

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2012

DEXDOR 100 microgrammes/ml, solution à diluer pour perfusion

Ampoule de 2 ml, boîte de 5 (CIP : 34009 582 540 3 1)

Ampoule de 2 ml, boîte de 25 (CIP : 34009 582 542 6 0)

Flacon de 4 ml (bouchon recouvert de fluoropolymère ETFE), boîte de 4

(CIP : 34009 582 543 2 1)

Flacon de 4 ml (bouchon recouvert de fluoropolymère omniflex plus), boîte de 4

(CIP : 34009 582 543 2 1)

Flacon de 10 ml (bouchon recouvert de fluoropolymère ETFE), boîte de 4

(CIP : 34009 582 545 5 0)

Flacon de 10 ml (bouchon recouvert de fluoropolymère omniflex plus), boîte de 4

(CIP : 34009 582 546 1 1)

Laboratoire BAXTER SA

DCI	dexmedetomidine
Code ATC (2012)	N05CM18 (hypnotiques et sédatifs)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Sédation en USI (Unité de Soins Intensifs) chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à -3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS)) »

SMR	Le SMR est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	DEXDOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR inexistante) par rapport au propofol et au midazolam dans la sédation légère à modérée chez l'adulte en unité de soins intensifs.
Place dans la stratégie thérapeutique	DEXDOR est un médicament de première intention, comme les médicaments à base de propofol et de midazolam.
Recommandations	Avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 16 septembre 2011
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classement ATC	2012 N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05C Hypnotiques et sédatifs N05CM Autres hypnotiques et sédatifs N05CM18 dexmedetomidine

02 CONTEXTE

Une AMM européenne a été octroyée à DEXDOR le 16 septembre 2011. Le laboratoire sollicite son inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. Ce médicament est positionné en alternative au midazolam et au propofol qui sont utilisés en service de réanimation afin d'obtenir une sédation légère à modérée.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Sédation en USI (Unité de Soins Intensifs) chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à -3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS)) »

04 POSOLOGIE

« Dexdor doit être administré par des professionnels de santé habilités à prendre en charge des patients en soins intensifs.

Les patients déjà intubés et sédatisés peuvent être mis sous perfusion de dexmedetomidine avec une dose initiale de 0,7 microgrammes/kg/h qui pourra être ajustée par paliers allant de 0,2 à 1,4 microgrammes/kg/h pour atteindre le niveau de sédation désiré, en fonction de la réponse du patient. Une perfusion à dose initiale plus faible pourra être envisagée pour des patients fragiles.

La dexmedetomidine a un effet puissant et la vitesse de perfusion est donnée par heure. Après ajustement de la dose, un nouveau niveau stable de sédation peut ne pas être atteint avant une heure.

La dose maximale de 1,4 microgramme/kg/h ne devra pas être dépassée. Chez les patients

n'atteignant pas le niveau de sédation adéquat avec la dose maximale de Dexdor un agent sédatif alternatif devra être utilisé.

L'utilisation d'une dose de charge de Dexdor n'est pas recommandée et est associée à une augmentation des effets indésirables. Le Propofol ou le midazolam peuvent être administrés si nécessaire jusqu'à ce que les effets du Dexdor apparaissent.

Les données d'utilisation de Dexdor sont limitées à 14 jours. L'utilisation de Dexdor sur une période plus longue devra être réévaluée régulièrement.

Populations à risque :

Sujets âgés: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Insuffisants rénaux: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le sujet insuffisant rénal.

Insuffisants hépatiques: Dexdor est métabolisé au niveau hépatique et devrait être utilisé avec précaution chez les insuffisants hépatiques. Une dose d'entretien réduite pourra être envisagée (voir rubrique 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique: La sécurité d'emploi et l'efficacité de Dexdor chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été démontrées. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les objectifs de la sédation sont principalement d'assurer la sécurité du patient, de faciliter les soins et l'adaptation au ventilateur.

Les traitements de référence actuels pour la sédation des patients en USI/réanimation reposent sur le propofol et le midazolam. Ils peuvent être administrés seuls ou le plus souvent en association avec un agent morphinique, car ils n'ont pas d'action analgésique.

Les recommandations françaises¹ considèrent que le choix de l'un ou l'autre des produits (propofol ou midazolam) n'a pas de conséquence sur la durée de la ventilation mécanique.

¹ Sauder P et al. Sedation and analgesia in intensive care (with the exception of new-born babies). French Society of Anesthesia and Resuscitation. Ann Fr Anesth Reanim. 2008;27:541-51

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

DCI	Classe pharmaco-thérapeutique	Nom de marque	Prise en charge
Midazolam	Benzodiazépine	HYPNOVEL et génériques	Agréé aux collectivités
Propofol	Anesthésique général	DIPRIVAN et génériques	Agréé aux collectivités

Le midazolam est une benzodiazépine d'action rapide qui a l'AMM

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 unités 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 unités de soins intensifs.
- Plus buccal crise convulsive

Le propofol est un anesthésique non morphinique intraveineux d'action rapide, utilisable à partir de 1 mois.

