analgésie doit s'inscrire dans une prise en charge globale du confort de l'enfant. Elle implique l'adaptation de l'environnement (réduction des nuisances sonores, respect du cycle nyctéméral), la présence des parents lorsque cela est possible, ainsi qu'une évaluation fiable de la sédation adaptée à l'âge et aux conditions⁷. L'utilisation d'outils validés est nécessaire pour apprécier le niveau de sédation (réponse à un stimulus d'éveil) et d'analgésie (réponse à un stimulus douloureux) :

- **L'échelle de sédation-agitation de Richmond (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. Les recommandations préconisent une cible de sédation légère (RASS -2 à +1) plutôt qu'une sédation profonde (RASS < -2), le maintien d'un niveau de sédation léger étant associé à un sevrage plus rapide du ventilateur, bien que l'adaptation du patient au ventilateur ne soit pas explorée par les échelles de sédation.
- **L'échelle COMFORT-B (*behavior*)**, validée chez les patients pédiatriques¹³, est une échelle comportant 6 items cotés de 1 à 5, permettant d'évaluer la douleur et la conscience des enfants de tout âge⁶. Un score de 6 à 10 correspond à un excès de sédation, de 11 à 17 à une sédation adéquate (enfant confortable), de 18 à 22 à une douleur possible et de 23 à 30 à une sédation insuffisante (enfant douloureux ou inconfortable)¹⁴.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les CCP de CEDACONDA (isoflurane) sont les thérapeutiques utilisées dans la sédation des patients pédiatriques à partir de 3 ans sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Hypnotiques et sédatifs				
HYPNOVEL* 1 mg/ml et 5 mg/ml, solution pour perfusion ou solution rectale (chlorhydrate de midazolam) *et ses génériques ROCHE	« Chez l'adulte : - Sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale. - Anesthésie : Prémédication avant l'induction de l'anesthésie. Induction de l'anesthésie. Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques. - Sédation en unité de soins intensifs. Chez l'enfant : - Sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale. - Anesthésie : Prémédication avant l'induction de l'anesthésie. - Sédation en unité de soins intensifs. »	07/05/2003 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à HYPNOVEL 5 mg/ml

¹³ Harris, J. et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med.* 42, 972–986 (2016).

¹⁴ Van Dijk M et al. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs.* 2005 Jan;105(1):33-6. doi: 10.1097/00000446-200501000-00019. PMID: 15659992.

<p>DIPRIVAN^{*,15} 10 mg/mL et 20 mg/mL, émulsion injectable (IV) (propofol) *et ses génériques ASTRAZENECA</p>	<p>« Anesthésie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le propofol est un agent anesthésique intraveineux, d'action rapide, utilisable pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale. – Le propofol peut être administré chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 3 ans. <p>Sédation : Le propofol peut être utilisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – pour la sédation lors de gestes chirurgicaux ou de procédures diagnostiques, seul ou associé à une anesthésie locale ou régionale, chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans, – pour la sédation des patients de plus de 16 ans ventilés en unité de réanimation chirurgicale ou médicale. » 	<p>12/02/2002 (Inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR V par rapport à DIPRIVAN 1%</p>
---	---	--------------------------------------	------------------	---

➔ **Les spécialités utilisées hors AMM à base de dexmedetomidine⁸, de clonidine, d'étomidate, de thiopental, de kétamine, et de sévoflurane, sont recommandés et utilisés dans la sédation des patients pédiatriques à partir de 3 ans sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs. Elles sont donc également considérées comme CCP.**

➔ **Traitements non-médicamenteux**

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin à disposer de médicaments bien tolérés chez les patients pédiatriques sous ventilation artificielle en USI, ainsi qu'à encadrer l'usage hors AMM des molécules disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'extension d'indication chez les patients pédiatriques évaluée dans le présent avis repose principalement sur l'étude clinique SED002, étude comparative, randomisée, en ouvert, et multicentrique, réalisée chez des patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans sous ventilation artificielle en unité de réanimation, traités pendant au moins 12 heures, et dont objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'isoflurane par rapport au midazolam en termes de temps de sédation adéquate maintenue dans l'intervalle cible prescrit individuellement en l'absence de sédation de secours et évaluée selon l'échelle COMFORT-B. Les résultats de cette étude sont présentés en paragraphe 3.2.1.

A noter que la spécialité CEDACONDA (isoflurane) a précédemment été évaluée par la Commission dans son avis du 16/02/2022¹ chez les adultes sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs, sur la base d'une étude de phase III (SED001) dont l'objectif principal était de démontrer la non-

¹⁵ Il convient de noter que les spécialités à base de propofol (DIPRIVAN et ses génériques) sont indiquées pour la sédation des patients ventilés en réanimation uniquement chez les patients âgés de plus de 16 ans. Elles sont néanmoins retenues comme CCP dans la mesure où l'extension d'indication pédiatrique évaluée concerne les patients âgés de 3 à 17 ans, et qu'elles demeurent recommandées et utilisées en pratique clinique dans certaines situations, malgré leur contre-indication chez les patients de moins de 16 ans.

infériorité de l'isoflurane en termes d'efficacité par rapport au propofol et dont les principaux résultats sont présentés en paragraphe 3.2.1.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données chez les patients adultes

Pour rappel, « l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de CEDACONDA (isoflurane) dans la sédation **des patients adultes** sous ventilation artificielle en USI 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%, IC95% [-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 IC95% [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 IC95% [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,

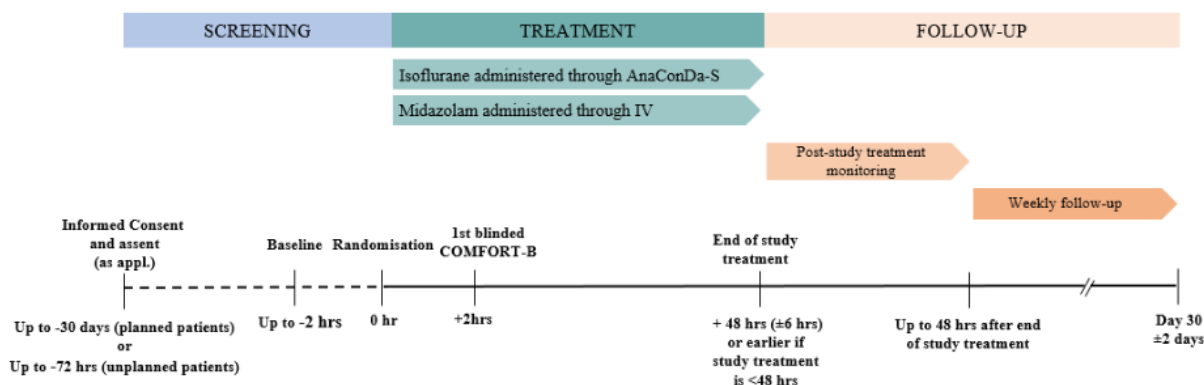
respectivement. La durée médiane du séjour en réanimation/USI entre le début de la sédation par un des traitements à l'étude et la fin du premier séjour en réanimation/USI a été de 12,9 jours pour les patients du groupe isoflurane et de 16,9 jours dans le groupe propofol (IC non fournis). »

3.2.2 Nouvelles données chez les patients pédiatriques : Etude SED002 (NCT04684238)¹⁶

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase de phase III, comparative, randomisée, en ouvert (évaluateur en aveugle), et multicentrique, **réalisée chez des patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans sous ventilation artificielle en unité de réanimation, devant être sédatisés** (sédation prévue quel que soit le sédatif utilisé) **pour une durée minimale de 12h et maximale de 48 ± 6h, et dont l'objectif initial était de démontrer la supériorité de l'isoflurane inhalée** (administrée via le dispositif AnaConDa/Sedaconda) **par rapport au midazolam intraveineux (IV) en termes de pourcentage de temps maintenu dans l'intervalle cible de sédation adéquate** (critère de jugement principal) prescrit individuellement et en l'absence de sédation de secours.

