

## **PRECEDEX<sup>MC</sup> – Sédation aux soins intensifs**

**FÉVRIER 2013**

**Marque de commerce :** Precedex

**Dénomination commune :** Dexmédétomidine

**Fabricant :** Hospira

**Forme :** Solution injectable intraveineuse

**Teneur :** 100 mcg/ml

### **Avis de refus**

---

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

La dexmédétomidine est un agent relativement sélectif ayant une affinité pour les récepteurs alpha-2-adrénergiques qui lui confère des propriétés sédatives et anxiolytiques. Elle est indiquée, notamment « pour la sédation postopératoire de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique, pendant un traitement qui leur est administré à l'unité des soins intensifs. La perfusion de Precedex<sup>MC</sup> ne doit pas être poursuivie au-delà de 24 heures. »

L'obtention d'un niveau de sédation adéquat est un élément primordial en soins intensifs. L'agitation et le délirium compliquent souvent le traitement des sujets sous sédation. Les agents sédatifs injectables qui sont utilisés et qui sont inscrits à la *Liste de médicaments – Établissements* comprennent des benzodiazépines ainsi que le propofol (Diprivan<sup>MC</sup>). À ceux-ci s'ajoutent parfois des opiacés pour le contrôle de la douleur ainsi que des antipsychotiques. Il s'agit de la deuxième évaluation de la dexmédétomidine par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

#### **BREF HISTORIQUE**

Octobre 2011      Avis de refus

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique de la dexmédétomidine a été reconnue pour la sédation postopératoire pendant un traitement administré à l'unité des soins intensifs, chez les adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique. En effet, les résultats des deux essais à répartition aléatoire, multicentriques et contrôlés à double insu (Pandharipande 2007, Riker 2009) ainsi que la méta-analyse (Tan 2010) ont permis de conclure que la sédation avec la dexmédétomidine est semblable à celle observée avec des perfusions de benzodiazépines, selon l'échelle *Richmond agitation sedation scale* (RASS). De plus, la durée de l'hospitalisation aux soins intensifs et la durée de la ventilation mécanique sont semblables à celles observées avec les comparateurs. Par contre, à cause de la méthodologie des études il n'était pas possible de conclure quant à l'effet sur le délirium.

Dans les présents travaux, de nouvelles données cliniques tirées des publications de Jakob (2012) et de Shehabi (2009) sont retenues pour l'évaluation de la durée de ventilation mécanique, de la durée de séjour aux soins intensifs, de la durée d'hospitalisation ainsi que de l'incidence des épisodes de délirium et d'autres conséquences cliniques pertinentes.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

La publication de Jakob comprend deux essais cliniques de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire et contrôlés à double insu (MIDEX et PRODEX). L'étude MIDEX compte 501 sujets recevant la dexmédétomidine ou le midazolam et l'étude PRODEX compte 500 sujets recevant la dexmédétomidine ou le propofol. Les deux essais cliniques se déroulent dans des unités de soins intensifs, auprès d'adultes devant être intubés pendant plus de 24 heures. Ils ont comme objectif principal d'évaluer le temps pendant lequel les sujets ont un niveau de sédation souhaité sans avoir recours à des médicaments d'appoint, ainsi que la durée sous ventilation mécanique. Le niveau de sédation est mesuré par l'échelle validée RASS. Un pointage variant de -3 à 0 reflète une sédation adéquate.

Les principaux résultats sont :