Il a l'AMM dans :

- l'induction et l'entretien de l'anesthésie
- la sédation des patients ventilés requérant des soins intensifs en unité de réanimation chirurgicale ou médicale ;
- la sédation anesthésique des actes de courte durée et en complément d'anesthésie locorégionale

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats de 3 études de phase III de non infériorité, multicentriques, randomisées, en double aveugle, dexmedetomidine versus midazolam ou propofol, et une étude de phase IV de supériorité versus midazolam.

7.1.1 Etudes PRODEX et MIDEX²

Ces études ont évalué la non infériorité de la dexmedetomidine versus le midazolam (étude MIDEX) ou le propofol (étude PRODEX). Les critères d'inclusion et de non inclusion, les objectifs et les critères d'évaluation de ces études ont été similaires.

² Jakob SM et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation. Two randomized controlled trials. JAMA 2012;307:1151-1160.

Etudes MIDEX/PRODEX	
Méthodologie	Etude de non infériorité randomisée multicentrique en double aveugle comparative en 2 groupes parallèles
Population étudiée	Patients ventilés en USI/réanimation
Objectifs	Premier co-objectif : évaluer la non-infériorité de la dexmedetomidine par rapport au midazolam (étude MIDEX) ou au propofol (étude PRODEX), en évaluant le maintien de la profondeur de sédation. Second co-objectif : évaluer la supériorité de la dexmedetomidine par rapport au midazolam ou au propofol dans la réduction du temps passé en USI/réanimation.
Groupes de traitement	Etude MIDEX Dexmedetomidine n=249 Midazolam n=251 Etude PRODEX Dexmedetomidine n=251 Propofol n=247
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maintien de la profondeur de la sédation définie par le pourcentage de temps³ pendant la perfusion de sédatif avec un score de sédation requis (score RASS 0 à -3) sans recours à un autre sédatif. ▪ Durée de la ventilation mécanique définie comme le temps entre la randomisation et l'arrêt de toute ventilation mécanique invasive pendant au moins 48 heures.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluation par l'infirmière de la capacité de réveil, de communication et de coopération du patient au moyen d'échelle visuelle analogique (EVA). ▪ Durée médiane du séjour en USI/réanimation entre la randomisation et le moment où le patient est médicalement apte à sortir de l'USI/réanimation. ▪ Durée médiane de temps jusqu'à l'extubation
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Pour le premier co-critère principal d'évaluation (maintien de la profondeur de la sédation), la marge de non-infériorité a été fixée à une différence de 15% entre les 2 groupes. Sur la base de cette hypothèse, 225 patients par groupe permettent une puissance de 90% avec une significativité unilatérale de 0,025.</p> <p>Pour le second co-critère principal d'évaluation, le calcul de taille d'échantillon était de 197 patients par groupe, pour obtenir une puissance de 90%.</p> <p>Un total de 250 patients par groupe (250 pour la dexmedetomidine, 250 pour le midazolam ou le propofol) ont été prévus.</p>

³ Le pourcentage de temps passé au niveau de sédation requis est calculé de la manière suivante : (temps passé au niveau de sédation requis / durée de perfusion) X 100.

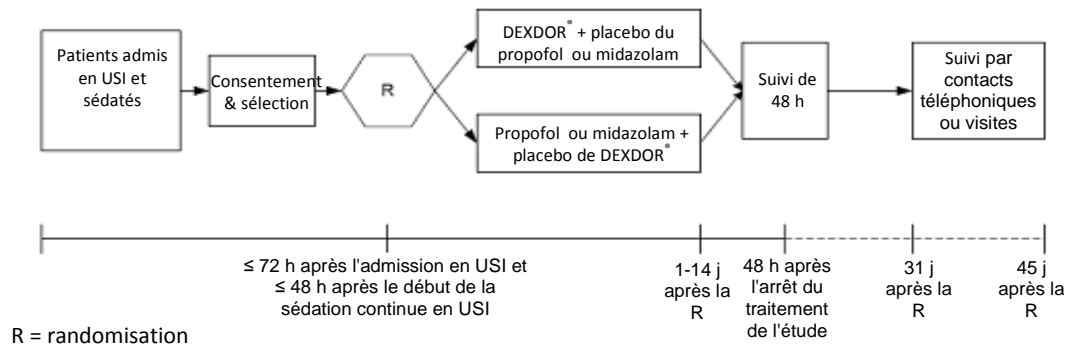
Définition du temps passé au niveau de sédation requis :

- Somme des intervalles de temps (en heure) où le patient se trouve au niveau de sédation requis (score RASS) sans qu'il y ait besoin d'une médication de secours
- Les périodes où le patient n'est pas au niveau de sédation requis sont soustraites de cette somme
- Les périodes où le patient reçoit une médication de secours sont également soustraites de cette somme.