Figure 1 : Schéma de l'étude – Etude SED002



Source : Figure 1 du CSR de l'étude SED002.

L'étude SED002 a initialement été conçue pour démontrer la supériorité de l'isoflurane par rapport au midazolam sur le critère de jugement principal¹⁷. Toutefois, cette supériorité n'ayant pas été démontrée, une analyse de non-infériorité a été conduite secondairement avec une marge de non-infériorité de 15 % de l'effet du midazolam, soit 9 points de pourcentage¹⁸.

¹⁶ Miatello, J et al. IsoCOMFORT Study Group. Inhaled Isoflurane for Sedation of Mechanically Ventilated Children in Intensive Care (IsoCOMFORT): A Multicentre, Randomised, Active-Control, Assessor-Masked, Non-Inferiority Phase 3 Trial. *Lancet Respir Med* 2025, 13 (10), 897–910. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00203-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00203-6).

¹⁷ La démonstration de la supériorité de l'isoflurane par rapport au midazolam reposait sur un test unilatéral avec un risque alpha fixé à 2,5 %. Initialement, une taille d'échantillon plus importante (144 patients) était prévue. Toutefois, en raison de difficultés de recrutement (COVID-19 et inclusion de patients d'au moins 3 ans), le comité pédiatrique (PDCO) de l'EMA a accepté une réduction de l'effectif à 90 patients, randomisé selon un ratio 2:1 (60 patients dans le groupe isoflurane et 30 dans le groupe midazolam), permettant d'atteindre une puissance statistique de 80 % pour détecter une supériorité correspondant à une différence d'environ 22,2 % sur le critère de jugement principal, en faveur de l'isoflurane (79,8 %) par rapport au midazolam (57,6 %).

¹⁸ Dans cette étude, une marge de non-infériorité de 15% a été retenue, par extrapolation de celle définie dans l'étude SED001 réalisée chez l'adulte, à la suite d'un avis scientifique/revue de protocole par l'autorité réglementaire allemande (BfArM). Dans cette étude, l'isoflurane a été considéré comme non inférieur au traitement standard si la proportion de temps durant laquelle les patients étaient adéquatement sédatisés n'était pas inférieure de plus de 15 % par rapport au traitement standard. Cette différence a été considérée comme cliniquement pertinente et a été transposée à la population pédiatrique pour l'étude SED002 en prenant 15% de l'effet du midazolam. Dans cette étude, la marge de non-infériorité a donc été calculé ainsi : $0,15 \times 57,6 \%$ de l'effet du midazolam attendu, soit 9 %.

Les patients ont été présélectionnés dans les 72 h précédant la randomisation et le début du traitement de l'étude et ont inclus l'étude dans les 2 h précédant la randomisation (cf. Figure 1). Le traitement de l'étude a été débuté dans les 2 h suivant la randomisation et dans les 72 h suivant le début de la ventilation artificielle et de la sédation initiale, et son administration ne pouvait dépasser 48 ± 6 heures. Une phase de suivi de 48h était prévue à l'arrêt du traitement (patients sous surveillance), puis jusqu'au 30^{ème} ± 2 jour de manière hebdomadaire.

Les patients avec sédation continue depuis plus de 72 h à la randomisation n'étaient pas éligibles.

L'étude a débuté le 14/01/2021 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 27/09/2023. L'étude a été conduite dans 19 centres dans 4 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 29 patients).

Traitements reçus

Un total de 96 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- **Groupe isoflurane (n = 63)** : 100% V/V administré par voie inhalée via le dispositif Sedaconda ACD à la posologie de l'AMM.
 - La sédation a débuté avec 1,2 mL d'isoflurane et la dose initiale a été fixée à 2,0 mL/h (pousse seringue). La posologie pouvait être ajustée par paliers de 0,5-1,0 mL/h pour atteindre la profondeur de sédation cible. D'autres titrations et doses en bolus de 0,2-0,3 mL étaient autorisées pour maintenir la profondeur de sédation. La dose d'entretien d'isoflurane maximale a été de 1,0 % dans le volume en fin d'expiration.
- **Groupe midazolam (n = 33)** : 2mg/mL administré par voie IV à la posologie de l'AMM.
 - Le midazolam a été administré avec un débit de perfusion de 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. La dose pouvait être ajustée progressivement en fonction de la profondeur de sédation cible, en paliers de dose de 20-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Des bolus IV de 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pouvaient être administrés pour atteindre/maintenir la profondeur de sédation cible. Après administration complète de la dose (2h suivant le début du traitement de l'étude), des ajustements supplémentaires et des doses de bolus pouvaient être effectués, la dose d'entretien ne pouvant dépasser 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (0,3 mg/kg/h). Chez les patients ayant déjà reçu du midazolam lors de la randomisation, le débit de perfusion a été maintenu et des ajustements étaient possibles.

La randomisation a été stratifiée selon :

- l'âge (3 à 7 ans, 8 à 11 ans et 12 à 17 ans),
- le motif d'admission en USI (ventilation mécanique programmée ou non programmée).

Si un autre traitement sédatif était en cours lors de la randomisation, celui-ci devait être arrêté, jusqu'à 30 minutes avant le traitement de l'étude. Des perfusions continues d'opioïdes étaient autorisées pendant toute la période de traitement de l'étude et pouvaient être ajustées en fonction de la situation clinique. En cas de sédation insuffisante, des bolus complémentaires de propofol ou de kétamine étaient autorisés. Tout traitement avec des agonistes $\alpha 2$ -adrénergiques devait être interrompu avant de commencer le traitement de l'étude.

Le dispositif Sedaconda ACD devait être remplacé au maximum 24 heures après l'initiation du traitement de l'étude.

Effectifs

Les effectifs des différentes populations d'analyse sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Populations d'analyse de l'étude SED002 à la date de clôture des données (gel de base du 27/09/2023)

Nombre de patients	Isoflurane N = 63	Midazolam N = 33	Total N = 96
Population FAS (<i>Full analysis Set</i>)* : ensemble de patients randomisés ayant reçu le traitement expérimental durant une période de sédation d'au moins 6 heures et avec au moins 3 évaluations COMFORT-B en aveugle.	59 (93,7%)	33 (100,0%)	92 (95,8%)
Population PP (<i>Per Protocol analysis Set</i>) : ensemble de patients du FAS sans aucune déviation majeure au protocole. Les patients doivent avoir été sédatisés pendant au moins 12 heures (à partir du début du traitement), avec au moins 50 % des évaluations COMFORT-B prévues effectuées.	56 (88,9%)	29 (87,9%)	85 (88,5%)
Population d'analyse de la tolérance (<i>Safety analysis Set</i>) : ensemble de patients ayant reçu au moins une dose de médicament expérimental.	61 (96,8%)	33 (100,0%)	94 (97,9%)

* Population utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal.

Parmi les 111 patients inclus, 96 patients (86,5 %) ont été randomisés, dont 94 (97,9 %) ont reçu le traitement de l'étude (*Safety Analysis Set*) et 92 ont été inclus dans l'analyse (*Full Analysis Set*). Un total de 85 patients (88,5 %) a été inclus dans la population d'analyse PP, après exclusion de 7 patients (durée de traitement sédative inférieure à 12 heures ou déviations au protocole considérées comme susceptibles d'affecter l'analyse du critère principal).

Un total de 79 (82,3%) et 91 patients (94,8%) ont respectivement complété le traitement de l'étude. Quinze patients (15,6%) ont arrêté prématurément le traitement de l'étude (9 dans le groupe isoflurane [14,3%] et 6 [18,2%] dans le groupe midazolam).

Au total, 93 déviations majeures au protocole ont été identifiées chez 58 patients, principalement liées à la gestion du médicament expérimental (30 déviations), la procédure de recueil du consentement (17 déviations), et les visites et évaluations de l'étude (13 déviations).

