

AVIS DE LA COMMISSION

30 juin 2004

OXYGENE MEDICAL - AIR LIQUIDE Santé FRANCE

Gaz pour inhalation, en bouteille

Gaz pour inhalation, en évaporateur mobile

Gaz pour inhalation, en évaporateur fixe

(listes des spécialités en annexe)

Laboratoires AIR LIQUIDE Santé FRANCE

Oxygène médical

Date de l'AMM (nationale) : 10 juin 1997

Rectificatif du 28/11/2001 : extension d'indication

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription

Inscription collectivités dans l'indication « traitement des crises d'algie vasculaire de la face ».

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Oxygène médical

1.2. Indications

Indications initiales :

- correction des hypoxies d'étiologies diverses nécessitant une oxygénothérapie normobare ou hyperbare ;
- alimentation des respirateurs en anesthésie réanimation.
- vecteur des médicaments pour inhalation administrés par nébuliseur.

Indication faisant l'objet de l'évaluation :

- Traitement des crises d'algie vasculaire de la face (AVF).

1.3. Posologie

Dans le traitement des crises d'algie vasculaire de la face :

La durée du traitement est de 15 min à la posologie de 7 litres par minute.

L'administration se fait en ventilation spontanée à l'aide d'un masque naso-buccal.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

V	:	Divers
03	:	Tous autres médicaments
A	:	Tous autres médicaments
N	:	Gaz médicaux
01	:	Oxygène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas de comparateur de la même classe pharmaco-thérapeutique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Le sumatriptan (IMIJECT 6 mg/0,5 ml, solution injectable pour voie sous-cutanée en seringue) est indiqué dans le traitement des crises d'AVF. La posologie maximale est de 2 injections par jour.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Quatre études publiées ont été présentées :

- 1 étude non comparative (Kudrow¹ 1981)
- 1 étude versus tartrate d'ergotamine sublingual (Kudrow 1981)
- 1 étude comparative oxygène versus air (Fogan² 1985)
- 1 étude d'acceptabilité du traitement (Ghallager³ 1996)

3.1. Efficacité

□ Etude KUDROW 1 (1981) :

Etude non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance de l'inhalation d'oxygène 100% (débit de 7l/min) chez 52 patients ayant une AVF et recevant ou non un traitement de fond.

Parmi les patients inclus, 33 avaient une forme d'AVF épisodique (dont 26 hommes) et 19 avaient une AVF chronique (19 hommes).

Le critère de jugement retenu a été le nombre de patients répondeurs, la réponse étant définie par la disparition complète ou presque complète de la douleur à 15 minutes sur au moins 7 des 10 crises traitées.

Résultats :

Parmi les 52 patients inclus, 39 (75%) patients ont été répondeurs.

Pour 93% des patients répondeurs, un soulagement a été obtenu en moins de 10 minutes.

□ Etude KUDROW 2 (1981) :

L'objectif de l'étude a été de comparer, en cross-over, l'efficacité de l'inhalation d'oxygène médical (7l/min pendant 15 min) à celle de l'administration de tartrate d'ergotamine (1 comprimé toutes les 15 min avec un maximum de 3 comprimés) chez 50 patients ayant une AVF.

Chaque patient a reçu lors de 10 crises, en séquence inverse, les 2 traitements.

Le critère de jugement était la disparition complète ou presque de la douleur en moins de 15 minutes dans au moins 7 crises sur 10.

Résultats : dans le groupe traité par oxygène, 82% des patients ont été répondeurs *versus* 70% avec le tartrate d'ergotamine. La différence entre les deux traitements n'a pas été significative⁴.

La réponse au traitement est apparue plus rapidement dans les 6 minutes suivant le début du traitement chez les patients traités par oxygène (46%) que dans le groupe traité par ergotamine (28,6%).

¹ Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache 1981 ; 21 : 1-4

² Fogan L. Treatment of cluster headache. A double blind comparison of oxygen versus air inhalation. Arch Neurol 1985; 42: 362-363

³ Gallagher RM, Mueller L, Ciervo CA. Analgesic use in cluster headache. Headache 1996; 36: 105-107

□ **Etude FOGAN (1985) :**

Objectif : l'étude visait à comparer l'efficacité de l'inhalation d'oxygène à celle de l'inhalation d'air sur 6 crises successives chez 19 patients ayant une algie vasculaire de la face.

En fin d'étude, la poursuite du traitement par l'un des 2 gaz était proposée aux patients inclus.