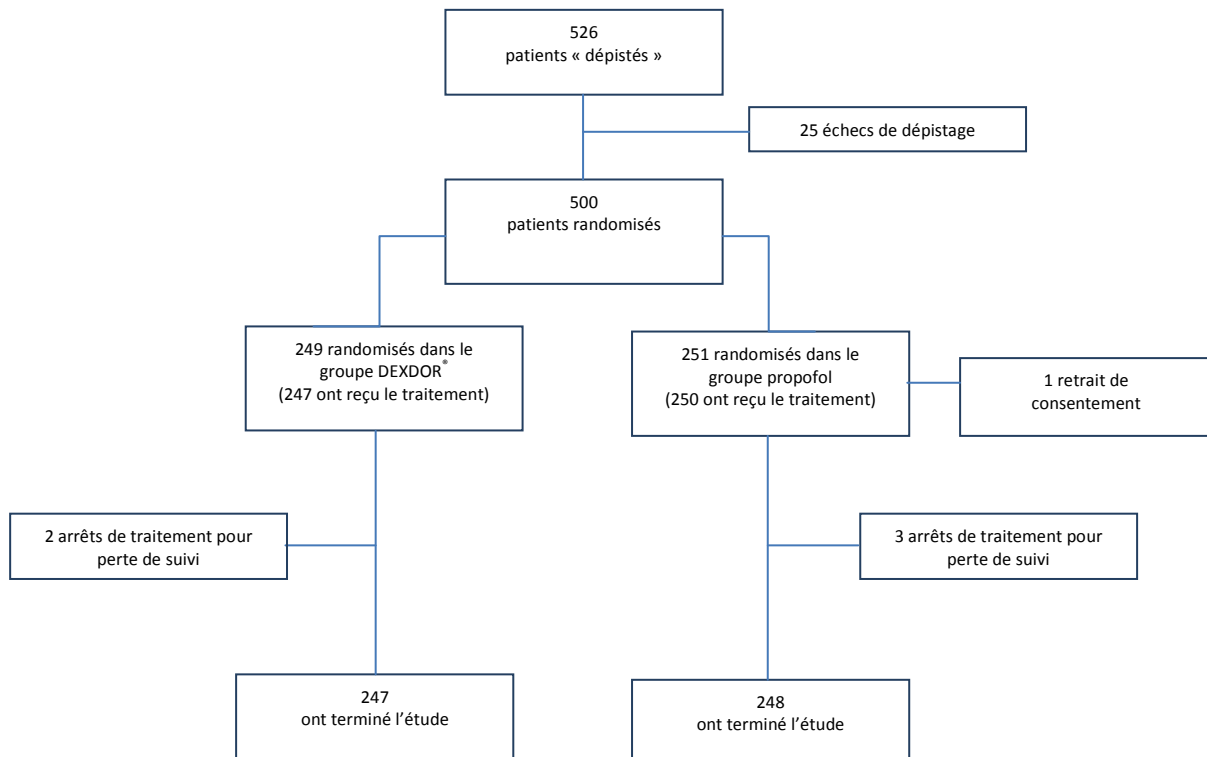
Définition de la durée de perfusion :

- C'est la somme des intervalles de temps (en heure) où le patient reçoit une perfusion continue du médicament étudié
- Les périodes d'arrêt de sédation ne sont pas comptées dans le calcul de la durée de perfusion

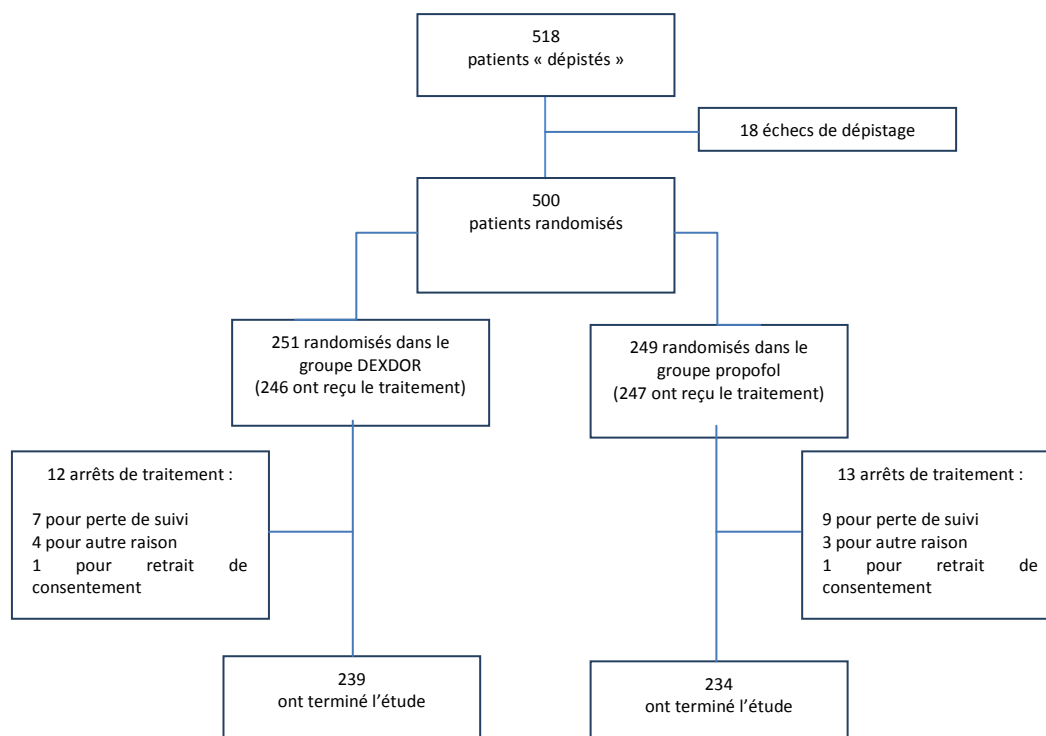
Plan des études MIDEX et PRODEX (figure1):