Au cours de l'étude, environ un tiers des patients (39,3 % dans le groupe isoflurane et 27,3 % dans le groupe midazolam) est resté en USI pour une durée de 25 à 48 heures et un patient (1,6 %) dans le groupe isoflurane et deux patients (6,1 %) dans le groupe midazolam ont poursuivi le traitement pendant une durée comprise entre 49 et 54 heures. La majorité des patients (> 98 % dans le groupe isoflurane et > 93 % dans le groupe midazolam) ont été suivis (jours 9, 16 et 30) jusqu'à la visite de fin d'étude au 30^{ème} jour.

Population de l'étude

Caractéristiques démographiques

Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement dans la population FAS et population d'analyse PP.

Dans la population FAS, les patients inclus étaient en majorité des patients de sexe masculin (62 %), âgés de 3 à 17 ans et en moyenne de 7,7 ans, et d'origine caucasienne (66,3 %, le reste des données étant principalement non collectées). La majorité des patients (53,3 %) étaient âgés de 3 à 7 ans, 26,1 % de 8 à 11 ans et 20,7 % de 12 et 17 ans. Les patients inclus dans l'étude présentaient un poids moyen de 28,4 kg et une taille moyenne de 123,4 cm. Les patients avaient un taux de mortalité selon le score l'index pédiatrique de mortalité (PIM3) moyen de 5,40 % (5,62 % chez les patients du groupe isoflurane et 5,02 % chez les patients du groupe midazolam).

Caractéristiques de l'affection

Plus de la moitié des patients (59,8 %) ont été admis en USI en raison d'une ventilation mécanique programmée. La majorité des patients (96,7 %) étaient ventilés mécaniquement par intubation endotrachéale, les autres (3,3 %) l'étant via une trachéotomie. La majorité (69,6 %) a été admise pour une prise en charge chirurgicale, 25,0 % pour une prise en charge médicale et 4,3 % pour une prise en charge liée à un traumatisme.

Pour 28,3 % des patients, la récupération après une intervention cardiaque constituait le principal motif d'admission en USI, plus fréquent dans le groupe isoflurane que dans le groupe midazolam (32,2 % vs 21,2 %), et 45,7 % ont été admis pour une récupération après une intervention non cardiaque (respectivement 39 % et 57,6 %).

La majorité des patients (57,6 %) avait une sédation cible profonde initialement prescrite, 38,0 % une sédation modérée et 4,3 % une sédation légère. Une seule modification de la cible de sédation était autorisée au cours de l'étude ; la profondeur de sédation cible a été modifiée chez 13,6 % dans le groupe isoflurane et 12,1 % dans le groupe midazolam. En prenant en compte la modification, la sédation cible profonde concernait 64,1 % (plus élevée dans le groupe isoflurane avec 67,8% vs 57,6%), une sédation modérée chez 33,7 % (plus élevée dans le groupe midazolam avec 42,4% vs 28,8%) et une sédation légère chez 3,4 % des patients (groupe isoflurane seulement).

Plus de la moitié des patients (59,6 %) ont rapporté au moins un antécédent médical et/ou chirurgical, plus fréquemment dans le groupe isoflurane (73,8 % vs 33,3 %), en particulier des antécédents d'actes chirurgicaux et médicaux (54,1 % vs 21,2 %) et des affections respiratoires (11,5 % dans le groupe isoflurane vs 0 %).

Traitements antérieurs et concomitants

L'ensemble des patients (100 %) a rapporté une utilisation concomitante de médicaments. La majorité des patients recevaient de manière concomitante des analgésiques (84,7 % dans le groupe isoflurane et 81,8 % dans le groupe midazolam), des anesthésiques (79,7 % dans le groupe isoflurane et 87,9 % dans le groupe midazolam). La moitié recevaient des traitements cardiaques (plus élevé dans le groupe isoflurane avec 61,0 % vs 45,5 % dans le groupe midazolam) ainsi que des psycholéptiques (47,5 % vs 48,5 %). L'utilisation d'antipsychotiques était plus fréquente dans le groupe isoflurane (19,7 %) que dans le groupe midazolam (3,0 %). L'utilisation concomitante d'antipsychotiques était interdite pendant le traitement de l'étude, sauf chez les patients qui recevaient déjà ces traitements avant l'admission en USI. Tous les traitements par antipsychotiques ont été initiés après la fin du traitement à l'étude, à l'exception d'un patient du groupe isoflurane.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de temps passé sous sédation adéquate maintenue dans l'intervalle COMFORT-B prescrit lors de la randomisation¹⁹, et surveillé toutes les 2 heures durant au moins 12 heures jusqu'à 48 ± 6 heures en aveugle²⁰.

Trois intervalles COMFORT-B de profondeur de sédation cible ont été définis par l'investigateur : 17-22 (sédation légère), 11-16 (sédation modérée) ou 6-10 (sédation profonde)²¹.

L'analyse principale de non-infériorité a été réalisée sur la population FAS (Full Analysis Set). Des analyses de sensibilité étaient prévues au protocole, notamment sur la population PP et pour évaluer l'impact des données manquantes.

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et sont présentés à titre informatif :

- Dose d'opioïdes, de médicaments de l'étude et d'autres analgésiques nécessaires donnée par 24 heures.
- Dose moyenne de médicaments de l'étude, d'opioïdes et d'autres analgésiques nécessaires, pendant les 4 dernières heures de traitement de l'étude, par rapport aux 4 premières heures.
- Dose sédative de secours moyenne de propofol, de kétamine/es-kétamine, et d'agonistes α -adrénergiques administrées pour maintenir le score COMFORT-B initialement prévu.
- Nombre de doses de sédation de secours (propofol, kétamine, es-kétamine) administrées par 24 heures.

Résultats

Résultats sur le critère de jugement principal

La supériorité de l'isoflurane n'a pas été démontrée par rapport au midazolam sur le critère de jugement principal :

- La proportion de temps passé sous sédation adéquatement maintenue a été de 68,94 % (IC_{95%} [52,83 ; 85,05]) dans le groupe isoflurane et de 62,37 % (IC_{95%} [44,70 ; 80,04]) dans le groupe midazolam, soit une différence de 6,57 % (IC_{95%} [-8,99 ; 22,13] ; p = 0,403) non statistiquement significative entre les deux groupes de traitement.

L'étude prévoyait l'évaluation de la non-infériorité par rapport au groupe midazolam en cas d'absence de démonstration de la supériorité sur le critère de jugement principal avec une marge de non-infériorité de -9,36 %, définie selon le protocole par une différence relative de -15 %. **La non-infériorité de l'isoflurane a donc été démontrée par rapport au midazolam sur le critère de jugement principal dans la population FAS.**

¹⁹ Le critère de jugement principal a été analysé en utilisant un modèle d'analyse de variance à effets mixtes. Les moyennes des moindres carrés, l'estimation issue du modèle de la différence entre les groupes de traitement, et l'intervalle de confiance bilatéral symétrique à 95 % (IC_{95%}) ont été calculées. L'isoflurane était considéré comme supérieur au midazolam si l'IC_{95%} était strictement supérieur à 0. Si la supériorité n'était pas démontrée, l'isoflurane était considéré comme non inférieur au midazolam si l'IC_{95%} était strictement supérieur à -15 % (différence relative) correspondant à une marge de non-infériorité de -9,36 % pour l'analyse principale. Étant donné qu'un seul critère principal a été défini, aucun ajustement pour comparaisons multiples n'a été réalisé. La procédure de tests hiérarchisés consistant à effectuer en premier lieu un test de supériorité, avec, le cas échéant, un test de non-infériorité en seconde étape, suivait une procédure de tests fermée (*closed testing procedure*) ; le seuil de signification ainsi maintenu à 5 %.

