

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 mai 2014

NOXAP 200 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé

Bouteille de 2 L (CIP : 34009 583 437 1 1)
Bouteille de 5 L (CIP : 34009 577 593 5 3)
Bouteille de 10 L (CIP : 34009 577 594 1 4)
Bouteille de 20 L (CIP : 34009 577 595 8 2)
Bouteille de 40 L (CIP : 34009 577 596 4 3)

NOXAP 800 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé

Bouteille de 2 L (CIP : 34009 583 438 8 9)
Bouteille de 5 L (CIP : 34009 577 589 8 1)
Bouteille de 10 L (CIP : 34009 577 590 6 3)
Bouteille de 20 L (CIP : 34009 577 591 2 4)
Bouteille de 40 L (CIP : 34009 577 592 9 2)

Laboratoire AIR PRODUCTS MEDICAL

DCI	Monoxyde d'azote
Code ATC (2013)	R07AX01 (monoxyde d'azote)
Motif de l'examen	Extension d'indication Inscription (conditionnement en bouteille de 2 L)
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri- et postopératoire dans le cadre de la chirurgie cardiaque chez l'adulte, les enfants et les nouveau-nés dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure européenne décentralisée)	AMM initiale du 28 juin 2010 dans le traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel $\geq$ 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiant associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire : Rectificatif AMM du 02/02/2013 : extension d'indication au traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri et postopératoires dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Rectificatif d'AMM (non encore disponible) : suppression de l'indication initiale.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier

Classification ATC	2004 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
--------------------	--

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de NOXAP (monoxyde d'azote) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans une nouvelle indication : NOXAP a désormais l'AMM chez l'adulte et chez l'enfant, en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés, pour traiter les poussées d'hypertension artérielle pulmonaire survenant au cours ou après une chirurgie cardiaque.

NOXAP (monoxyde d'azote) avait initialement obtenu son AMM dans l'indication du traitement des nouveaux-nés d'âge gestationnel $>$ 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiant associée à des signes cliniques ou électrocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire (SMR important, ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de monoxyde d'azote, Avis du 20 octobre 2010). **Cependant, le laboratoire Air Products Medical a demandé à l'ANSM de supprimer la mention de cette indication dans le RCP français. Cette demande fait suite à une décision de justice rendue dans le cadre d'un contentieux relatif au droit des brevets ; elle ne s'applique que dans certains pays, dont la France.**

L'ampliation d'AMM de NOXAP intégrant la suppression des mentions relatives à cette indication n'est pas encore disponible à cette date.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri- et postopératoire dans le cadre de la chirurgie cardiaque chez l'adulte, les enfants et les nouveau-nés dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation. »

04 POSOLOGIE

« Dans le traitement de l'hypertension pulmonaire dans le cadre de la chirurgie cardiaque, la prescription de monoxyde d'azote doit être supervisée par un médecin expérimenté en anesthésie et soins intensifs cardiothoraciques. L'utilisation devra être réservée aux services de réanimation et de soins intensifs cardiothoraciques dans lesquels une formation adaptée du personnel soignant pour l'utilisation d'un système d'administration de monoxyde d'azote est assurée. Noxap doit être administré uniquement sur prescription d'un anesthésiste ou d'un médecin spécialisé en soins intensifs.

Le traitement par monoxyde d'azote ne doit être envisagé qu'après optimisation de l'assistance respiratoire. Lors des études cliniques, le monoxyde d'azote inhalé a été administré en association au traitement conventionnel péri-opératoire comprenant des médicaments inotropes et vasoactifs. Le traitement doit être administré sous control hémodynamique et surveillance de l'oxygénation. La dose sera adaptée en fonction de l'état clinique du patient (sévérité de l'hypertension artérielle pulmonaire) et de son âge (nouveau-né, enfant ou adulte). La dose d'initiation recommandée est de 20 ppm. La dose sera ajustée progressivement à la dose minimale efficace. Dans des cas exceptionnels, il peut être nécessaire d'augmenter la dose au-delà de 20 ppm sans dépasser 40 ppm. Le monoxyde d'azote inhalé exerce un effet rapide, une réduction de la pression artérielle pulmonaire et une amélioration de l'oxygénation s'observent dans un délai de 5 à 20 minutes. La dose peut être augmentée en cas de réponse insuffisante après un délai minimum de 10 minutes. S'il n'est pas observé d'effet sur les paramètres hémodynamiques et sur l'oxygénation après 30 minutes d'administration, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement.