Répartition des patients de l'étude MIDEX (figure 2) :



Répartition des patients de l'étude PRODEX (figure 3) :



Critères d'inclusion :

- Age \geq 18 ans ;
- Besoin clinique d'une sédation chez un patient initialement intubé (ou trachéotomisé) et ventilé (avec assistance inspiratoire) ;
- Sédation légère à modérée (score RASS attendu de 0 à -3) au moyen d'une perfusion de propofol/midazolam ;
- Randomisation \leq 72 heures suivant l'admission en USI/réanimation et \leq 48 heures suivant le début de la sédation continue en USI/réanimation ;
- Besoin prévisible de sédation \geq 24 heures à partir de la randomisation ;

Parmi les critères de non inclusion :

- Patients peu susceptibles d'avoir besoin d'une sédation continue au cours de la ventilation mécanique (par exemple, syndrome de Guillain-Barré) ;
- Patients peu susceptibles d'être sevrés de la ventilation mécanique, par exemple avec des maladies/lésions affectant principalement la fonction neuromusculaire de l'appareil respiratoire telle qu'une maladie clairement irréversible nécessitant une assistance respiratoire prolongée (par exemple, lésion de la moelle épinière ou sclérose latérale amyotrophique avancée) ;

Traitements :

La dexmedetomidine a été perfusée sans dose de charge à la posologie de 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ pendant 1 heure. Les précédents traitements sédatifs ont été arrêtés dès lors que l'étude a débuté. Au cours de la première heure de traitement, aucun ajustement posologique n'a été autorisé. Après cette première heure, la dose d'administration par perfusion continue a été adaptée afin de maintenir le patient au score RASS défini comme objectif.

Si aucun des 6 niveaux de perfusion de dexmedetomidine ou du comparateur prévus au protocole ne permettait de maintenir le patient au niveau de sédation requis, un bolus de médicament de secours a alors été utilisé (la perfusion continue étant par ailleurs maintenue).

Le traitement de secours de première intention utilisé dans l'étude PRODEX a été un bolus de midazolam ; le traitement de secours utilisé dans MIDEX a été un bolus de propofol.

La posologie du propofol et du midazolam a pu varier selon 6 niveaux : de 0,3 à 4 mg/kg/h pour le propofol et de 0,03 à 2 mg/kg/h pour le midazolam.

Le traitement a été poursuivi pour une durée maximale de 14 jours à partir de la randomisation et arrêté lors de l'extubation.

Résultats :

Les résultats du premier co-critère d'efficacité (maintien de la profondeur de la sédation définie par la proportion de temps pendant la perfusion de sédatif avec un score de sédation requis) sont présentés dans les tableaux ci-dessous (per protocole) :

Maintien de la profondeur de sédation de l'étude PRODEX (tableau 1)

Etude	Traitements	Maintien de la profondeur de sédation au score RASS requis (%)	IC 95 %		
			Ecart type	Borne basse	Borne haute
PRODEX	Dexmedetomidine	64,56	2,30	60,043	69,085
	Propofol	64,66	2,41	59,925	69,402
MIDEX	Dexmedetomidine	60,74	2,74	55,351	66,119
	Midazolam	56,56	2,71	51,234	61,896

La proportion de temps de maintien de sédation requis a été de 64,56% ou 60,74% selon les études dans le groupe dexmedetomidine, de 64,66% dans le groupe propofol (étude PRODEX) et de 56,56% dans le groupe midazolam (étude MIDEX). La non infériorité entre les traitements dexmedetomidine et propofol ou midazolam a été démontrée (moins de 15% de différence entre les groupes de traitements) sur ce co-critère principal. La supériorité de la dexmedetomidine par rapport au propofol ou au midazolam n'a pas été démontrée au cours des études.

Les résultats du second co-critère principal (durée médiane de ventilation mécanique) sont les suivants :

Durée médiane de la ventilation mécanique (tableau 2)

Etude	Traitements	Durée médiane de la ventilation mécanique (heures)	p
PRODEX	Dexmedetomidine	96,5	Non significatif
	Propofol	117,5	
MIDEX	Dexmedetomidine	123	0,033
	Midazolam	164	

Une diminution de la durée médiane de la ventilation mécanique dans le groupe dexmedetomidine a été démontrée par rapport au midazolam, mais cette différence n'a pas été observée entre la dexmedetomidine et le propofol.

Concernant les critères secondaires, la durée moyenne de séjour en USI/réanimation n'a pas différé entre les groupes de traitement.