Méthodologie : étude randomisée, double aveugle, en cross-over.

Critère de jugement :

Evaluation par le patient de l'effet de l'inhalation sur la douleur sur une échelle de 0 à 3. (0 : aucune amélioration, 1 : faible amélioration, 2 : amélioration substantielle, 3 : amélioration complète)

Résultats :

Parmi les 19 patients, 11 ont reçu les 2 traitements pendant la période d'étude considérée. Six ont arrêté l'étude avant la fin ; 1 a reçu par erreur uniquement de l'oxygène et un autre uniquement de l'air.

Les résultats sont cependant issus de l'ensemble des patients lorsque des données étaient disponibles.

Parmi les 16 patients traités par oxygène, 9 ont eu des améliorations (soit substantielles, soit complètes) dans plus de 80% des crises d'AVF. Lors de l'inhalation d'air, 1 seul patient sur 14 a perçu une amélioration substantielle.

Le score moyen d'amélioration a été de $1,93 \pm 0,22$ sous oxygène vs. $0,77 \pm 0,23$ sous air.

Sur les 19 patients inclus, 5 ont accepté de poursuivre l'étude, choisissant l'oxygène comme traitement.

□ **Etude GALLAGHER (1996) :**

Objectifs :

Evaluer, en situation pratique, l'efficacité de l'oxygène et / ou d'analgésiques dans le traitement de l'algie vasculaire de la face.

Déterminer si l'efficacité du traitement est un indicateur de sa poursuite.

Les analgésiques utilisés ont été des dérivés barbituriques.

L'oxygène était administré au débit de 8 litres par minute pendant 10 à 15 minutes.

Résultats :

Soixante patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 51 ont accepté le traitement par oxygène et 48 le traitement par analgésiques.

Une amélioration significative a été observée chez 76% des patients (39/51) traités par oxygène et chez 21% (10/48) des patients traités par analgésiques⁵.

Pour la poursuite du traitement, seuls 31% des patients traités par oxygène (16/51) ont souhaité poursuivre ce traitement contre 65% pour les patients traités par analgésiques.

Conclusion : malgré un soulagement obtenu chez environ 75% des patients traités par oxygène, la poursuite du traitement n'a été observée que chez 31% d'entre eux.

⁵ soulagement non défini dans l'étude.

Selon l'analyse faite, la lourdeur de l'utilisation de l'oxygène comparativement à la facilité d'administration des analgésiques (malgré l'efficacité supérieure de l'oxygène), a été probablement un facteur limitant la poursuite du traitement.

3.2. Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été mentionné au cours des études présentées.

3.3. Conclusion

Les études d'efficacité présentées sont anciennes et de méthodologie ne répondant pas aux standards actuels (non comparative, absence de bras placebo, caractère non aveugle ...). Malgré leurs limites, ces divers résultats, apparaissent cependant concordants en termes de soulagement de la douleur après administration d'oxygène. La réponse au traitement, très probablement surestimée du fait de ces imperfections méthodologiques, varierait entre 70 et 80% en fonction des études.

En fait, l'efficacité de l'oxygénothérapie dans le traitement symptomatique de l'algie vasculaire de la face repose sur un usage établi par les praticiens depuis longtemps, avant même la mise sur le marché du sumatriptan.

La tolérance de l'oxygène a été peu détaillée dans les études mais aucun effet indésirable n'a été signalé.

Aucune étude comparative versus traitement de référence (sumatriptan) n'a été présentée. Dans les essais réalisés avec le sumatriptan (versus placebo notamment), de niveau de preuve supérieur à ceux présentés ici pour l'oxygène, 50% à 75% des patients étaient soulagés dans les 15 minutes suivants l'injection.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'algie vasculaire de la face est une affection invalidante caractérisée par la survenue périodique de crises durant de 15 à 180 minutes et associant douleur sévère, vasodilatation et signes neurovégétatifs (écoulement lacrymal, rhinorrhée, injection conjonctivale...). Cette affection touche habituellement l'homme entre 30 et 40 ans et altère de façon très marquée la qualité de vie des patients.

La fréquence des crises varie de une tous les 2 jours à 8 par jour. Deux formes sont définies⁶ :

- la forme épisodique (la plus fréquente : 90% des cas) : les crises surviennent par période de 7 jours à 1 an avec des intervalles sans crise d'au moins 1 mois. Le rythme des crises est très hétérogène d'un patient à l'autre, pouvant survenir après plusieurs années de rémission.