²⁰ À l'inclusion, une profondeur de sédation cible était définie en ouvert par l'investigateur selon le score COMFORT-B. Jusqu'à 2h après le début de traitement, le niveau de sédation était évalué en ouvert également jusqu'à atteindre la profondeur de sédation cible prescrite. Les évaluations suivantes ont été réalisées en aveugle toutes les 2 heures, jusqu'à la fin du traitement à l'étude (48 ± 6 heures).

²¹ Conformément aux instructions de l'outil COMFORT-B, l'évaluateur devait observer le patient pendant au moins 2 minutes et coter le comportement selon un scénario du pire cas, correspondant au niveau maximal de détresse ou de douleur observé durant la période d'observation. Une modification de la profondeur de sédation cible était autorisée en cours de traitement, si médicalement justifiée.

Toutefois, l'analyse sur la population PP (analyse complémentaire 1) prévue au protocole, plus conservatrice, n'a pas démontré la non-infériorité :

- La proportion de temps passé sous sédation adéquatement maintenue a été de 70,91 % (IC95% [50,75 ; 91,07]) dans le groupe isoflurane et de 65,57 % (IC95% [44,03 ; 87,11]) dans le groupe midazolam, soit une différence de 5,34 % (IC95% [-10,48 ; 21,17] ; p = 0,504) pour une marge de non-infériorité absolue fixée à -9,84 %.

De plus, les résultats obtenus sur les analyses de sensibilité ont été hétérogènes, la non-infériorité n'ayant pas été démontrée sur l'ensemble des analyses (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Analyses principale et de sensibilité du pourcentage de temps de sédation maintenue de manière adéquate dans l'intervalle COMFORT-B prescrit – Population d'analyse FAS

	Proportion de temps passé sous sédation adéquatement maintenue	Groupe isoflurane (N = 59)	Groupe midazolam (N = 33)
Critère de jugement principal¹	Moyenne des moindres carrés, IC95%	68,94 [52,83 ; 85,05]	62,37 [44,70 ; 80,04]
	Différence des moyennes des moindres carrés, IC95%	6,57 [-8,99 ; 22,13]	
	Marge de non-infériorité	-9,36	
Analyse de sensibilité 1^{1,2}	Moyenne des moindres carrés, IC95%	68,75 [52,35 ; 85,15]	62,98 [45,05 ; 80,90]
	Différence des moyennes des moindres carrés, IC95%	5,77 [-9,79 ; 21,33]	
	Marge de non-infériorité	-9,45	
Analyse de sensibilité 2^{1,3}	Moyenne des moindres carrés, IC95%	69,06 [53,00 ; 85,12]	62,76 [45,13 ; 80,39]
	Différence des moyennes des moindres carrés, IC95%	6,30 [-9,26 ; 21,86]	
	Marge de non-infériorité	-9,41	
Analyse de sensibilité 3^{1,4}	Moyenne des moindres carrés, IC95%	69,43 [59,82 ; 79,05]	62,25 [49,39 ; 75,10]
	Différence des moyennes des moindres carrés, IC95%	7,19 [-8,87 ; 23,24]	
	Marge de non-infériorité	-9,34	
Analyse de sensibilité 2^{1,5}	Moyenne des moindres carrés, IC95%	73,27 [58,81 ; 87,73]	81,18 [65,33 ; 97,02]
	Différence des moyennes des moindres carrés, IC95%	-7,91 [-21,82 ; 6,00]	
	Marge de non-infériorité	-12,18	

¹ Les résultats présentent une comparaison entre l'isoflurane et le midazolam et sont basés sur un modèle d'analyse de variance à effets mixtes avec le groupe de traitement comme effet fixe et le pays comme effet aléatoire catégorique. Une structure de covariance à composantes de variance est utilisée car la structure de covariance non structurée n'était pas possible.

² Les évaluations COMFORT-B programmées manquantes sont imputées par interpolation linéaire.

³ Les évaluations COMFORT-B manquantes sont imputées en utilisant une combinaison de censure et d'interpolation linéaire.

⁴ Modèle plus simple d'analyse de la variance avec uniquement le groupe de traitement comme facteur explicatif fixe.

⁵ Évaluation à l'aide d'une stratégie de politique de traitement, c'est-à-dire que les événements intercurrents, à l'exception des évaluations COMFORT-B manquantes, ne sont pas pris en compte.

Source : Tableau 17 page 115 du CSR de l'étude SED002

Dans les analyses exploratoires en sous-groupes, le pourcentage de temps passé sous sédation adéquate est apparu possiblement hétérogène selon l'âge de l'enfant (l'effet semblant restreint aux seules enfants < 8 ans), bien que sans test d'interaction formel pour l'attester.

Résultats sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et sont uniquement présentés à titre informatif :

Dose d'opioïdes, de médicaments et d'autres analgésiques nécessaires administrée par 24 h :

- A J1, la moyenne des moindres carrés des doses équivalentes de fentanyl IV nécessaires a été de 2,1 µg/kg/h dans le groupe isoflurane et de 4,6 µg/kg/h dans le groupe midazolam, avec une différence de -2,5 µg/kg/h (IC_{95%} [-3,8 ; -1,2]).
- A J2, cela correspondait à 3,0 µg/kg/h dans le groupe isoflurane et de 5,1 µg/kg/h dans le groupe midazolam, soit une différence de -2,1 µg/kg/h (IC_{95%} [-4,5 ; 0,2]).

Dose moyenne de médicaments de l'étude, d'opioïdes et d'autres analgésiques nécessaires, pendant les 4 dernières heures de traitement par rapport aux 4 premières heures :

- La variation des doses d'opioïdes nécessaires (période 2 - période 1) a été de -0,19 µg/kg/h dans le groupe isoflurane et 0,58 µg/kg/h dans le groupe midazolam, soit une différence de -0,77 µg/kg/h (IC_{95%} [-1,69 ; 0,14]).

Dose sédatrice de secours moyenne de propofol et de kétamine/es-kétamine administrées pour maintenir le score COMFORT-B initialement prévu :

- La dose sédatrice de secours moyenne de propofol a été de 0,028 mg/kg/h dans le groupe isoflurane et de 0,042 mg/kg/h dans le groupe midazolam, soit une différence de -0,014 mg/kg/h (IC_{95%} [-0,052 ; 0,025]).
- La dose sédatrice de secours moyenne de kétamine a été de 0,025 mg/kg/h dans le groupe isoflurane et de 0,024 mg/kg/h dans le groupe midazolam, soit une différence de 0,001 mg/kg/h (IC_{95%} [-0,040 ; 0,042]).

Nombre de doses de sédation de secours (propofol, kétamine, es-kétamine) administrées par 24h :

- A J1, le nombre moyen de doses de sédation de secours (propofol, kétamine, es-kétamine) a été de 1,5 dans le groupe isoflurane et de 2,0 dans le groupe midazolam.
- Au-delà des 24 heures de traitement, le nombre moyen de doses de sédation de secours (propofol, kétamine, es-kétamine) a été de 0,8 dans le groupe isoflurane et de 1,4 dans le groupe midazolam.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude SED002 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude SED002

Au total, des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 51 patients (83,6 %) dans le groupe isoflurane, dont 23% sévères, et chez 21 patients (63,6 %) dans le groupe midazolam, dont 30,3% sévères. La majorité des EI ont été d'intensité légère à modérée. Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe isoflurane ont été l'hypotension, la constipation et l'hypertension.

Les EI graves (EIG) ont concerné 31,1 % des patients dans le groupe isoflurane contre 24,2 % dans le groupe midazolam. Parmi les EIG du groupe isoflurane, 3 événements ont été considérés comme liés au traitement (complication anesthésique neurologique, hypotension et augmentation de la pression intracrânienne). Aucun EIG du groupe midazolam n'a été considéré comme lié au traitement.

