

**Haute Autorité de santé**  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 mai 2005

**PEDEA 5 mg/ml, solution injectable**  
**Boîte de 4 ampoules de 2 ml**

**Laboratoires ORPHAN EUROPE**

ibuprofène

Liste II

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux unités de soins intensifs en néonatalogie.

Date de l'AMM : 29 juillet 2004

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif :

ibuprofène

### 1.2. Originalité :

Forme pharmaceutique en solution injectable prête à l'emploi, adaptée pour le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines. Statut de médicament orphelin.

### 1.3. Indication :

Traitement du canal artériel persistant hémodynamiquement significatif chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines.

### 1.4. Posologie :

Ce médicament est strictement réservé à l'usage intraveineux.

Le traitement par Pedea doit impérativement être administré en unité de soins intensifs en néonatalogie, sous la responsabilité d'un néonatalogiste expérimenté.

Une cure correspond à trois doses de Pedea administrées par voie intraveineuse à 24 heures d'intervalle.

La dose d'ibuprofène est adaptée en fonction du poids corporel, de la manière suivante :

1<sup>ère</sup> injection : 10 mg/kg ; 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> injections : 5 mg/kg.

Si le canal artériel ne s'est pas fermé 48 heures après la dernière injection ou s'il s'ouvre à nouveau, une deuxième cure de 3 doses pourra être administrée, comme indiqué ci-dessus.

Si l'état du nouveau-né reste inchangé après la deuxième série de trois doses, le traitement chirurgical de la persistance du canal artériel peut être envisagé.

Mode d'administration :

Pedea sera administré en perfusion courte de 15 minutes, de préférence non dilué.

Le cas échéant, le volume d'injection sera ajusté en utilisant soit un soluté injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) soit un soluté injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). Tout produit inutilisé devra être éliminé.

Le volume total de solution injecté devra tenir compte du volume total de liquide administré par jour.

En cas d'anurie ou d'oligurie significative après la première ou la deuxième dose, attendre le retour à la normale du volume urinaire avant d'administrer la dose suivante.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2004 :

C : Système cardiovasculaire  
01 : Médicaments en cardiologie  
E : Autres médicaments en cardiologie  
B : Autres médicaments en cardiologie  
16 : Ibuprofène

**2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :** l'indométacine (INDOCIN), a été utilisée pendant une quinzaine d'années dans le cadre d'ATU nominatives. Il n'est plus disponible depuis l'AMM de PEDEA.

**2.3. Médicaments à même visée thérapeutique :** aucun autre médicament n'est utilisé ; la ligature chirurgicale est une alternative thérapeutique.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

L'analyse de l'efficacité et de la tolérance de PEDEA repose principalement sur une étude de recherche de dose, une étude versus placebo et sur une méta-analyse de 6 études ayant comparé l'ibuprofène à l'indométacine.

1. Dans une étude dose-réponse menée chez 40 nouveau-nés prématurés avec PEDEA à un schéma posologique de 10 mg/kg la première injection, 5 mg/kg la deuxième et la troisième, le taux de fermeture du canal artériel a été de 75% (6/8) chez les nouveau-nés d'âge gestationnel compris entre 27 et 29 semaines et de 33% (2/6) chez les nouveau-nés d'âge gestationnel compris entre 24 et 26 semaines (Cf. RCP).

2. Une méta-analyse a inclus 6 études randomisées ayant comparé l'efficacité de l'ibuprofène administré à titre curatif, à celle de l'indométacine, sur le taux de fermeture du canal artériel chez des nouveau-nés prématurés. L'ensemble des études a utilisé des posologies d'ibuprofène de 10 mg/kg la première injection, 5 mg/kg la deuxième et la troisième et des posologies d'indométacine de 0,2-0,1-0,25 mg/kg.

