

AVIS DE LA COMMISSION

4 septembre 2002

KINOX 225 ppm mole/mole, gaz pour inhalation,
KINOX 450 ppm mole/mole, gaz pour inhalation
Bouteille de 5 et 20 litres en acier munie d'un robinet en acier inoxydable avec
raccord de sortie spécifique

Laboratoires AIR LIQUIDE SANTE France

Monoxyde d'azote

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM (nationale) : 25 janvier 2002

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Monoxyde d'azote

1.2. Indications

- en association à la ventilation assistée et au traitement conventionnel en traitement des nouveaux-nés d'âge gestationnel ≥ 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou électrocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire, dans le but d'améliorer l'oxygénation et d'éviter le recours à l'oxygénation par circulation extracorporelle
- en traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoires dans le cadre de la chirurgie cardio-thoracique (cardiopathies congénitales, transplantation cardiaque et pulmonaire, chirurgie valvulaire et coronarienne)
- en test de réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire.

1.3. Posologie

La posologie est déterminée par l'état clinique du patient. Le principe de la plus faible dose efficace doit rester la règle afin de limiter les effets toxiques liés à l'administration du monoxyde d'azote. La dose maximale recommandée est de 20 ppm. (cf RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002)

Le principe actif peut être rattaché à:

R	:	Système respiratoire
07	:	Autres médicaments de l'appareil respiratoire
A	:	Autres médicaments de l'appareil respiratoire
X	:	Autres médicaments du système respiratoire

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

(monoxyde d'azote) INOmax 400ppm mole/mole, gaz pour inhalation (Collectivités, JO du 30/01/2002)

Une AMM pour cette spécialité a été octroyée dans l'indication :

« en association à la ventilation assistée et au traitement conventionnel en traitement des nouveaux-nés d'âge gestationnel ≥ 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou électrocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire, dans le but d'améliorer l'oxygénation et d'éviter le recours à l'oxygénation par circulation extracorporelle ».

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans l'indication du traitement de l'hypoxémie sévère du nourrisson et du nouveau-né, des études prospectives randomisées ont démontré l'apport de cette spécialité par rapport à la stratégie de référence en diminuant le recours à l'oxygénation extra-corporelle mais sans différence en termes de comorbidité ou de mortalité.

Dans le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie cardio-thoracique de l'adulte, les données sont bibliographiques. Aucune étude randomisée n'est présentée.

L'indication du monoxyde d'azote dans le test de réversibilité est fondée sur un usage établi du produit. Aucune étude n'est présentée.

Données issues de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation octroyée en 1996

Par an, environ 5 000 patients ont été traités par KINOX dont adultes 71%, enfants (7 jours à 15 ans) 11% et nouveaux nés (0-6 jours) 18%.

Répartition des prescriptions de la spécialité par indication:

- syndrome de détresse respiratoire aigue de l'enfant et de l'adulte (indication non retenue par l'AMM) : 33%
- hypoxémie réfractaire du nouveau-né : 34%
- hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire : 32%
- test de réversibilité : 1%

L'incidence des effets indésirables rapportés pendant la période d'ATU est très faible et n'a pas modifiée le profil de tolérance connu du monoxyde d'azote.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les situations de détresse respiratoire sévère avec hypertension artérielle pulmonaire engagent le pronostic vital.

L'utilisation du monoxyde d'azote est un traitement de recours symptomatique.

Chez l'adulte, les alternatives médicamenteuses sont peu nombreuses et sont à l'origine d'effets vasodilatateurs systémiques.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, les techniques d'oxygénation extracorporelle sont lourdes et d'accès limité en France.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Le niveau de service médical rendu par KINOX (monoxyde d'azote) est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'indication du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire réfractaire chez le nouveau-né et le nourrisson, KINOX partage l'amélioration du service médical rendu majeure de INOmax (niveau I).

Dans les indications du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire et du test de réversibilité, KINOX apporte une Amélioration du Service médical rendu majeure par rapport à la prise en charge thérapeutique conventionnelle des patients.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 HTAP réfractaire du nouveau-né et du nourrisson :

KINOX doit être envisagé uniquement après optimisation de l'assistance respiratoire et persistance d'une hypertension artérielle pulmonaire.

Une surveillance des concentrations de méthémoglobine et de dioxyde d'azote (NO₂) doit être effectuée lors du traitement. Le taux de méthémoglobine ne devra pas dépasser 2,5% et la concentration en NO₂, 0,5ppm.

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

La population cible de KINOX est difficile à estimer et repose sur des avis d'experts qui estiment qu'environ 3% à 5% des 7000 nouveau-nés accueillis, chaque année, dans les unités de réanimation néonatale présentent, en dehors de toute cardiopathie congénitale, une hypoxémie réfractaire.

La population cible serait dans cette indication de l'ordre de 210 à 350 nouveau-nés/an en France.

4.3.2 Utilisation en périopératoire (chirurgie cardio-thoracique) , l'utilisation du monoxyde d'azote est particulièrement adapté au traitement des patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire avec insuffisance ventriculaire droite post-opératoire.

4.3.3 Test de réversibilité :

Dans le bilan exploratoire d'une hypertension artérielle pulmonaire primitive, l'utilisation du NO permet, avec une bonne tolérance, de guider les choix thérapeutiques en mettant en évidence une vaso-réactivité chez les répondeurs potentiels à l'utilisation de vasodilatateurs.

4.4. 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.