



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 octobre 2010

NOXAP 200 ppm mole/mole, gaz médical comprimé

Bouteille de 5 litres (CIP 577 593-5)

Bouteille de 10 litres (CIP 577 594-1)

Bouteille de 20 litres (CIP 577 595-8)

Bouteille de 40 litres (CIP 577 596-4)

NOXAP 800 ppm mole/mole, gaz médical comprimé

Bouteille de 5 litres (CIP 577 589-8)

Bouteille de 10 litres (CIP 577 590-6)

Bouteille de 20 litres (CIP 577 591-2)

Bouteille de 40 litres (CIP 577 592-9)

AIR PRODUCTS

Monoxyde d'azote

Code ATC: R07AX01

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Date de l'AMM (décentralisée) : 28/06/2010

Motif de la demande : inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Monoxyde d'azote

1.2. Indication

« NOXAP est indiqué en traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel \geq 34 semaines d'aménorrhée, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire, dans le but d'améliorer l'oxygénation et éviter le recours à l'oxygénation par circulation extracorporelle. »

1.3. Posologie

« La prescription de monoxyde d'azote doit être supervisée par un médecin ayant l'expérience de l'utilisation du monoxyde d'azote et doit être administré par un personnel soignant formé à son utilisation.

Posologie

La posologie est déterminée en fonction de l'état clinique du patient.

La dose maximale de NOXAP est de 20 ppm qu'il est recommandé de ne pas dépasser.

NOXAP sera administré chez les nouveau-nés sous assistance respiratoire optimisée et chez qui la nécessité d'une ventilation assistée pendant plus de 24 heures est pressentie.

Pour une action optimale du monoxyde d'azote par voie inhalée, il convient de s'assurer de l'optimisation du recrutement alvéolaire (réglage pressions/volume courant, utilisation de surfactant, ventilation haute fréquence et ventilation avec pression positive en fin d'expiration).

Posologie chez les nouveau-nés d'âge gestationnel \geq 34 semaines d'aménorrhée: la dose maximale préconisée est de 20 ppm qu'il est recommandé de ne pas dépasser. Le traitement sera débuté à cette dose puis diminué dès que possible par paliers successifs dans les 4 à 24 heures suivant le début du traitement, si l'état clinique du patient le permet (oxygénation artérielle, pression artérielle pulmonaire), pour atteindre une dose de 5 ppm ou moins. Le traitement par monoxyde d'azote inhalé sera maintenu jusqu'à ce que la FiO_2 (fraction inspirée d'oxygène) nécessaire pour assurer une oxygénation artérielle satisfaisante soit inférieure à 0,60.

Le traitement peut être maintenu jusqu'à restauration de la saturation artérielle en oxygène et possibilité d'envisager une épreuve de sevrage du traitement. La durée du traitement doit être limitée au strict minimum nécessaire. Cette durée est variable, mais dans la plupart des cas elle n'excède pas quatre jours. En l'absence de réponse clinique à l'inhalation de monoxyde d'azote (cf RCP) »

« Sevrage

L'administration de monoxyde d'azote ne doit pas être interrompue brutalement en raison du risque d'effet «rebond». L'arrêt du traitement ne sera envisagé que lorsque les symptômes de détresse respiratoire ayant conduit à l'initiation du traitement par NOXAP auront régressé et que l'état clinique du patient se sera stabilisé avec une saturation artérielle en oxygène restaurée sous une assistance respiratoire minimale (FiO_2 et pression expiratoire positive minimales) ou après 96 heures de traitement. Le traitement par monoxyde d'azote sera alors diminué de 1 ppm par intervalle de 30 minutes à une heure. Si l'oxygénation artérielle se maintient à la dose de 1 ppm de NOXAP, la FiO_2 sera augmentée de 10% à 20%, et l'administration du monoxyde d'azote pourra être interrompue en surveillant étroitement l'état clinique et l'oxygénation artérielle du nouveau-né. Si l'oxygénation artérielle se dégrade de plus de 20%, la dose de monoxyde d'azote sera ré-augmentée à 5 ppm et l'interruption du traitement par monoxyde d'azote inhalée ne sera ré-envisagée qu'après 12 à 24 heures. Si le sevrage n'est toujours pas possible après 4 jours de traitement, il convient d'entreprendre des investigations complémentaires à la recherche d'une pathologie intercurrente.»