- Le pourcentage de temps en sédation adéquate sans médication de secours est de 60,1 % pour les sujets recevant la dexmédétomidine comparativement à 56,6 % pour ceux recevant le midazolam ( $p = 0,15$ ) dans l'étude MIDEX alors que cette proportion est de 64,6 % pour le groupe recevant la dexmédétomidine et de 64,7 % pour le groupe recevant le propofol ( $p = 0,97$ ) dans l'étude PRODEX.
- La dose médiane de la dexmédétomidine utilisée est de 0,450 mcg/kg/h dans l'étude MIDEX et de 0,925 mcg/kg/h dans l'étude PRODEX, pour des durées médianes de perfusion de 42 heures.
- Le pourcentage de sujets recevant de la dexmédétomidine qui ont besoin d'un sédatif d'appoint est de 43,8 % dans l'étude MIDEX et de 72,5 % dans l'étude PRODEX.
- La durée médiane de la ventilation mécanique est diminuée dans le groupe recevant la dexmédétomidine (123 heures) comparativement à celui recevant le midazolam (164 heures) ( $p = 0,03$ ) dans l'étude MIDEX alors qu'elle n'est pas différente entre les deux groupes de l'étude PRODEX ( $p = 0,24$ ).
- L'incidence des épisodes d'hypotension et de bradycardie est plus élevée dans le groupe recevant la dexmédétomidine (20,6 % et 14,2 %) comparativement à celui recevant le midazolam (11,6 % et 5,2 %) dans l'étude MIDEX.
- La prévalence de délirium, la durée de séjour aux soins intensifs et la durée d'hospitalisation ne sont pas différentes entre les différents groupes dans les deux études.
- La facilité de communication et la coopération des sujets avec l'équipe de soins ainsi que leur état d'éveil mesuré par l'échelle visuelle analogue de la douleur est statistiquement en faveur des sujets recevant la dexmédétomidine comparativement à ceux recevant le midazolam ou le propofol.

Les résultats observés dans la publication de Jakob permettent de conclure que la dexmédétomidine procure une sédation qui ne diffère pas de celle observée lors des perfusions de midazolam ou de propofol. L'usage du midazolam et du propofol comme comparateurs est jugé adéquat et est représentatif de la pratique au Québec. Toutefois, on observe un besoin plus important de sédatif d'appoint pour les sujets recevant la dexmédétomidine dans l'étude PRODEX comparativement à ceux de l'étude MIDEX alors qu'ils recevaient déjà une dose médiane plus élevée de dexmédétomidine dans l'étude PRODEX. De plus, les résultats sur la durée de la ventilation mécanique de l'étude MIDEX soulèvent des questionnements, car ils ne se traduisent pas par une réduction de la durée de séjour aux soins intensifs et de la durée d'hospitalisation. Ainsi, l'évaluation de la durée de ventilation mécanique est jugée inadéquate et n'a pas été retenue. Notons toutefois que la durée médiane d'usage de la dexmédétomidine dépasse la durée indiquée dans la monographie du produit.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'étude de Shehabi est un essai clinique à répartition aléatoire et contrôlé à double insu dont l'objectif principal est d'évaluer la prévalence du délirium mesurée quotidiennement par l'échelle du *Confusion assesement method for intensive care unit* (CAM-ICU). L'étude comporte 306 sujets répartis de façon aléatoire afin de recevoir la dexmédétomidine ou la morphine en perfusion continue et se déroule dans des unités de soins intensifs, auprès d'adultes âgés de 60 ans ou plus ayant subi une chirurgie cardiaque. Les principaux résultats sont les suivants :

- La prévalence de délirium est de 8,6 % chez les sujets recevant la dexmédétomidine alors qu'elle est de 15,0 % chez ceux recevant la morphine ( $p = 0,088$ ).
- Le nombre médian de jours durant lesquels il y a au moins un épisode de délirium est de 2 chez les sujets recevant la dexmédétomidine, tandis qu'il est de 5 chez ceux recevant de la morphine ( $p = 0,031$ ).
- Le temps en sédation adéquat est de 75,2 % chez les sujets recevant la dexmédétomidine et de 79,6 % chez ceux recevant la morphine ( $p = 0,516$ ).
- Le pourcentage de sujets recevant la dexmédétomidine et la morphine qui ont eu besoin d'une sédation d'appoint avec le propofol est de 78,3 % et 83 %, respectivement.
- Concernant la durée de séjour aux soins intensifs, la durée d'hospitalisation et la mortalité, il n'y a pas de différence entre les groupes.
- L'incidence cumulative des bradycardies est plus élevée chez les sujets recevant la dexmédétomidine (16,5 %) comparativement à ceux recevant la morphine (6,1 %) ( $p = 0,006$ ).