Trois patients (4,9 %) du groupe isoflurane ont interrompu le traitement en raison d'EI (hyperthermie, hypotension et augmentation de la pression intracrânienne), et aucun dans le groupe midazolam. Un patient (1,6 %) dans le groupe isoflurane et deux (6,1 %) dans le groupe midazolam ont présenté des EIG ayant conduit au décès, aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

L'ensemble des EI sont présentés au Tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des effets indésirables (Etude SED002 - Population d'analyse de la tolérance)

Evénements indésirables, n (%)	Isoflurane (N = 61)	Midazolam (N = 33)	Total (N = 94)
Tout EI	51 (83,6 %)	21 (63,6 %)	72 (76,6 %)
Tout EIG	19 (31,1 %)	8 (24,2 %)	27 (28,7 %)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	3 (4,9 %)	0 (0 %)	3 (3,2 %)
EI ayant conduit au décès	1 (1,6 %)	2 (6,1 %)	3 (3,2 %)
EI d'intérêt particulier	30 (49,2 %)	9 (27,3 %)	39 (41,5 %)
Événements indésirables fréquents ¹	29 (47,5 %)	8 (24,2 %)	37 (39,4 %)
Événements indésirables liés à la sédation ²	15 (24,6 %)	4 (12,1 %)	19 (20,2 %)
Dysfonction psychomotrice ³	9 (14,8 %)	1 (3,0 %)	10 (10,6 %)
EI par sévérité			
Légers	34 (55,7 %)	12 (36,4 %)	46 (48,9 %)
Modérés	29 (47,5 %)	10 (30,3 %)	39 (41,5 %)
Sévères	14 (23,0 %)	10 (30,3 %)	24 (25,5 %)
EI avec lien de causalité au traitement de l'étude			
Possible	12 (19,7 %)	6 (18,2 %)	18 (19,1 %)
Probable	17 (27,9 %)	3 (9,1 %)	20 (21,3 %)

¹ Hypertension, hypotension, tachycardie, bradycardie, hypoxie, insuffisance rénale, nausées, vomissements, hyperglycémie.

² Obstruction, désintubation non planifiée, désobstruction, utilisation non planifiée de ventilation invasive ou de cathéter, échec d'extubation (réintubation dans les 24–48 h), ventilation post-extubation, hémodynamique instable, troubles du rythme, ulcère de stress, escarre, nouvelle trachéotomie, agitation sévère (nécessitant une intervention immédiate) ou syndrome post-extubation.

³ Symptômes systémiques ou localisés, chorée, hallucinations, dystonie, convulsions ou autres mouvements anormaux.

Source : Tableau 33 page 148 du CSR de l'étude SED002

Aucune différence apparente n'a été observée entre les groupes d'âge de 3 à < 8 ans et de ≥ 8 à 17 ans concernant les concentrations télé-expiratoires d'isoflurane ou les valeurs de MAC requises pour atteindre le niveau de sédation cible.

Un délire a été rapporté chez 19,7 % des patients du groupe isoflurane contre 15,2 % dans le groupe midazolam. Des événements de dysfonctionnement psychomoteur ont été observés plus fréquemment sous isoflurane (26,2 % versus 18,2 %), en particulier chez les enfants de moins de 8 ans (25,0 % versus 5,3 %). Chez les patients ≥ 8 ans, ces événements de dysfonctionnement psychomoteur ont été plus fréquents sous midazolam (35,7 % contre 27,6 % dans le groupe isoflurane). Chez les patients sous isoflurane, ces événements ont été similaires chez les patients âgés de 3 à < 8 ans et ≥ 8 ans (25,0 % et 27,6 % respectivement).

Les événements cardiovasculaires (36,1 % contre 30,3 %), les événements hypotensifs (27,9 % contre 15,2 %), les troubles neurologiques/psychomoteurs (14,8 % contre 3,0 %) et les événements indésirables liés à la sédation (24,6 % contre 12,1 %) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe isoflurane.

Le délai médian entre l'arrêt du traitement et l'extubation a été de 0,75 h dans le groupe isoflurane contre 1,09 h dans le groupe midazolam. La proportion moyenne de temps passée en respiration spontanée au cours du traitement a été proche (48 % sous isoflurane versus 44 % sous midazolam). Le recours à des agents inotropes ou vasopresseurs supplémentaires a été similaire entre les groupes. Peu de patients ont été éligibles à l'évaluation du sevrage (>96 h de sédation) ou ont présenté des symptômes de sevrage.

Le nombre moyen de jours sans ventilateur (25 jours vs 22,55 jours), la durée d'hospitalisation en USI au 30^{ème} jour (9,65 jours vs 10,21 jours), le nombre moyen de jours à l'hôpital (18,65 vs 19,94), le

nombre de jours de vie sans séjour en USI au 30^{ème} jour (20,35 vs 18,58) ont été globalement similaires entre les groupes, et légèrement plus favorables sous isoflurane.

L'évolution des valeurs moyennes des signes vitaux (tension artérielle, pression artérielle, fréquence cardiaque et saturation en oxygène), des gaz sanguins (PaCO₂, lactate, HCO₃, excès de base et pH), de la température corporelle, du débit urinaire et de l'examen physique ont également été similaires. Des anomalies ont été constatées pendant la période de traitement dans les deux groupes et ont été considérées comme EI.

3.3.2 Données issues du RCP

« 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Une hypotension et une dépression respiratoire peuvent se produire à mesure que la dose d'isoflurane est augmentée et que la sédation est plus profonde. Inversement, une hypertension légère ou modérée peut survenir lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement à l'isoflurane, en particulier en cas d'utilisation concomitante de médicaments vasoactifs.

Chez les patients passant d'une sédation intraveineuse à une sédation à l'isoflurane, une hypotension transitoire peut survenir peu après le début de l'administration d'isoflurane et peut être liée à la concentration d'isoflurane de fin d'expiration, voir rubrique 4.8. L'utilisation d'isoflurane chez les patients hypovolémiques, hypotendus et affaiblis n'a pas été étudiée en détail. L'administration d'isoflurane à ces patients doit donc s'effectuer avec prudence. Une dose plus faible peut être envisagée chez ces patients. Une extrême prudence s'impose chez les patients présentant un choc sévère ne répondant pas aux vasopresseurs.

L'expérience de l'utilisation continue de l'isoflurane pendant une durée supérieure à 48 heures est limitée. L'isoflurane ne doit être utilisé pour une durée supérieure à 48 heures que si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels. Chez les jeunes enfants, une attention particulière doit être portée aux symptômes neurologiques réversibles après une utilisation prolongée, voir rubrique 5.1.

Durant la sédation par isoflurane, la pression intracrânienne (PIC) peut augmenter légèrement, voir rubrique 5.1. La prudence est requise lorsque l'isoflurane est administré à des patients présentant une élévation de la PIC. La PIC doit être surveillée chez ces patients, ou une autre modalité de sédation doit être envisagée.

Hyperthermie maligne

Chez les patients prédisposés, la sédation par isoflurane peut induire un état d'hypermétabolisme des muscles squelettiques, entraînant des besoins élevés en oxygène et induisant un syndrome clinique connu sous le nom d'hyperthermie maligne. Ce syndrome comprend des symptômes non spécifiques tels qu'une rigidité musculaire, une tachycardie, une tachypnée, une cyanose, des arythmies et des pressions artérielles instables. (Il convient de noter que bon nombre de ces symptômes non spécifiques peuvent apparaître lors d'une anesthésie légère, d'une hypoxie aiguë, d'un sepsis, etc.). Une augmentation du métabolisme global peut se traduire par une augmentation de la température (qui peut augmenter rapidement au stade précoce ou tardif du trouble, mais ne constitue généralement pas le premier signe d'une augmentation du métabolisme). La PCO₂ peut augmenter et la PaO₂ tout comme le pH peuvent diminuer, et une hyperkaliémie ainsi qu'un déficit de bases peuvent apparaître. Le traitement consiste en l'arrêt des agents responsables des symptômes (par exemple l'isoflurane), en l'administration intraveineuse de dantrolène sodique et en l'instauration d'un traitement de soutien. Un tel traitement inclut des efforts intensifs visant à rétablir la température corporelle à un niveau normal, à fournir un soutien respiratoire et circulatoire selon les besoins et à corriger les déséquilibres électrolytes-fluides-acides-bases. (Consulter la notice d'utilisation du dantrolène sodique intraveineux

pour plus d'informations concernant la prise en charge du patient). Une insuffisance rénale peut apparaître ultérieurement.