Une diminution de la durée médiane du temps jusqu'à l'extubation a été montrée par rapport au propofol et au midazolam.

Pour le critère secondaire, « évaluation par l'infirmière de la capacité de réveil, de communication et de coopération du patient au moyen d'EVA », une différence en faveur de la dexmedetomidine a été observée par rapport au midazolam et au propofol. Cependant, la pertinence de cette évaluation sur 3 échelles est difficilement appréciable et ces résultats sont donc à prendre avec prudence.

Conclusion

Ces études ont montré la non infériorité de la dexmedetomidine par rapport au propofol et au midazolam sur l'un des deux critères principaux (maintien de la profondeur de la sédation) chez des patients en USI/ réanimation.

Une réduction de la durée de la ventilation mécanique (second critère principal) a été observée en faveur de la dexmedetomidine par rapport au midazolam mais cette différence n'a pas été mise en évidence par rapport au propofol.

La durée moyenne de séjour en USI/réanimation (critère secondaire) n'est pas différente selon les groupes de traitement.

7.1.2 Etude 3005011⁴

Cette étude a fait l'objet d'un très faible recrutement par rapport au calcul du nombre de sujets nécessaires (<10%) pour démontrer la non infériorité entre les groupes de traitement (dexmedetomidine, propofol ou midazolam).

Pour le premier co-critère principal d'évaluation (maintien de la profondeur de la sédation), la borne de non-infériorité a été fixée à une différence de 10% entre les 2 groupes (dexmedetomidine, propofol ou midazolam). Sur la base de cette hypothèse, environ 420 patients ventilés en USI/réanimation par groupe devaient permettre de fournir une puissance de 90% avec une significativité unilatérale de 0,025.

Pour le second co-critère principal d'évaluation (durée du séjour en USI/réanimation), le calcul de la taille d'échantillon était de 450 patients par groupe, pour obtenir une puissance de 98% afin de détecter une différence dans la durée du séjour en USI/réanimation avec une significativité bilatérale de 0,05.

Par conséquent, 450 patients par groupe (450 pour la dexmedetomidine et 450 pour le midazolam ou le propofol) étaient prévus pour la randomisation.

Toutefois, seuls 85 patients ont été inclus sur un effectif théorique de 900 patients ; ce très faible recrutement ne permet pas de démontrer la non-infériorité entre les traitements.

⁴ Ruokonen E et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. Intensive Care Med 2008;35:282-290.