La dexmédétomidine est associée à un nombre de jours de délirium moindre comparativement à la morphine. Toutefois, le choix de ce comparateur est remis en question puisqu'un opiacé est comparé à un sédatif. De plus, malgré la cible de sédation atteinte, un besoin très important en sédation d'appoint a été observé dans les deux groupes, ce qui laisse croire que la dexmédétomidine et la morphine ne sont pas les agents sédatifs principaux de l'étude. Enfin, la validité externe de l'étude est remise en question puisque l'étude ne comprend que les sujets ayant subi une chirurgie cardiaque.

**En conclusion**, la valeur thérapeutique de la dexmédétomidine est reconnue pour la sédation postopératoire pendant un traitement administré à l'unité des soins intensifs, chez les adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique. Par ailleurs, à la lumière des nouvelles études soumises, les résultats permettent, une fois de plus, de conclure que les propriétés de sédation de la dexmédétomidine sont semblables à celles observées avec les perfusions de midazolam et de propofol. Toutefois, la dexmédétomidine semble ne pas démontrer d'avantage sur les épisodes de délirium et sur la durée de la ventilation mécanique.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le coût de traitement de la dexmédétomidine pour une durée de 24 heures, chez un patient de 70 kg, est maintenant de 210 \$, à raison d'une posologie de 0,6 mcg/kg/heure. Il s'agit d'une baisse de 33 %. Le coût quotidien d'une perfusion de propofol varie de 25 \$ à 30 \$ et celui d'une perfusion de midazolam, de 28 \$ à 66 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, l'efficience de la dexmédétomidine n'a pas été reconnue lors de sa première évaluation sur la base de l'analyse coût-conséquences dont les données d'efficacité étaient tirées uniquement de l'étude de Riker. En effet, les résultats obtenus par l'INESSS à la suite de l'appréciation des données d'efficacité étaient différents de

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ceux du fabricant. De plus, les coûts employés proviennent d'autres sources que celles utilisées par le fabricant.

Dans les présents travaux, l'analyse coût-conséquences non publiée déjà évaluée est présentée à nouveau, avec certaines modifications. Cette analyse :

- tient compte du nouveau coût de traitement de la dexmédétomidine qui est comparée au midazolam chez des adultes intubés et sous ventilation mécanique pour la sédation aux soins intensifs;
- porte sur un horizon temporel de 30 jours;
- retient les mêmes résultats cliniques (Riker) pour une comparaison avec le midazolam;
- est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé qui inclut les coûts médicaux directs, qui sont documentés à l'aide de différentes sources canadiennes et américaines.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

**Analyse coût-conséquences comparant la dexmédétomidine (D) au midazolam utilisés pour la prise en charge de la sédation aux soins intensifs des adultes intubés et sous ventilation mécanique**

Appréciation des conséquences		Différence des coûts totaux de la dexmédétomidine comparativement au midazolam	
Fabricant (Riker)	INESSS (Riker, Jakob)	Fabricant	INESSS
██████████ médicaments d'appoint <sup>a</sup> ██████████	Riker : Besoin plus grand en médicaments d'appoint <sup>a</sup> avec D (p = 0,02) Jakob : Différence non retenue	Coût total des médicaments █████ \$ (████ kg) <sup>b</sup>	Coût total des médicaments 866 \$ à 953 \$ (70 kg) <sup>b</sup>
████	Riker et Jakob : Pas de différence sur la durée en soins intensifs	████	0 \$
██████████ ██████████ ██████████ ██████████	Riker : Diminution de 1,9 jour de la durée de ventilation mécanique avec D (p = 0,01) Jakob : Évaluation jugée inadéquate	████ \$	-441 \$
██████████ ██████████ ██████████ ██████████	Riker : Évaluation du délirium jugée inadéquate Jakob : Pas de différence	████ \$ <sup>c</sup>	0 \$ <sup>d</sup>
████	Riker et Jakob : Plus d'apparition de bradycardies avec D (p < 0,001) quoique ne nécessite pas d'intervention	████	0 \$
████	Riker : Plus de tachycardies avec D (p < 0,001) quoique ne nécessite pas d'intervention	████	0 \$
██████████ ██████████ ██████████ ██████████	Riker : Proportion de patients présentant de l'hypertension nécessitant une intervention plus faible avec D (-10,6 %; p = 0,02)	████ \$	-23 \$
████	Riker : Augmentation des épisodes d'hyperglycémie avec D (p = 0,02)	████	18 \$
████	Riker : Diminution des infections avec D (p = 0,02)	████	< 0 \$
Bilan total tenant compte des différences des coûts		████ \$	420 \$ à 507 \$