Hyperkaliémie

L'utilisation d'agents anesthésiques inhalés a été associée à de rares augmentations des taux de potassium sérique, qui ont entraîné des arythmies cardiaques et le décès chez des patients pédiatriques au cours de la période post-opératoire. Les patients présentant une maladie neuromusculaire latente ou manifeste, en particulier la myopathie de Duchenne, paraissent être les plus vulnérables. L'utilisation concomitante de succinylcholine a été associée à la plupart de ces cas, mais pas à la totalité d'entre eux. Ces patients ont aussi présenté des élévations significatives des taux sériques de créatine kinase et, dans certains cas, des modifications des urines compatibles avec une myoglobulinurie. Malgré une présentation similaire à celle de l'hyperthermie maligne, aucun de ces patients n'a montré de signes ou de symptômes de rigidité musculaire ou d'état hypermétabolique. Une intervention précoce et agressive visant à traiter l'hyperkaliémie et les arythmies résistantes est recommandée, tout comme une évaluation ultérieure visant à détecter une maladie neuromusculaire latente.

Informations générales

L'isoflurane peut provoquer une dépression respiratoire qui peut être majorée par une prémédication à base de narcotiques ou d'autres médicaments causant une dépression respiratoire, voir rubrique 4.8. Tous les myorelaxants d'utilisation courante sont sensiblement potentialisés par l'isoflurane, l'effet étant le plus profond avec les myorelaxants non-dépolarisants. Une potentialisation de la fatigue neuromusculaire peut être observée chez les patients atteints de maladies neuromusculaires, comme la myasthénie grave. L'isoflurane doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Les anesthésiques généraux, dont l'isoflurane, doivent être administrés avec prudence chez les patients souffrant de maladies mitochondriales.

Le maintien d'une hémodynamique normale est important pour éviter une ischémie myocardique chez les patients présentant une coronaropathie. Des cas d'allongement de l'intervalle QT, associés à des torsades de pointes (fatals dans certains cas exceptionnels), ont été décrits. La prudence est requise lorsque l'isoflurane est administré à des patients ayant un risque d'allongement de l'intervalle QT. Des cas rapportés démontrent que l'isoflurane peut induire des lésions hépatiques allant d'augmentations transitoires légères des enzymes hépatiques à une nécrose hépatique fatale dans de très rares cas. Il a été rapporté qu'une exposition antérieure à des anesthésiques à base d'hydrocarbures halogénés, surtout si l'exposition remonte à moins de 3 mois, peut augmenter le risque de lésions hépatiques. La présence d'une cirrhose, d'une hépatite virale ou d'une autre maladie hépatique préexistante peut justifier de choisir une méthode de sédation distincte de l'isoflurane.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rencontrés lors de l'administration de l'isoflurane sont en général des exacerbations dose-dépendantes des effets pharmaco-physiologiques et incluent dépression respiratoire, hypotension et arythmies. Les effets indésirables graves potentiels comprennent une hyperthermie maligne, des réactions anaphylactiques et des réactions indésirables hépatiques (voir rubriques 4.4 et 4.8). Un arrêt cardiaque a été observé avec des anesthésiques généraux par inhalation, y compris l'isoflurane.

Population pédiatrique

L'utilisation d'agents anesthésiques par inhalation a été associée à de rares augmentations des taux de potassium sérique, qui ont entraîné des arythmies cardiaques et le décès chez des patients pédiatriques au cours de la période post-opératoire, voir rubrique 4.4. Pour une description de l'étude pédiatrique SED002, voir la rubrique 5.1. La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables dans

la population pédiatrique de l'étude SED002 sont similaires à ceux observés chez les adultes (tableau 2), à l'exception de l'hypotension (très fréquent, 20 %), de la bradycardie (fréquent, 3 %) et des hallucinations (fréquent, 3 %) qui sont plus fréquentes chez les patients pédiatriques. L'incidence de l'hypotension peut être liée à l'augmentation de l'exposition (concentrations de fin d'expiration) à l'isoflurane, survient généralement tôt et est habituellement traitée par des ajustements de la dose d'isoflurane ou par une gestion hémodynamique à l'aide de fluides ou de médicaments vasoactifs.

4.9. Surdosage

Des concentrations plus élevées d'isoflurane peuvent induire une hypotension et une dépression respiratoire. Il est recommandé de surveiller étroitement la tension artérielle et la respiration. En cas de surdosage sévère, le retrait du Sedaconda ACD accélère l'élimination. Dans les cas moins sévères, on arrêtera le pousse-seringue jusqu'à ce que la concentration d'isoflurane ait diminué. Des mesures de soutien peuvent s'avérer nécessaires pour corriger l'hypotension et la dépression respiratoire dues à des niveaux extrêmement profonds de sédation. ».

3.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de CEDACONDA (isoflurane) (version 2.0, 2 mars 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

3.3.4 Données issues du PSUR

Les données de pharmacovigilance issues du dernier PSUR (version 1.0) couvrent la période du 11 août 2021 au 31 octobre 2022. CEDACONDA (isoflurane) a été autorisée pour la première fois en France le 11 août 2022 et est actuellement autorisé dans 14 pays de l'Union européenne ainsi qu'en Suisse. Environ 2 994 patients ont été exposés au CEDACONDA (isoflurane) en post-AMM en France, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Norvège et en Suède (exposition cumulée) et 253 patients ont reçu CEDACONDA (isoflurane) dans le cadre des études cliniques. L'utilisation prolongée de l'isoflurane au-delà de 48 heures a été considérée comme une information manquante au regard des préoccupations de tolérance. Aucun risque important identifié ou potentiel n'a été mis en évidence pour CEDACONDA (isoflurane). Les données de sécurité évaluées ont été conformes au profil de sécurité global de l'isoflurane tel que décrit dans le RCP. Au cours de la période couverte par ce PSUR, aucune action de pharmacovigilance n'a été menée.

3.4 Modification du parcours de soins

En l'absence de données spécifiques, aucun impact sur l'organisation des soins ni sur le parcours de soins ne peut être établi concernant la mise à disposition de l'isoflurane par voie inhalée chez les patients pédiatriques.

L'utilisation de l'isoflurane (CEDACONDA) nécessite des équipements et consommables appropriés et un monitoring continu de leur concentration dans les gaz expirés et leur adsorption sur des filtres pour éviter un effet de pollution atmosphérique. D'après le RCP, le 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 ». Il convient de noter que ce dispositif, commercialisé depuis 2017, a été développé pour l'isoflurane et le sévoflurane chez des patients intubés et ventilés mécaniquement, et est certifié CE conformément au règlement (UE) 2017/745 (classe IIa selon l'annexe VIII). L'utilisation du Sedaconda ACD-S en pédiatrie a été approuvée par l'organisme notifié avant le début de l'étude et a été documentée dans le cadre de celle-ci. CEDACONDA (isoflurane) doit être à température ambiante au moment de son utilisation.

L'utilisation de l'isoflurane nécessite un respect des règles d'utilisation et de formation du personnel soignant. Son utilisation doit être réservée à un environnement permettant la prise en charge immédiate de ses effets indésirables incluant l'hyperthermie maligne dont la prise en charge repose notamment sur l'administration de dantrolène sodique IV et en l'instauration d'un traitement de soutien (rétablissement de la température corporelle, soutien respiratoire et circulatoire selon les besoins et correction des déséquilibres électrolytes-fluides-acides-bases).