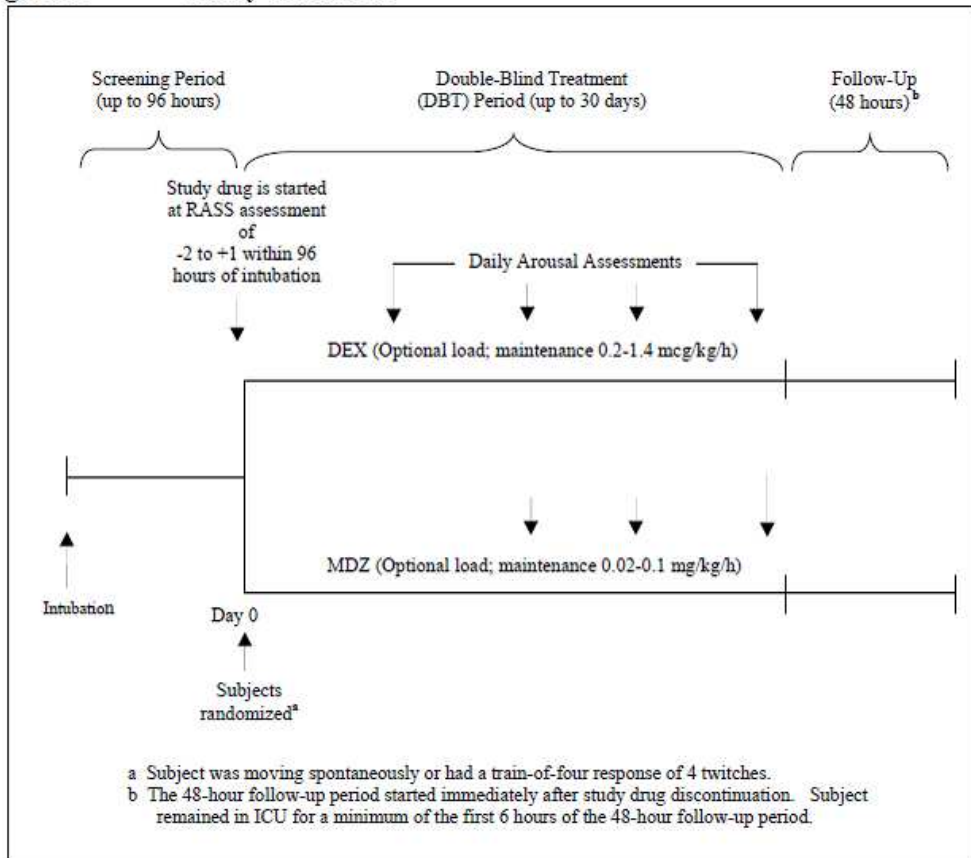
7.1.3 Etude SEDCOM⁵

	Etude SEDCOM
Méthodologie	Etude de supériorité randomisée en double aveugle multicentrique en 2 groupes parallèles
Population étudiée	Patients ventilés en USI/réanimation
Objectif	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la dexmedetomidine versus midazolam
Groupes de traitement	Dexmedetomidine n=244 Midazolam n=122
Critère de jugement principal	Proportion de temps passé avec un niveau de sédation dans l'intervalle visé, soit un score RASS entre -2 et +1.
Parmi les critères de jugement secondaires	Utilisation de midazolam en ouvert Durée de séjour en USI/réanimation
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Sur la base de résultats d'étude pilotes, 250 sujets dans le groupe dexmedetomidine et 125 dans le groupe midazolam permettent d'obtenir une puissance de 96% avec un risque alpha bilatéral de 0,05 pour détecter une différence de 7,4% entre les groupes sur le critère principal.

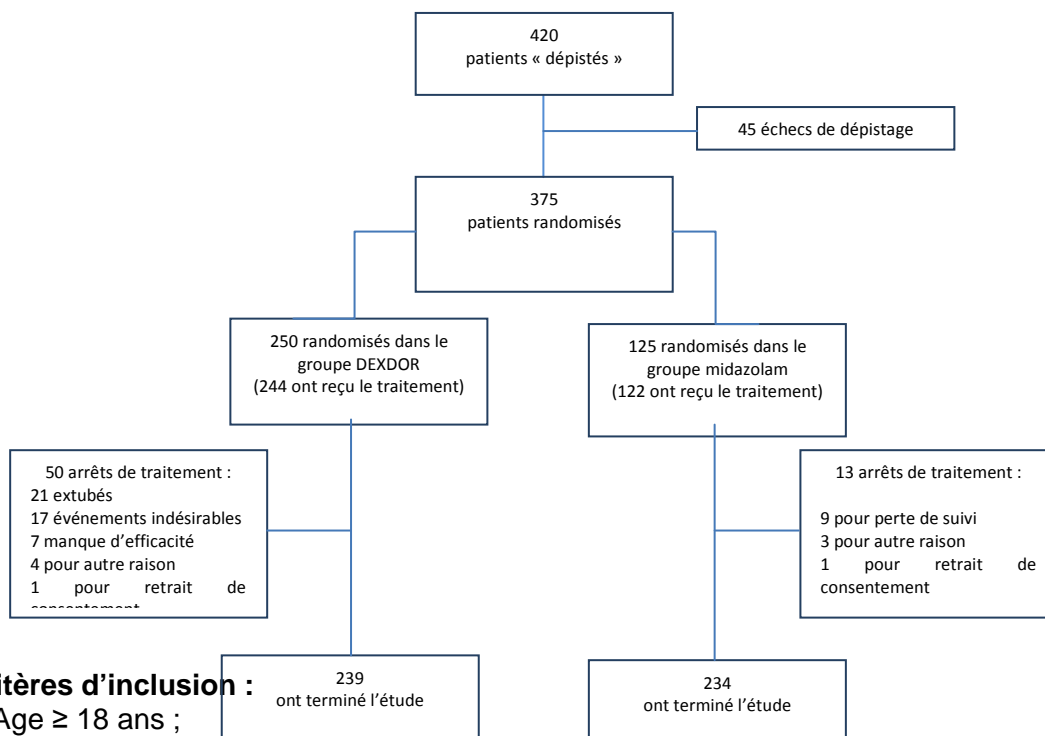
⁵ Riker R et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients. A randomized trial. JAMA 2009;301:489-499.

Plan de l'étude SEDCOM (figure4):

Figure 1. Study Schematic



Répartition des patients de l'étude SEDCOM (figure 5) :



Critères d'inclusion :

- Age ≥ 18 ans ;

- Patient intubé ventilé ou programmé pour être intubé de façon imminente nécessitant une sédation de plus de 72 heures ;
- Patient sédaté avec un score RASS compris entre -2 et +1 au moment de l'entrée dans l'étude.

Parmi les critères de non inclusion :

- Patients intubé depuis plus de 96 heures ;
- Patient hospitalisé pour polytraumatisme ou brûlure ayant reçu une anesthésie dans les 24 heures précédant le début de l'étude ou nécessitant un besoin anticipé d'une anesthésie générale dans les 24 heures suivant le début de l'infusion.

Traitements :

Les précédents traitements sédatifs ont été arrêtés dès le début de l'étude. Les perfusions ont été réalisées au cours des 96 heures suivants l'intubation. La dexmedetomidine a été perfusée à la posologie de 0,2 µg/kg/h à 1,4 µg/kg/h et le midazolam à la posologie de 0,02 mg/kg/h à 0,1 mg/kg/h afin de maintenir le score RASS dans la cible comprise entre -2 et +1. Un médicament de secours (midazolam) a pu être administré selon les besoins. Les perfusions ont été interrompues au moment de l'extubation.