⁶ Critères IHS 2003.

- la forme chronique, plus rare : les crises surviennent alors pendant plus d'un an sans période de rémission ou avec une rémission d'une durée inférieure à 1 mois.

La physiopathologie de cette affection n'est pas totalement élucidée et les traitements sont symptomatiques.

En raison de sa bonne tolérance, l'index thérapeutique de l'oxygène médical est important. Le rapport efficacité / effets indésirables de l'oxygène médical dans cette indication est important.

Le sumatriptan par voie sous-cutanée constitue la seule alternative au traitement des crises d'AVF.

Le service médical rendu par l'oxygène médical dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de données comparatives, la Commission considère que l'oxygène médical n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au sumatriptan injectable.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Après avoir éliminé les facteurs déclenchant des crises (alcool notamment), le traitement des crises d'AVF repose sur l'utilisation du sumatriptan par voie sous-cutanée (les autres formes d'administration ne sont pas indiquées) ou sur l'inhalation d'oxygène médical par masque naso-buccal.

Il n'existe pas de recommandation sur l'administration préférentielle de l'un ou l'autre de ces traitements en première intention. Le choix est conditionné par les caractéristiques du patient (nombre de crises, pathologies sous-jacentes, traitement de fond) et du traitement (modalités d'administration, contre-indications, effets indésirables).

La facilité d'administration du sumatriptan en fait actuellement, en pratique, le traitement de première intention. Son usage est cependant limité par divers facteurs :

- l'existence d'une pathologie ischémique avérée ou potentielle, notamment chez les patients fumeurs, nombreux dans cette pathologie,
- un traitement de fond concomitant par méthysergide (interaction),
- la survenue d'effets indésirables sous sumatriptan,
- une fréquence des crises supérieure à 2 par jour.

En raison de sa bonne tolérance, l'oxygène peut également être utilisé en première intention. Son mode d'administration et le poids de l'appareillage associé sont, au regard des symptômes et de l'épidémiologie de la pathologie, des facteurs limitant son utilisation.

Dans les situations de contre-indications au sumatriptan, primaires ou secondaires, l'oxygénothérapie représente la seule alternative de traitement.

Les antalgiques, (paracétamol, AINS dérivés morphiniques) ou les autres traitements de la crise de migraine ne sont pas indiqués pour le traitement de l'AVF.

4.4. Population cible

L'estimation de la population cible des patients atteints d'AVF susceptibles de bénéficier d'un traitement par oxygène est rendue délicate par l'insuffisance des données épidémiologiques ainsi que par l'expression clinique hétérogène de la pathologie.

La fréquence des périodes de crises est en effet très variable, certains patients pouvant n'avoir qu'un seul épisode de crise durant leur vie ou des épisodes séparés de plusieurs années. Dans des enquêtes de suivi à long terme, 27% des patients n'avait eu qu'un seul épisode de crises. Cette variabilité peut engendrer une différence entre la population globale des patients ayant une AVF⁷ (patient ayant eu au moins 1 épisode de crises inclus dans la population prévalente) et la sous-population des patients qui seront traités lors d'une crise.

Les prévalences en population générale, retrouvées dans la littérature varient de 0,01% [Orphanet 2002] à 0,1% [EMC 2004], soit de 6 000 à 60 000 patients dans la population française. L'écart pourrait être lié au sous diagnostic de la pathologie, qualifié d'important par les experts.

Comme évoqué dans la stratégie thérapeutique, l'oxygène médical peut être utilisé en première intention.

L'oxygène médical sera particulièrement utile chez les patients insuffisamment soulagés par le sumatriptan ou dans les situations dans lesquelles le sumatriptan ne peut être utilisé, définies dans la stratégie thérapeutique. Le nombre de patients non-répondeurs ou insuffisamment répondeurs au sumatriptan, ayant des contre-indications primaires ou secondaires au sumatriptan, a été estimé à partir des résultats des essais cliniques, de données épidémiologiques sur les pathologies cardiovasculaires ischémiques et à partir d'avis d'experts. Ainsi, de 20 à 35 % des patients ayant une AVF seraient concernés par ces situations.

Aucune donnée sur le nombre de patients ayant plus de 2 crises par jour n'a été retrouvée (cependant une partie de ces patients pourrait être incluse dans la population des patients non répondeurs ou insuffisamment répondeur au sumatriptan).