3.5 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Il s'agit d'une demande de remboursement dans l'extension d'indication pédiatrique (enfants âgés de ≥ 3 ans) de la spécialité CEDACONDA 100 % V/V (isoflurane), liquide pour inhalation par vapeur, chez les enfants nécessitant une sédation sous ventilation artificielle en soins intensifs. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance repose sur les résultats de l'étude SED002.

L'étude SED002, est une étude de phase III, comparative, randomisée, en ouvert (avec évaluations en aveugle toutes les 2 heures), réalisée chez des patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans sous ventilation artificielle en unité de réanimation et devant être sédatisés pour une durée allant de 12 à 48h \pm 6h, et dont l'objectif initial était de démontrer la supériorité de l'isoflurane inhalée par rapport au midazolam IV en termes de pourcentage de temps maintenu dans l'intervalle cible adéquate de l'échelle COMFORT-B (échelle cliniquement pertinente chez l'enfant). Dans cette étude, plus de la moitié des patients étaient admis en USI dans le cadre d'une ventilation mécanique programmée, principalement pour une prise en charge chirurgicale. La profondeur de sédation ciblée était majoritairement profonde (plus fréquente dans le groupe isoflurane) ou modérée (plus fréquente dans le groupe midazolam). La majorité des patients recevaient un traitement analgésique concomitant (83 %).

Pour rappel, la non-infériorité de l'isoflurane par rapport au propofol avait été démontrée chez des patients adultes sous ventilation artificielle en USI (étude SED001) sur la base de l'échelle RASS (proportion de temps passée dans la cible de sédation de -1 à -4 de l'échelle RASS) chez l'adulte¹. Néanmoins, la transposabilité des résultats de cette étude dans la population pédiatrique est limitée étant donné la place du propofol dans la stratégie thérapeutique (utilisation limitée, contre-indiquée par l'ANSM chez l'enfant de moins de 16 ans).

Efficacité

Dans l'étude SED002, la supériorité de l'isoflurane par rapport au midazolam sur le critère de jugement principal n'a pas été démontrée. Conformément au protocole, en l'absence de démonstration de la supériorité, l'isoflurane pouvait toutefois être considéré comme non inférieur au midazolam

si la borne inférieure de l'IC_{95%} était supérieure à la marge de non-infériorité fixée à 15 % de l'effet du midazolam soit -9,36 % dans l'analyse principale, **ce qui a permis de conclure à la non-infériorité de l'isoflurane versus midazolam uniquement dans la population ITTm (Full Analysis Set).**

Tolérance

Le profil de tolérance de l'isoflurane chez l'enfant était cohérent avec celui de l'adulte. Toutefois, certains EI comme l'hypotension (très fréquente, 20 %), la bradycardie (fréquente, 3 %) et des hallucinations (fréquentes, 3 %) ont été plus fréquentes chez les patients pédiatriques que chez les adultes.

Aucune différence majeure n'a été mise en évidence entre les strates d'âge en ce qui concerne les paramètres de tolérance. Néanmoins, le profil de toxicité du groupe isoflurane est apparu plus marqué par rapport au midazolam : au total 83,6 % versus 63,6 % d'EI, 31,1 % versus 24,2 % d'EIG, 4,9 % versus aucun EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, 49,2 % versus 27,3 % d'EI d'intérêt particulier. On peut également noter que des troubles neurologiques/psychomoteurs (14,8 % vs 3,0 %) et des événements de type dysfonctionnement psychomoteur, en particulier chez les enfants de moins de 8 ans (25,0 % vs 5,3 %), ont été observés plus fréquemment sous isoflurane.

Le nombre moyen de jours sans ventilateur, la durée moyenne d'hospitalisation en USI au 30^{ème} jour, le nombre moyen de jours à l'hôpital, le nombre de jours de vie sans séjour en USI au 30^{ème} jour ont toutefois été légèrement plus favorables sous isoflurane.

La portée des résultats est cependant limitée par les points suivants :

- La robustesse de la démonstration de l'efficacité de l'isoflurane par rapport au midazolam apparaît incertaine. La supériorité, hypothèse initiale de l'étude, n'a pas été démontrée et les résultats des analyses de non-infériorité se sont révélés hétérogènes, d'autant plus que l'analyse principale de non-infériorité sur le critère de jugement principal a été conduite dans une population ITT modifiée (population FAS), moins conservatrice qu'une analyse en population PP. Or, dans un objectif de démonstration de non-infériorité, le recours à une analyse ITT (même modifiée), incluant des patients n'ayant pas reçu l'intervention telle que prévue, est susceptible de biaiser les résultats en faveur de la non-infériorité. L'analyse en population PP, réalisée dans le cadre des analyses de sensibilité prédéfinies (qui a exclu 7 patients supplémentaires) n'a pas confirmé la non-infériorité de l'isoflurane par rapport au midazolam, **introduisant donc une incertitude sur la conclusion de l'étude.** Par ailleurs, les résultats des analyses de sensibilité prévues au protocole ont été hétérogènes, la non-infériorité n'ayant pas été démontrée sur l'ensemble des analyses, notamment selon la méthode d'imputation des données manquantes, limitant fortement la robustesse des résultats. Néanmoins, les estimations ponctuelles obtenues dans les différentes analyses, y compris en sous-groupes, apparaissent globalement cohérentes, les bornes inférieures des IC_{95%} étant pour la quasi-totalité supérieures à -10 %.
- Il convient de noter qu'une taille d'échantillon plus importante était initialement prévue (144 patients initialement), mais en raison de difficultés de recrutement (notamment liées à l'épidémie de Covid-19 et à l'inclusion d'enfants âgés d'au moins 3 ans), une taille d'échantillon réduite à 90 patients a été acceptée après discussion avec le comité pédiatrique de l'EMA (PDCO), afin d'atteindre une puissance de 80 % pour une taille d'effet supposée de 22,2 %²². Cette réduction d'effectif soulève donc des interrogations quant à son impact sur la robustesse de la démonstration, tant pour l'hypothèse de supériorité que de

²² Les hypothèses révisées et la taille réduite de l'échantillon de 90 patients traités ont été jugées acceptables par le PDCO, et une modification du PIP a été acceptée par le PDCO (EMA/PDCO/773923/2022). Dans le protocole d'étude modifié (version 4,0), l'étude était toujours conçue pour la supériorité, conformément à la décision du PDCO, et l'hypothèse de non-infériorité devait être testée dans la deuxième étape en conservant la marge de non-infériorité initiale de 15 %.

non-infériorité, et introduit une incertitude liée à un possible manque de puissance statistique, notamment pour détecter la non-infériorité.