a Médicaments d'appoint : utilisation du midazolam basée sur l'étude de Riker

b Dose moyenne de dexmédétomidine de 0,83 mcg/kg/h et de midazolam de 0,056 mg/kg/h (Riker)

c Le coût associé au délirium correspond à ██████████

d Aucun coût n'a été assigné au délirium à la suite de l'appréciation des résultats (Riker et Jakob).

L'INESSS a jugé important de refaire l'analyse coût-conséquences à la lumière des nouvelles données d'efficacité tirées de l'étude de Jakob, un élément qui n'a pas été considéré par le fabricant, tout en corrigeant les limites trouvées précédemment. Ainsi, le bilan des coûts et des conséquences cliniques donnent des résultats semblables à ceux obtenus lors de la première évaluation.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Par ailleurs, le coût lié à la ventilation mécanique est calculé par une méthode utilisant le coût en soins intensifs. Ce coût quotidien moyen en soins intensifs dans les centres hospitaliers universitaires du Québec est estimé à 1 010 \$ pour l'année 2010-2011 (Normes de pratique de gestion du MSSS). Il en découle que les résultats obtenus par l'INESSS diffèrent de ceux du fabricant. Ainsi, la dexmédétomidine présente des coûts de thérapie plus élevés comparativement au midazolam. De plus, le bilan des conséquences cliniques (efficacité et innocuité) n'est pas à l'avantage de la dexmédétomidine. Ainsi, l'INESSS conclut que cette évaluation n'est pas en faveur de la dexmédétomidine.

De plus, une analyse coûts-conséquences comparant la dexmédétomidine au propofol a été réalisée sur la base des nouvelles données d'efficacité. Dans cette analyse, plusieurs paramètres d'efficacité principaux ont été retenus et évalués, soit la durée de ventilation mécanique, la durée du séjour aux soins intensifs, la durée d'hospitalisation ainsi que l'incidence des épisodes de délirium et divers effets indésirables. Toutefois, les résultats présentés dans l'étude PRODEX indiquaient des conséquences cliniques neutres. Par conséquent, la différence de coûts liée aux conséquences cliniques se révèle nulle. Le coût du médicament de la dexmédétomidine est supérieur à celui du propofol d'environ 500 \$.

En conséquence, en tenant compte des résultats des deux évaluations réalisées, l'INESSS juge que Precedex<sup>MC</sup> ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

Les conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'étude pharmacoéconomique. L'INESSS est d'avis que le traitement pour la sédation postopératoire de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique pendant un traitement qui leur est administré à l'unité des soins intensifs interpelle plusieurs considérations et conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères. Si la diminution du temps de séjour aux soins intensifs était démontrée, cela entraînerait une meilleure efficacité de la gestion des lits de soins critiques. L'ensemble des résultats ne permet cependant pas d'adhérer à cette conclusion.

#### **RECOMMANDATION**

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Les résultats obtenus à la suite de l'évaluation des nouvelles publications soumises permettent d'appuyer l'efficacité semblable de sédation entre la dexmédétomidine et ses comparateurs, soit le midazolam et le propofol.
- La dexmédétomidine présente des coûts de thérapie plus élevés comparativement au midazolam et au propofol. De plus, le bilan des événements cliniques n'est pas à l'avantage de la dexmédétomidine.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Precedex<sup>MC</sup> sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour la sédation en soins intensifs.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, et coll.** Daily cost of intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33(6):1266-71.
- **Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et coll.** Dexmedetomidine versus midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 2012; 307(11):1151-59.
- **Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et coll.** Effects of sedation with dexmedetomidine vs. lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298(22): 2644-53.
- **Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et coll.** Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301(5):489-99.
- **Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et coll.** Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2009; 111(5):1074-82.
- **Tan JA, Ho KM.** Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36(6):926-39.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).