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

R	Système respiratoire
R07	Autres médicaments de l'appareil respiratoire
R07A	Autres médicaments de l'appareil respiratoire
R07AX	Autres médicaments de l'appareil respiratoire
R07AX01	Monoxyde d'azote

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

- INOMAX (monoxyde d'azote) 400 ppm mole/mole, gaz pour inhalation en bouteille de 2L ou 10L
- KINOX (monoxyde d'azote) 225 et 450 ppm mole/mole, gaz pour inhalation en bouteille de 5L ou 20L

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'AMM de NOXAP, monoxyde d'azote, repose sur un dossier bibliographique comprenant deux méta-analyses^{1,2} publiées en 2000.

Une méta-analyse¹ a inclus 7 études randomisées contrôlées versus traitements conventionnels publiées entre 1996 et 1998.

Chez des nouveau-nés ayant une hypertension artérielle pulmonaire persistante sans hernie diaphragmatique congénitale (n=548), elle a montré :

- une réduction du recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle (risque relatif : 0,73 ; IC_{95%} [0,60 à 0,90])
- une amélioration de l'oxygénation artérielle (PaO₂ moyenne : 53,3 mmHg IC_{95%} [44,8 ; 61,4] ; Index d'Oxygénation moyen : -12,2 IC_{95%} [-14,1 ; -9,9]).

Chez des nouveau-nés ayant une hypertension artérielle pulmonaire persistante avec hernie diaphragmatique congénitale (n=70), le recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle et l'oxygénation n'ont pas différé entre les 2 groupes.

Une méta-analyse² ayant inclus 8 études randomisées contrôlées versus groupes contrôles (placebo, azote ou oxygène) publiées entre 1996 et 1998 a été réalisée chez des nouveau-nés avec insuffisance respiratoire hypoxique (n=989). Elle a montré :

- une amélioration de la PaO₂ de 46,4 Torr IC_{95%} [34,2 ; 58,5] avec le monoxyde d'azote inhalé par rapport aux contrôles,
- une diminution de l'Index d'Oxygénation de 10,7 IC_{95%} [-14,1 ; -7,4] par rapport aux groupes contrôles.

Le nombre de décès ou de recours à une oxygénation par membrane extracorporelle a été significativement réduit dans la population traitée par le monoxyde d'azote par rapport aux groupes contrôles : risque relatif : 0,72 IC_{95%} [0,6 à 0,87] principalement en raison d'un moindre recours à oxygénation par membrane extracorporelle.

Dans ces deux méta-analyses, aucune augmentation des complications imputables à l'utilisation de monoxyde d'azote en inhalation n'a été mise en évidence.

Le dossier déposé par le laboratoire comporte également 17 publications. Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement avec la spécialité NOXAP. Elles ne seront donc pas détaillées dans cet avis.

Parmi ces 17 publications :

- 7 études^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9} ont déjà été prises en compte dans les 2 méta-analyses^{1,2} citées ci-dessus ;

¹ Oliveira CA, Troster EJ, Pereira CR. Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a meta-analysis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2000 Jul-Aug;55(4):145-54

² Finer N, Barrington K. Nitric oxide therapy for the newborn infant. *Semin Perinatol*. 2000;24(1):59-65

³ NINOS: The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med*. 1997;336:597-604

⁴ Roberts JD Jr, Fineman JR et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(9):605-10

⁵ Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N Engl J Med*. 2000;342:469-474

⁶ Barefield ES, Karle VA et al. Inhaled nitric oxide in term infants with hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr*. 1996;129(2):279-86

⁷ Wessel DL, Adatia I et al. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 1997;100(5):E7

- 6 études^{10, 11, 12, 13, 14, 15} ne respectent pas l'AMM (principalement en raison d'une posologie initiale moins élevée que celle recommandée par l'AMM) ;
- une étude¹⁶ n'est pas randomisée ;
- 3 études randomisées^{17, 18, 19} ont montré que chez les nouveau-nés ayant une hypertension artérielle pulmonaire persistante, l'administration de monoxyde d'azote par voie inhalée entraîne une amélioration de l'oxygénation qui diminue la nécessité de recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle sans impact démontré sur la morbidité et la mortalité.

3.2. Effets indésirables

Le RCP mentionne comme effet indésirable fréquent avec le monoxyde d'azote par voie inhalée la méthémoglobinémie.

Des phénomènes de rebond tels que la vasoconstriction pulmonaire et une hypoxémie pouvant évoluer vers le collapsus cardiorespiratoire ont été observés après l'interruption brutale du traitement par monoxyde d'azote inhalé.

Concernant les effets indésirables à long terme, des effets indésirables ayant nécessité une ré-hospitalisation ou une consultation médicale spécifique, des maladies pulmonaires ou des atteintes neurologiques séquellaires imputables au traitement par monoxyde d'azote survenant après l'arrêt du traitement n'ont pas été rapportés dans les études cliniques.