- La marge de non-infériorité (MNI) a été définie comme une différence relative de 15% sur l'échelle COMFORT-B, sans justification clinique claire (retenue par extrapolation de celle définie dans l'étude SED001 réalisée chez l'adulte). L'étude a été planifiée pour détecter une supériorité de 22,2 points de % (79,8 % sous isoflurane vs 57,6 % sous midazolam). Or, la proportion observée dans le bras midazolam a varié entre 57,82 % et 65,57 % selon la population analysée, donc supérieure à l'hypothèse initiale ; dans ce contexte, exprimer la MNI en risque relatif est moins conservateur. Les résultats exprimés en différences conduisent en effet à des marges en valeur absolue variant de -9,34 % à -12,18 %, proches des 10-15 points de % définissant dans le protocole une efficacité (« *The estimated superiority is in the range of 15-20% percentage units and the study is designed to show superiority.* »). La pertinence clinique de ces pertes absolues posent donc question.
- Un seul critère de jugement principal a été défini au protocole. La stratégie statistique reposait sur une procédure de tests hiérarchisés fermée (*closed testing procedure*), consistant à tester d'abord la supériorité, puis, en cas d'échec, la non-infériorité, en maintenant le risque alpha global à 5 % pour le critère principal. En revanche, pour les critères de jugement secondaires, aucun ajustement pour gérer la multiplicité des analyses n'était prévu. Les critères secondaires dits « clés » sont purement exploratoires en l'absence de contrôle du risque d'erreur de type I.
- Le bénéfice de l'isoflurane n'a pas été démontré quant au délai de réveil après l'arrêt de la sédation, le nombre de jours libres de ventilation (critère cliniquement pertinent en réanimation) ou sur une meilleure sécurité d'utilisation par rapport à la voie IV, plus invasive. Aucune donnée comparative robuste n'est également disponible concernant la consommation d'antalgiques morphiniques ou la proportion de respirations spontanées pendant la sédation.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance chez l'enfant, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CEDACONDA (isoflurane) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de prise en charge de la ventilation en USI chez les patients pédiatriques. CEDACONDA (isoflurane) n'apporte pas une réponse supplémentaire au besoin médical couvert identifié et son impact sur l'organisation des soins ne peut être établi faute de données. La Commission souligne néanmoins l'effort de développement clinique en population pédiatrique qui vient encadrer un usage hors AMM cité dans des recommandations.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

CEDACONDA (isoflurane) **est une option thérapeutique dans la sédation des patients pédiatriques** sous ventilation artificielle en soins intensifs, notamment dans les situations cliniques nécessitant une molécule supplémentaire dans la sédation, permettant d'adapter et d'individualiser la prise en charge du patient.

CEDACONDA (isoflurane) ne doit être administré que par un personnel médical maîtrisant la prise en charge des patients sous ventilation artificielle, le dispositif d'administration Sedaconda ACD (dispositif

de distribution d'anesthésique) et la pharmacodynamie de l'isoflurane. 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. L'isoflurane ne doit être administré que dans un environnement adéquatement équipé par du personnel formé à la manipulation d'agents anesthésiques volatils (voir RCP).

Durant la 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, telle que la RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) ou la COMFORT-B (Comfort Behaviour Scale), afin de guider l'ajustement de la dose. Par la suite, la profondeur de sédation doit être évaluée au minimum toutes les 4 heures. Il est nécessaire de surveiller régulièrement la concentration d'isoflurane administrée et la concentration de fin d'expiration, afin de maintenir les concentrations de fin d'expiration dans les limites indiquées dans la section. Les doses d'amorçage et les doses bolus ne doivent jamais être effectuées manuellement (voir les instructions d'utilisation fournies avec le Sedaconda ACD).

L'expérience de l'utilisation continue de l'isoflurane pendant une durée supérieure à 48 heures est limitée. L'isoflurane ne doit être utilisé pour une durée supérieure à 48 heures que si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels. Chez les jeunes enfants, une attention particulière doit être portée aux symptômes neurologiques réversibles après une utilisation prolongée.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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

5.3 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 de l'isoflurane par voie inhalée dans la sédation des patients pédiatriques à partir de 3 ans sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs, est faible, notamment au regard :
 - des résultats de l'étude SED002, n'ayant pas démontré la supériorité de l'isoflurane par rapport au midazolam chez les patients pédiatriques, mais ayant mis en évidence la non-infériorité de l'isoflurane sur un critère de jugement principal cliniquement pertinent par rapport au midazolam, comparateur cliniquement pertinent, uniquement en population ITT randomisée (FAS) et non en population PP, plus conservatrice, avec par ailleurs des résultats hétérogènes dans les analyses de sensibilité et du surcroît de toxicité observé dans le groupe isoflurane par rapport au groupe midazolam,
 - de la démonstration de la non-infériorité de l'isoflurane par rapport au propofol chez les patients adultes sur un critère clinique robuste et dans une population en PP.
- ➔ Il existe d'autres spécialités utilisées chez les patients pédiatriques sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.
- ➔ Il s'agit d'une option de traitement au regard des thérapies déjà disponibles.

→ 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 et de l'incidence de ces situations,
- du besoin médical partiellement couvert, y compris chez les patients pédiatriques,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de prise en charge des patients pédiatriques sous sédation au cours de soins intensifs,
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact sur l'organisation des soins, le parcours de soin pour le patient ou son entourage,
- du fort impact environnemental des gaz halogénés, lié à leur contribution significative aux émissions de gaz à effet de serre,

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), liquide pour inhalation par vapeur, est faible dans la sédation des patients pédiatriques à partir de 3 ans sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de CEDACONDA (isoflurane), liquide pour inhalation par vapeur, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité de l'isoflurane, chez des patients pédiatriques âgés de plus de 3 ans sous ventilation artificielle en soins intensifs, versus le midazolam, comparateur cliniquement pertinent, dans une étude de phase III, sur un critère de jugement principal cliniquement pertinent à savoir la proportion du temps passé dans la profondeur de sédation cible initialement prescrite, en population FAS randomisée, avec une différence moyenne de 6,57 % (IC₉₅ % [-8,99 ; 22,13]) en faveur de l'isoflurane, supérieur à la borne de non-infériorité fixée à -9,36 % d'unités,
- de l'incertitude des conclusions de cette étude au regard de l'absence de démonstration de la supériorité de l'isoflurane versus le midazolam et de la non-infériorité dans la population PP, ainsi que des résultats sur les analyses de sensibilité qui ont été hétérogènes et dont la non-infériorité n'a pas été démontrée sur l'ensemble des analyses,
- de l'absence de données robustes sur les critères de jugement secondaires (analyses exploratoires) notamment sur la consommation d'antalgiques morphiniques, ou encore sur le délai de réveil après l'arrêt de la sédation, le nombre de jours libres de ventilation (critère cliniquement pertinent en réanimation), ou la proportion de respiration spontanée pendant la sédation,
- d'un profil tolérance de l'isoflurane chez les patients pédiatriques globalement cohérent avec celui observé chez l'adulte, mais du surcroît de toxicité observé dans le groupe isoflurane par rapport au groupe midazolam avec respectivement 83,6 % versus 63,6 % d'EI, 31,1 % versus

24,2 % d'EIG, 4,9 % versus aucun d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, 49,2 % versus 27,3 % d'EI d'intérêt particulier,

- du besoin médical déjà partiellement couvert dans la population pédiatrique par plusieurs alternatives thérapeutiques,
- et prenant en compte la démonstration de la non-infériorité de l'isoflurane chez l'adulte dans une étude de phase III (SED001) sur la proportion de temps passé dans la profondeur de sédation cible (RASS -1 à -4) versus le propofol,

la Commission considère que CEDACONDA (isoflurane), liquide pour inhalation par vapeur, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend le midazolam.

5.5 Population cible

Selon les données de la DREES, le nombre de lits pédiatriques disponibles en 2022 était estimé à 375 en réanimation et à 908 en unités de surveillance continue, correspondant à un volume d'accueil d'environ 18 120 patients en réanimation pédiatrique et 65 840 en unités de surveillance continue, soit un total de 83 960 patients pédiatriques pouvant être pris en charge en soins critiques en France².

La sédation des patients en réanimation est souvent indispensable. Cependant, aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer le nombre de patients pédiatriques nécessitant une sédation au cours de soins intensifs n'a été réalisée. La ventilation artificielle concernerait 53 % des patients pédiatriques hospitalisés en réanimation³ (9 600 patients/an) et 35 % des patients pédiatriques pris en charge en USI⁴ (29 400 patients/an).

La population cible de CEDACONDA (isoflurane) est donc estimée à environ 39 000 patients pédiatriques au maximum.

La population cible est estimée à 39 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, les posologies et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Pour rappel, CEDACONDA (isoflurane) doit uniquement être administré via des dispositifs d'administration adéquats tels que le Sedaconda ACD, 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 rubrique 6.6 pour plus d'informations concernant l'utilisation de l'Adaptateur de Remplissage Sedaconda.