Ainsi, au regard des données épidémiologiques retrouvées dans la littérature et des hypothèses faites :

- si une prévalence de 0,01% en population générale est retenue, le nombre de patients ayant une AVF serait de l'ordre de 6 000 patients dont 1 200 à 2 100 tireraient un bénéfice particulier du traitement par oxygène.

- si une prévalence de 0,1% en population générale est retenue, le nombre de patients ayant une AVF serait de l'ordre de 60 000 dont 12 000 à 21 000 tireraient un bénéfice particulier du traitement par oxygène.

⁷ Définie par la survenue d'au moins 5 crises répondant à certains critères (IHS 2003).

A titre d'information,
Compte tenu de la fréquence des épisodes de crises d'AVF, variable d'un patient à l'autre, l'estimation du nombre de patients traités à partir des ventes de sumatriptan peut être biaisée. Cependant, sur l'hypothèse d'un épisode annuel de 2 crises quotidiennes traitées par sumatriptan pendant 2 mois⁸, le nombre de patients traités par sumatriptan en 2002 serait de l'ordre de 2 000 patients.

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 des spécialités à base d'oxygène médical citées en annexe dans l'indication «Traitement des crises d'algie vasculaire de la face ».

4.5.1 Conditionnement

- Pour les collectivités, les divers conditionnements d'oxygène sont adaptés.
- En ambulatoire, l'oxygénothérapie est réalisée dans le cadre d'une prestation globale comprenant notamment la mise à disposition de l'oxygène (dont la prise en charge est réalisée sous forme forfaitaire, liée à la prestation associée).
Les conditionnements actuels d'oxygène médical gazeux sont peu adaptés au traitement en ambulatoire des crises d'AVF. La Commission souhaite qu'un conditionnement plus adapté à l'ambulatoire soit mis à disposition des patients et prend note qu'un tel conditionnement est en cours de développement.

⁸ IHS 2003 « cluster periods usually last between 2 weeks and 3 months » et en considérant un respect de l'AMM de l'IMIJECT (traitement maximal de 2 crises par jour).

ANNEXE : Liste des spécialités pour lesquelles l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers services public est sollicitée

CIP	Forme pharmaceutique	Dosage	Présentations
344 286-2	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille acier ou aluminium 1 L robinet en laiton
343 515-8	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille acier ou aluminium 2 L robinet en laiton
343 516-4	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille aluminium 2 L robinet en laiton à manodétendeur et à pression résiduelle
344 287-9	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille acier ou aluminium 2,5 L robinet en laiton
343 517-0	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille acier ou aluminium 3,5 L robinet en laiton à pression résiduelle
343 518-7	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille acier ou aluminium 5 L robinet en laiton
347 750-1	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille aluminium frettée 5 L robinet en laiton
343 519-3	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille aluminium frettée 5 L robinet en laiton à manodétendeur et à pression résiduelle
343 520-1	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille acier 5 L robinet en laiton à manodétendeur et à pression résiduelle
343 521-8	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille acier ou aluminium 15 L robinet en laiton
347 751-8	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille aluminium frettée 15 L robinet en laiton
343 522-4	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille aluminium frettée 15 L robinet en laiton à manodétendeur et à pression résiduelle
343 523-0	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille acier 20 L robinet en laiton
343 524-7	Gaz pour inhalation, en bouteille	QS 200 bar	Oxygène, en bouteille acier 50 L robinet en laiton
560 559-3	Gaz pour inhalation, en cadre 200 bar	QS 200 bar	Oxygène, en cadre de 9 bouteilles acier 50 L relié par des lyres munies de vannes en laiton avec raccord de sortie spécifique
560 560-1	Gaz pour inhalation, en cadre 150 bar	QS 150 bar	Oxygène, en cadre de 20 bouteilles acier 50 L relié par des lyres munies de vannes en laiton avec raccord de sortie spécifique

561 163-6	Gaz pour inhalation, en évaporateur mobile	QS	Oxygène liquide, en évaporateur mobile de 100 L
560 561-8	Gaz pour inhalation, en évaporateur mobile	QS	Oxygène liquide, en évaporateur mobile de 180 L
560 562-4	Gaz pour inhalation, en évaporateur mobile	QS	Oxygène liquide, en évaporateur mobile de 450 L
560 563-0	Gaz pour inhalation, en évaporateur mobile	QS	Oxygène liquide, en évaporateur mobile de 630 L
560 564-7	Gaz pour inhalation, en évaporateur fixe	QS	Oxygène liquide, en évaporateur fixe par fraction de 100 L