Résultats :

Le pourcentage de temps passé avec un niveau de sédation dans l'intervalle visé (critère principal) n'a pas été statistiquement différent selon les groupes : 77,3% dans le groupe dexmedetomidine et 75,1% dans le groupe midazolam.

L'utilisation du médicament de secours (midazolam administré en ouvert) a été plus importante dans le groupe dexmedetomidine (chez 63% soit 153 patients) que dans le groupe midazolam (49% soit 60 patients), p=0,02.

La durée médiane du séjour en USI/ réanimation a été plus courte dans le groupe dexmedetomidine (5,9 jours) que dans le groupe midazolam (7,6 jours), p=0,24.

Conclusion

L'étude SEDCOM n'a pas démontré la supériorité de la dexmedetomidine sur le midazolam sur le critère principal. La différence de durée de séjour en USI a été de 1,7 jour entre le groupe dexmedetomidine et le groupe midazolam. Cependant l'utilisation du médicament de secours a été plus importante chez les patients traités par la dexmedetomidine que ceux traités par le midazolam.

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des études cliniques

Au cours des études cliniques versus propofol ou midazolam, l'incidence des effets indésirables supérieure à 2% est présentée ci-dessous (tableau 3).

Effets indésirables de la dexmedetomidine dans les études comparatives versus propofol ou midazolam (tableau 3)

	dexmedetomidine (%)	Midazolam (%)	Propofol (%)
Bradycardie	23,7	11,9	9,8
Hypotension	21,7	17,3	13,8
Tachycardie	14,9	17,3	1,1
Hypotension diastolique	13,8	13,9	0
Hypertension systolique	11,7	14,9	0
Fibrillation atriale	8,2	11,1	12,4
Anxiété	7,2	3,9	8,7
Hypokaliémie	6,6	6,7	2,2
Nausées	5,7	2,3	4,0
Hypertension diastolique	5,1	5,7	0
Constipation	4,0	5,2	1,5
Hypoglycémie	3,6	3,4	1,1
Hyperglycémie	3,3	1,8	0 ²
Epanchement pleural	3,1	3,9	10,5
Insuffisance rénale	2,2	1,0	5,1
Augmentation des GGT	1,9	4,9	4,7
Œdème généralisé	0,9	2,3	0
Hypomagnésémie	0,8	2,6	0,4
Sédation	0,4	3,1	0,4
Augmentation des triglycérides	0,3	0,3	2,2

Les 2 effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par la dexmedetomidine ont été bradycardie (23,7%) et hypotension (21,7%). Ces effets ont été plus fréquents que chez les patients traités par propofol (bradycardie 9,8% et hypotension 11,9%) ou midazolam (bradycardie 11,9% et hypotension 17,3%).

Effets indésirables graves et mortalité

Un total de 1 880 effets indésirables graves (EIG) a été rapporté sur 890 patients dans la population en USI/réanimation, parmi lesquels 1 107 EIG chez les 515 patients (soit 58% des patients ayant un EIG) traités par dexmedetomidine, 357 EIG chez les 176 patients traités par midazolam (20%), 320 EIG chez les 151 patients traités par propofol (17%) et 96 EIG chez les 48 patients sous placebo (5%).

La majorité (74,6%) des effets indésirables graves (1 403/1 880 EIG pour 642/890 patients) a été observée dans les études en double aveugle versus comparateurs actifs en USI/réanimation.

Les EIG les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par dexmedetomidine ont été hypotension artérielle, insuffisance respiratoire, bradycardie, défaillance multiviscérale, syndrome de détresse respiratoire aigu, choc septique et sepsis. Tous ces EIG exceptée l'hypotension artérielle (1,8%) avait une incidence < 1%.

Le taux de mortalité global dans les études menées en USI/réanimation a été similaire dans les groupes dexmedetomidine (10,5%) et propofol (11%) mais supérieur dans le groupe midazolam (24,2%).

7.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données du 1^{er} rapport de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 16 septembre 2011 au 15 mars 2012.

Un total de 110 événements indésirables, dont 90 graves, a été rapporté.

Les événements indésirables graves concernent principalement des troubles cardiaques (n=27, dont 11 cas de bradycardie), des cas de mésusage (n=18) et des hallucinations (n=10).

7.2.3 Données issues du RCP

Selon le RCP en vigueur, les effets indésirables listés ci-dessous ont été rassemblés à partir des données issues des essais cliniques réalisés chez 3 137 patients randomisés (1 879 traités avec la dexmedetomidine, 864 traités avec les comparateurs actifs et 394 traités par un placebo).