Dans ces études, le taux de fermeture du canal artériel a été de 75% (168/223) dans le groupe ibuprofène et de 73% (150/206) dans le groupe indométacine. Le taux de ligature chirurgicale a été de 11,7% (26/223) dans le groupe ibuprofène et de 11,7% (24/206) dans le groupe indométacine. La mortalité à 30 jours a été évaluée dans 3 des 6 études ; elle a été de 10,1% (19/188) dans le groupe ibuprofène et de 9,1% (16/175) dans le groupe indométacine.

Selon l'EMA, cette analyse permet de conclure que l'ibuprofène et l'indométacine ont une action équivalente sur la fermeture du canal artériel, la nécessité de recours à une ligature chirurgicale et la mortalité périnatale.

3. Une étude randomisée, en double aveugle, a eu comme objectif de comparer la proportion d'enfants nécessitant une ligature chirurgicale du canal artériel après administration intraveineuse prophylactique ou curative d'ibuprofène, par rapport au placebo (Cf. EMA).

- Critères d'inclusion : nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 28 semaines, nés depuis moins de 6 heures au moment de l'inclusion.
- La randomisation a été faite entre un groupe ayant reçu PEDEA à titre prophylactique (10-5-5 mg/kg) et un groupe placebo. Les nouveaux-nés du groupe placebo chez qui l'échographie identifiait la persistance du canal artériel hémodynamiquement significatif recevaient PEDEA à titre curatif.

- L'analyse principale a porté sur la comparaison entre 65 nouveau-nés ayant reçu de l'ibuprofène à titre prophylactique et 66 nouveau-nés ayant reçu un placebo. Parmi eux, une PCA a été identifiée au moins une fois. Dans chaque groupe, 47 nouveau-nés ont atteint un âge gestationnel de 36 semaines. Aucun enfant du groupe prophylaxie par ibuprofène (0/47) n'a nécessité d'intervention chirurgicale contre cinq (5/47) dans le groupe placebo.
- L'analyse secondaire a porté sur 25 nouveau-nés du groupe placebo ayant reçu par la suite de l'ibuprofène à titre curatif à cause de l'identification à l'échographie d'un canal artériel persistant. Dans ce groupe, la fermeture du canal artériel s'est produite chez 12 nouveau-nés (48%) ; 9 (36%) ont reçu une administration additionnelle d'indométacine et 6 (24%) ont dû subir une ligature chirurgicale.

Selon le RCP, chez les nouveau-nés de moins de 27 semaines d'âge gestationnel, le taux de fermeture du canal artériel s'est avéré faible à la posologie recommandée.

### **3.2. Effets indésirables**

Les données sont issues à la fois de la littérature sur l'ibuprofène et des essais cliniques conduits avec PEDEA. Il est difficile d'établir la causalité des effets indésirables rapportés chez le nouveau-né prématuré, car ils peuvent être liés aussi bien aux conséquences hémodynamiques du canal artériel persistant qu'aux effets directs de l'ibuprofène.

Les effets indésirables très fréquents (> 1/10) ont été : la thrombocytopénie et la neutropénie, la dysplasie bronchopulmonaire, l'élévation de la créatininémie et la baisse de la natrémie.

Selon le RCP, l'utilisation de Pedea à titre prophylactique chez des nouveau-nés de moins de 28 semaines d'âge gestationnel au cours des trois premiers jours de vie (début d'administration dans les 6 heures suivant la naissance) a été associée à une augmentation des effets indésirables pulmonaires et rénaux ; c'est pourquoi Pedea ne doit pas être utilisé à titre prophylactique. Des cas d'hypoxémie sévère avec hypertension pulmonaire, survenant dans l'heure suivant la première injection, ont notamment été rapportés chez trois nouveau-nés avec un retour à la normale dans les 30 minutes suivant l'inhalation d'oxyde nitrique.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

La persistance du canal artériel hémodynamiquement significatif chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines est une affection grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important

Cette spécialité est un médicament à visée curative.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Aucune autre spécialité n'a l'AMM dans cette indication.

