

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

16 mars 2005

KINOX 225 ppm mole/mole, gaz pour inhalation en bouteille
Bouteille de 5L en acier ou en aluminium : CIP 565 100-9
Bouteille de 20L en acier ou en aluminium : CIP 565 101-5

KINOX 450 ppm mole/mole, gaz pour inhalation en bouteille
Bouteille de 5L en acier ou en aluminium : CIP 565 102-1
Bouteille de 20L en acier ou en aluminium : CIP 565 103-8

Laboratoires AIR LIQUIDE SANTE FRANCE

Monoxyde d'azote

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM (nationale) : 30 juillet 2004

Motif de la demande : Inscription aux Collectivités avec un nouveau libellé d'indication

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Monoxyde d'azote

1.2. Indication

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

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.

Utilisation en réanimation néonatale :

La prescription de monoxyde d'azote en néonatalogie doit être supervisée par un médecin ayant l'expérience des soins intensifs chez les nouveau-nés.

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).

La dose initiale recommandée de Kinox est de 20 ppm. Cette dose sera diminuée par paliers successifs pour atteindre 5 ppm dès que possible dans les 4 à 24 heures suivant le début du traitement si l'oxygénation artérielle reste satisfaisante. La dose sera maintenue à 5 ppm jusqu'à ce que la FiO_2 (fraction d'oxygène dans l'air inspiré) nécessaire pour assurer une oxygénation artérielle satisfaisante soit inférieure à 0,60.

La durée du traitement dans cette situation est variable, mais dans la plupart des cas elle n'excède pas quatre jours. Une épreuve de sevrage doit être envisagée dès qu'elle paraît raisonnable. Si le sevrage est impossible après 4 jours de traitement des investigations complémentaires à la recherche d'une pathologie intercurrente devront être envisagées.

Sevrage : l'administration de Kinox ne doit pas être interrompue brutalement en raison du risque d'effet rebond (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Chez le nouveau-né, la dose sera diminuée progressivement de 1 ppm par intervalle de 30 minutes à une heure. Lorsqu'une oxygénation satisfaisante peut être maintenue avec la faible dose de 1 ppm, la FiO_2 sera augmentée de 10 %, et l'administration du monoxyde d'azote pourra être interrompue. Si l'oxygénation artérielle se dégrade de plus de 20 %, le monoxyde d'azote sera alors ré-administré à la dose de 5 ppm et une nouvelle tentative de sevrage ne sera ré-envisagée qu'après 12 à 24 heures.

Mode d'administration

Le monoxyde d'azote est administré par ventilation après dilution dans un mélange air/oxygène. L'administration intra-trachéale directe doit être proscrite du fait du risque de lésions locales au contact de la muqueuse.

Le système d'administration du monoxyde d'azote doit permettre l'inhalation d'une concentration stable de monoxyde d'azote, quel que soit le respirateur utilisé. De plus, il

convient de s'assurer d'un temps de contact minimum entre le monoxyde d'azote et l'oxygène dans le circuit inspiratoire afin de limiter le risque de formation de dérivés d'oxydation toxiques dans le gaz inspiré (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Avec les ventilateurs à débit continu (conventionnels ou à haute fréquence oscillatoire) qui sont préconisés en néonatalogie, Kinox pourra être administré avec un débit continu au niveau de la branche inspiratoire ou sur la pièce en Y, et dans tous les cas le plus près possible du patient et en aval de l'humidificateur. Le débit continu du ventilateur devra être supérieur ou égal à 10 litres/minutes pour limiter la formation de dérivés toxiques.

Avec les ventilateurs à débit discontinu, le système d'administration du NO devra prévoir la survenue des pics de concentration du monoxyde d'azote. L'administration séquentielle synchronisée à la phase inspiratoire est recommandée afin d'éviter les pics de concentrations de monoxyde d'azote et un effet bolus induit par l'administration continue de monoxyde d'azote.

Contrôle du traitement et limite d'exposition du personnel soignant : cf : RCP

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (1^{er} janvier 2004)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

INOMAX 400 ppm, gaz pour inhalation en bouteille de 10L (collectivités, JO du 30 janvier 2002)

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas de médicament d'une autre classe à même visée thérapeutique

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 Rappel des conclusions des études antérieures examinées en 2002

Au vu des données disponibles à cette date, la Commission avait conclu que ces études prospectives randomisées avaient démontré, dans l'indication du traitement de l'hypoxémie sévère du nourrisson et du nouveau-né, que l'apport du KINOX par rapport à la stratégie de référence diminuait le recours à l'oxygénation extra-corporelle, sans toutefois noter de différence en termes de comorbidité ou de mortalité.

3.1.2 Etude « franco-belge »

Objectifs : Démontrer que l'utilisation précoce du NO inhalé à de faibles posologies améliore l'oxygénation sanguine et permet de raccourcir les durées de ventilation mécanique, d'oxygénation et d'hospitalisation.

Méthodologie : Essai randomisé testant l'inhalation de 10 ppm de NO en plus du traitement conventionnel contre le traitement conventionnel seul chez des nouveaux-nés de moins de 7 jours de vie.