3.3. Conclusion

L'indication de NOXAP dans « le traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel \geq 34 semaines d'aménorrhée, présentant une détresse respiratoire hypoxémiant associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire » s'appuie sur une revue bibliographique qui a montré que le monoxyde d'azote par voie inhalée entraînait une réduction du recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle et une amélioration de l'oxygénation artérielle par rapport au traitement conventionnel sans impact démontré sur la morbidité et la mortalité.

⁸ Kinsella JP, Truog WE et al. randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency ventilation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn J Pediatr 191:55-62, 1997

⁹ Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide in respiratory failure in the newborn infant. Semin Perinatol. 1997(5):426-40

¹⁰ Day RW, Allen EM, Witte MK. A randomized, controlled study of the 1-hour and 24-hour effects of inhaled nitric oxide therapy in children with acute hypoxemic respiratory failure. Chest. 1997;112(5):1324-31

¹¹ Dobyns EL, Cornfield DN et al. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. J Pediatr. 1999 ;134(4):406-12

¹² Sadiq HF, Mantych G et al. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial. J Perinatol. 2003;23(2):98-103

¹³ Tang SF, Miller OI. Low-dose inhaled nitric oxide for neonates with pulmonary hypertension. J Paediatr Child Health. 199632(5):419-23

¹⁴ Day RW. Inhaled Nitric Oxide Prevents Severe Hypoxemia in Newborns With Acute Lung Disease and Pulmonary Hipertensión. Pediatrics. 1998 June; 101(6):1093-4 Publication en intégralité non fournie

¹⁵ Christou H, Van Marter LJ, et al. Inhaled nitric oxide reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Crit Care Med. 2000;28:3722-3727 publication non fournie

¹⁶ Hoffman GM, Ross GA et al. Inhaled nitric oxide reduces the utilización of extracorporeal membrana oxygenation in persistent pulmonary hipertensión of the newborn. Crit Care Med 1997; 25:352-9

¹⁷ Lipkin PH, Davidson D et al. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. J Pediatr. 2002;140(3):306-10 publication non fournie

¹⁸ Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database Syst Rev. 2000(4):CD000399

¹⁹ NINOS: The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). J Pediatr. 2000 ;136(5):611-7

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La détresse respiratoire hypoxémiante associée à une hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPPN) engage le pronostic vital immédiat du nouveau-né ;

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique ;

Les techniques d'oxygénation extracorporelle (ECMO) constituent le seul traitement chez les nouveau-nés atteints d'HTAPPN. Chez le nouveau-né et le nourrisson, ces techniques sont lourdes et d'accès limité en France ;

Le rapport efficacité / effets indésirables est important ;

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de monoxyde d'azote dans la prise en charge des nouveau-nés d'âge gestationnel ≥ 34 semaines d'aménorrhée, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire du nouveau-né et du nourrisson, le monoxyde d'azote par voie inhalée doit être envisagé uniquement après optimisation de l'assistance respiratoire et en cas de persistance d'une hypertension artérielle pulmonaire.

Une surveillance des concentrations de méthémoglobine et de dioxyde d'azote (NO_2) doit être effectuée lors du traitement. La méthémoglobinémie ne devra pas dépasser 2,5% et la concentration en NO_2 , 0,5 ppm.

L'interruption du traitement ne devra pas être brutale (risque d'effet rebond, pouvant également survenir chez les nouveau-nés chez lesquels il n'a pas été observé de réponse clinique).

NOXAP représente une alternative aux autres spécialités de monoxyde d'azote.

4.4. Population cible

La population cible de NOXAP est représentée par les nouveau-nés d'âge gestationnel ≥ 34 semaines d'aménorrhée, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire.

L'estimation de la population cible peut être approchée par extrapolation des données d'une base régionale. Selon cette base de données, 15 nouveau-nés d'âge gestationnel ≥ 34 semaines d'aménorrhée sont traités par monoxyde d'azote chaque année en Bourgogne. En 2009, 17 667 naissances ont été enregistrées en Bourgogne et 824 000 pour la France entière²⁰. Une extrapolation nationale conduit au chiffre de 700 nouveau-nés par an.

Sur ces bases, la population cible de NOXAP est donc estimée à environ 700 nouveau-nés/an en France.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

²⁰ http://www.insee.fr/fr/regions/bourgogne/default.asp?page=publications/dossiers/dos55_population.htm