Intérêt en termes de santé publique :

Bien qu'il s'agisse d'une anomalie rare, le poids de santé publique représenté par la persistance du canal artériel hémodynamiquement significatif est modéré compte tenu des conséquences graves de cette anomalie du nouveau-né.

Il existe un besoin thérapeutique d'un traitement moins invasif que la chirurgie.

Ce besoin était couvert jusque là par une ATU de cohorte. L'ATU disparaissant avec l'AMM de PEDEA, celui-ci devrait permettre de continuer à répondre, partiellement, à ce besoin important en termes de santé publique.

Un impact sur la morbi-mortalité est attendu mais non démontré.

En évitant le recours à la chirurgie, PEDEA a, par ailleurs, un impact favorable sur le système de santé.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité PEDEA. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Le traitement de la persistance du canal artériel consiste en sa fermeture par des moyens médicamenteux (inhibiteurs de la cyclo-oxygénase) ou chirurgicaux (ligature).

L'indométacine et l'ibuprofène ont été les deux médicaments utilisés jusqu'à récemment dans cette indication dans le cadre d'ATU nominatives. L'ibuprofène (PEDEA) est actuellement le seul médicament qui a l'AMM dans cette indication. Dans les études disponibles, l'utilisation de PEDEA a permis d'obtenir une fermeture du canal artériel chez environ 75% des nouveau-nés d'âge gestationnel compris entre 27 et 29 semaines traités.

Le traitement chirurgical consiste le plus souvent en la ligature du canal artériel. Cette intervention suppose une thoracotomie, délicate à réaliser chez des enfants souvent de très faible poids de naissance. Actuellement, cette intervention est toujours réservée aux cas d'échec du traitement médical, lorsque l'état de l'enfant fait apparaître comme indispensable la fermeture du canal artériel.

En prenant en compte ces éléments, la Commission de la Transparence considère que PEDEA apporte une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans cette indication.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Durant la vie intra-utérine, le canal artériel permet au sang du ventricule droit de passer dans l'aorte. A la naissance, les poumons deviennent fonctionnels. Le canal artériel se ferme habituellement dans les heures, jours ou quelques semaines après la naissance.

Le traitement de la persistance du canal artériel consiste en sa fermeture par des moyens médicamenteux (inhibiteurs de la cyclo-oxygénase), chirurgicaux (ligature) ou parfois par cathétérisme. L'ibuprofène (PEDEA) est le seul médicament qui a l'AMM dans cette indication. Le traitement chirurgical consiste le plus souvent en la ligature du canal artériel. Actuellement, cette intervention est toujours réservée aux cas d'échec du traitement médical, lorsque l'état de l'enfant fait apparaître comme indispensable la fermeture du canal artériel.

L'utilisation de PEDEA est réservée aux unités de soins intensifs en néonatalogie.

L'utilisation de Pedea à titre prophylactique chez des nouveau-nés de moins de 28 semaines d'âge gestationnel au cours des trois premiers jours de vie (début d'administration dans les 6 heures suivant la naissance), a été associée à une augmentation des effets indésirables pulmonaires et rénaux ; c'est pourquoi Pedea ne doit pas être utilisé à titre prophylactique (Cf. RCP)

#### **4.4. Population cible**

La population cible de PEDEA peut être estimée à partir des données suivantes :

- chaque année, environ 11 000 enfants naissent prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines (DREES, 2000).
- parmi eux, environ 20% à 35% (EMEA, 2000 ; Keady, 2005) présenteraient un canal artériel persistant.

Sur ces bases, la population cible pouvant bénéficier d'un traitement par PEDEA serait de 2 200 à 3 800 nouveau-nés chaque année.

N.B. Depuis plusieurs années, l'ibuprofène et l'indométacine ont fait l'objet de l'octroi d'ATU nominatives dans cette indication. Selon l'AFSSAPS, 1 410 ATU ont été accordés en 2002 (960 pour l'indométacine, 450 pour l'ibuprofène) et 2 020 en 2003 (1 070 pour l'indométacine, 950 pour l'ibuprofène)

#### **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.