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, le plus fréquent en premier, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

- Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquent : hyperglycémie, hypoglycémie
Peu fréquent : acidose métabolique, hypoalbuminémie

- Affections psychiatriques
Fréquent : agitation
Peu fréquent : hallucination

- Affections cardiaques
Très fréquent : bradycardie
Fréquent : ischémie myocardique ou infarctus, tachycardie
Peu fréquent : bloc atrioventriculaire de premier degré, diminution du débit cardiaque

- Affections vasculaires
Très fréquent : hypotension, hypertension

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Peu fréquent : dyspnée

- Affections gastro-intestinales
Fréquent : nausées, vomissement, bouche sèche
Peu fréquent : distension abdominale

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquent : syndrome de sevrage, hyperthermie
Peu fréquent : inefficacité du médicament, soif

07.3 Résumé & discussion

Deux études de non infériorité multicentriques randomisées ont comparé en double aveugle, dexmedetomidine versus midazolam dans l'une et propofol dans l'autre chez des patients en USI/ réanimation. Elles ont montré :

- la non infériorité de la dexmedetomidine par rapport au propofol et au midazolam sur le maintien de la profondeur de la sédation (un des deux critères principaux).
- la réduction de la durée de la ventilation mécanique (second critère principal) en faveur de la dexmedetomidine par rapport au midazolam mais pas par rapport au propofol.

Une étude de supériorité a montré :

- un pourcentage de temps passé avec un niveau de sédation dans l'intervalle visé (critère principal) pas supérieur avec dexmedetomidine qu'avec midazolam
- une utilisation du médicament de secours (midazolam administré en ouvert plus fréquente avec dexmedetomidine qu'avec midazolam (63% vs 49%)
- une durée médiane du séjour en USI/ réanimation plus courte avec dexmedetomidine (5,9 jours) qu'avec (7,6 jours).

Au cours de ces études les effets indésirables plus fréquents chez les patients traités par la dexmedetomidine que chez ceux traités par propofol ou midazolam ont été la bradycardie (23,7% vs 9,8% pour le propofol et 11,9% pour le midazolam) et l'hypotension (21,7% vs 11,9% pour le propofol et 17,3% pour le midazolam).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

La non reconnaissance de ces dysfonctions peut conduire à une accumulation des médicaments avec pour conséquences sédation et/ou une analgésie excessives qui peuvent prolonger inutilement la ventilation mécanique et le séjour en réanimation^{6,7}.

A l'inverse la sédation trop légère fait courir un risque d'auto-extubation avec ses conséquences myocardiques délétères chez le patient coronarien⁸.

Les effets indésirables d'une sédation excessive sont notamment une perte de contact avec le patient, un risque d'apnée lors d'une déconnexion du respirateur ou d'une extubation accidentelle, une prolongation de la ventilation mécanique et une hypotension artérielle.

Les traitements de référence actuels sont le propofol et le midazolam. Ils sont administrés seuls ou le plus souvent en association avec un agent morphinique, car ils n'ont pas d'action analgésique. Il n'existe pas de recommandation pour en choisir l'un plutôt que l'autre.

Compte tenu des résultats des études cliniques DEXDOR représente une alternative au midazolam et au propofol, chez les adultes en USI/réanimation nécessitant une sédation légère à modérée (**score de 0 à -3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS)**) et en ventilation mécanique.

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

⁷ Sessler C Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. Chest. 2008;133(2):552-65

⁸ Boulain T et al. Unplanned Extubations in the Adult Intensive Care Unit; A Prospective Multicenter Study. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1131-1137

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

La sédation-analgésie doit permettre au patient de ne pas ressentir de douleur, d'être calme, conscient ou facilement réveillable.

DEXDOR est utilisé dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques telles que les spécialités à base de midazolam ou de propofol.

Il s'agit d'un traitement de première intention, comme les médicaments à base de propofol ou midazolam, dans le cadre de son indication.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau en termes de santé publique représenté par les patients nécessitant une sédation légère à modérée en USI est considéré comme modéré.

L'amélioration de la sédation légère à modérée des patients hospitalisés en USI ne constitue pas un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbidité (maintien de la sédation légère à modérée, durée de ventilation mécanique) de Dexdor par rapport aux thérapeutiques disponibles (propofol et midazolam) et ni d'impact sur l'organisation des soins. La transposabilité des résultats des essais en situation réelle d'utilisation semble a priori acceptable.

En l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est par conséquent pas attendu d'Intérêt de Santé Publique pour Dexdor dans la sédation légère à modérée de l'adulte en USI.

**En conséquence, la Commission considère que :
Le service médical rendu par DEXDOR est important dans l'indication de l'AMM.**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

DEXDOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au propofol et au midazolam dans la sédation légère à modérée chez l'adulte.

09.3 Population cible

La population susceptible d'être traitée par DEXDOR concerne les adultes pris en charge en unité de réanimation/USI, nécessitant un état de sédation léger à modéré qui permet une réponse à un stimulus verbal (score RASS de 0 à -3) et sous ventilation mécanique.

D'après les données du PMSI de 2011, environ 898 000 patients sont pris en charge dans ce cadre selon la répartition suivante :

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

Dans ces données du PMSI, parmi ces patients, il est estimé qu'environ 162 000 patients bénéficient d'une ventilation mécanique invasive. La majorité (90%) d'entre eux nécessite une sédation légère à modérée⁹.

Le nombre de patients susceptibles de recevoir DEXDOR est donc estimé à environ **145 000** patients.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

⁹ Sauder P. et al. Conférence de consensus commune (SFAR-SRLF) en réanimation Sédation-analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). Réanimation 2008;27: 541-55