Critères d'inclusion : Chaque groupe était stratifié en fonction de l'âge gestationnel (âge gestationnel $\geq$ 33 semaines : N = 107 ; âge gestationnel < 33 semaines : N = 85), du type de ventilation préalable (ventilation mécanique ou à haute fréquence) et de la pathologie sous jacente.

L'indication de l'AMM se rapportant aux nouveaux-nés $\geq$ 33 semaines, seuls les résultats correspondant à ce sous-groupe ont été évoqués ici. Ces nouveaux-nés de plus de 33 semaines présentaient un index d'oxygénation entre 15 et 40, en dépit d'une optimisation du recrutement alvéolaire par utilisation ou non de surfactant ou de ventilation haute fréquence.

Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était la diminution de l'index d'oxygénation (IO) à 2 heures. Les critères de jugement secondaires étaient : le nombre de jours de ventilation mécanique, d'oxygénothérapie et d'hospitalisation, l'utilisation secondaire de β 2-mimétiques ou de stéroïdes pour traiter une pathologie respiratoire chronique ; le nombre de décès.

Résultats sur le critère principal amélioration de l'index d'oxygénation à 2 heures dans le sous-groupe $\geq$ 33 semaines(n=107) :

	Traitement conventionnel (n=52)	NO inhalé (n=55)*	significativité
Index d'oxygénation à T0 (médiane)	21,7 (11,6)	25,9 (12,0)	0,07
Index d'oxygénation à 2 heures (médiane)	19,4 (11,0)	15,8 (12,1)	0,04
Différence index T0-2h	-2,7 (15,1)	-7,8 (7,5)	0,03

* deux nouveaux-nés n'ont pas reçu de NO

La durée de ventilation mécanique a été significativement plus courte dans le groupe recevant du NO (6 jours versus 7, $p \leq 0,05$). De même, la durée de séjour en réanimation a été significativement plus courte dans le groupe recevant du NO (9 jours versus 12 jours ; $p \leq 0,02$).

Les traitements par $\beta 2$ -mimétiques et par stéroïdes pour bronchopneumopathie chronique séquellaire de la ventilation ont été moins nombreux dans le groupe traité par NO que dans le groupe de nouveaux-nés ayant reçu le traitement conventionnel seul (respectivement 2% versus 12% et 9% versus 25%).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le groupe recevant du NO et celui recevant le traitement conventionnel en ce qui concerne les complications neurologiques et le nombre de décès.

Les résultats de cette étude montrent que le NO inhalé améliore l'oxygénation sanguine et permet d'éviter le recours à l'oxygénation par circulation extracorporelle.

3.2. Tolérance

Dans l'étude franco-belge, 95 enfants (dont 55 d'âge gestationnel ≥ 33 semaines) ont été traités par NO inhalé. Différents événements indésirables sont survenus, mais aucun n'a été attribué au NO. Il n'existe aucune différence significative pour l'incidence des événements indésirables entre le groupe témoin et le groupe NO.

Les autres données de tolérance sont issues essentiellement de l'analyse de suivi de cohorte qui a concerné 4400 nouveaux-nés.

Chez ces nouveau-nés, seuls 2 effets indésirables attribuables au KINOX ont été notifiés. Il s'agit d'un cas d'hémorragie cérébrale et pulmonaire et d'un cas de méthémoglobinémie avec état de choc, lié à un surdosage en NO (100 ppm) d'évolution favorable.

2 autres cas de méthémoglobinémie ont été rapportés, d'évolution favorable également.

Aucun des décès observés n'a été imputé au KINOX.

Aucune donnée susceptible de modifier le profil de tolérance déjà connu n'a été observée dans le PSUR ni dans la littérature.

3.3. Conclusion

Chez les nouveau-nés atteints de détresse respiratoire hypoxémiante, les études prospectives randomisées ont montré que le NO inhalé entraînait une amélioration de l'index d'oxygénation par rapport au traitement conventionnel. Il n'a pas été montré de diminution de la morbidité ni de la mortalité par rapport au traitement conventionnel.

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 nouveaux-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 de KINOX est important

En termes de santé publique, le fardeau induit par les détresses respiratoires hypoxémiantes associées à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né de plus de 34 semaines est faible. En effet, même s'il s'agit de pathologies graves engageant le pronostic vital immédiat, leur prévalence est faible.

Il existe un besoin thérapeutique non totalement couvert par le traitement conventionnel dans la mesure où, pour ces nouveaux-nés, il existe un risque de devoir recourir à l'oxygénation par circulation extracorporelle. En améliorant l'index d'oxygénation par rapport au traitement conventionnel, le monoxyde d'azote NO devrait permettre de diminuer le recours à l'oxygénation par circulation extracorporelle et de répondre au moins en partie à ce besoin.

Toutefois, les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence d'un impact en termes de morbi-mortalité pour la spécialité KINOX.

La transposabilité est douteuse en raison notamment d'un risque de prescription en dehors de l'indication, dont les conséquences en termes de santé publique sont mal évaluées.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des thérapeutiques existantes, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité KINOX. Cet intérêt est faible.

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 persistante chez le nouveau-né et le nourrisson, KINOX partage l'amélioration du service médical rendu majeure de INOmax (niveau I).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire 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. La méthémoglobinémie ne devra pas dépasser 2,5% et la concentration en NO₂, 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).

4.4. Population cible

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 une détresse respiratoire hypoxémiante.

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

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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