Le traitement peut être initié à tout moment au cours de la période péri-opératoire si nécessaire pour améliorer l'hémodynamique pulmonaire et l'oxygénation. Lors des études cliniques, le traitement était souvent débuté au moment de l'interruption de la circulation extracorporelle. La durée de traitement la plus fréquente était de 24 à 48 heures, mais des traitements ont été administrés sur des périodes péri-opératoires allant jusqu'à 7 jours.

L'administration de NO en inhalation peut entraîner la formation de NO₂ à des concentrations toxiques. Par conséquent, il est nécessaire de contrôler en permanence la concentration en NO₂ dans le mélange gazeux inhalé.

La durée du traitement par NOXAP est fonction de la pathologie en cause et de la réponse du patient à l'inhalation de NO. Le sevrage du traitement doit être régulièrement tenté jusqu'à stabilisation de l'hémodynamique pulmonaire.

Sevrage

Les tentatives de sevrage du traitement par NOXAP doivent débuter dès que l'hémodynamique est stabilisée et de façon conjointe avec celui de l'assistance ventilatoire et des traitements inotropes. Le traitement par monoxyde d'azote inhalé doit être interrompu de façon progressive et par pallier. L'administration sera diminuée graduellement jusqu'à 1 ppm qui sera maintenue pendant 30 minutes sous étroite surveillance de la pression systémique et de la pression centrale avant son interruption. Le sevrage doit être tenté au moins toutes les 12 heures lorsque l'état clinique du patient est stable à une faible dose de NOXAP. Un sevrage trop rapide du traitement par monoxyde d'azote inhalé entraîne un risque d'effet rebond se traduisant par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire conduisant à une déstabilisation de l'état hémodynamique.

Mode d'administration : Cf. RCP. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En chirurgie cardiaque, la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) complique la prise en charge du patient et est un marqueur de mauvais pronostic en termes de morbi-mortalité. Un contrôle rapide et efficace de la pression artérielle pulmonaire permet de réduire la charge de travail sur le ventricule droit. La diminution de la résistance vasculaire pulmonaire contribue aussi à améliorer la récupération post-opératoire.

Les mesures habituelles pour réduire le risque d'augmentation aiguë de la pression artérielle pulmonaire en péri opératoire comprennent le maintien d'une oxygénation suffisante, la ventilation et la réduction du stress.

La prévention de l'hypoxémie, l'hypercapnie et d'une acidose et la non utilisation des médicaments pouvant augmenter la pression artérielle pulmonaire doivent aussi être mises en œuvre.

Chez les sujets ayant des résistances vasculaires élevées avec élévation des pressions artérielles pulmonaires, le NO entraîne une vasodilatation pulmonaire avec correction de l'HTAP. Sur la base de cet effet pharmacologique, l'utilisation du NO inhalé (iNO) a d'abord été développée dans le traitement de la détresse respiratoire hypoxémiante associée à une hypertension pulmonaire du nouveau-né. Deux spécialités à base de monoxyde d'azote, INOMAX et KINOX (monoxyde d'azote inhalé) ont obtenu une AMM également pour le traitement des poussées d'HTAP en chirurgie cardiaque.

Des vasodilatateurs sont aussi utilisés hors AMM comme la nitroglycérine ou le nitroprussiate IV, mais ils peuvent modifier aussi les pressions systémiques. Un traitement par médicament à effet inotrope, comme la milrinone, peut contribuer à améliorer la performance ventriculaire droite et favoriser ainsi le débit sanguin pulmonaire. Mais les effets sur la circulation systémique, fréquents, peuvent compromettre la perfusion des organes et la distribution d'oxygène.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	CPT*	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
INOMAX 400** (monoxyde d'azote) Linde Healthcare	indiqué en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés pour le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri- et postopératoire dans le cadre de chirurgie cardiaque chez l'adulte et les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans, dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire. »	Oui	29/05/2013	Important	ASMR IV (mineure)
KINOX 225** KINOX 450** (monoxyde d'azote) Air Liquide Santé	pour le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri et postopératoires dans le cadre de la chirurgie cardiaque, chez l'adulte et les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans, dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire.	Oui	04/12/2013	Important	ASMR IV (mineure, comme INOMAX)

*classe pharmaco-thérapeutique

** le dosage en monoxyde d'azote est exprimé en ppm mole/mole.

NB. La prise en charge actuelle fait appel, en dehors des mesures de réanimation cardiaque, à des médicaments utilisés hors AMM pour traiter les poussées d'HTAP en chirurgie cardiaque du

fait de leur action vasodilatatrice sur les vaisseaux pulmonaires (cf. chapitre place dans la stratégie thérapeutique). Ce sont essentiellement la nitroglycérine, le nitroprussiate de sodium (NITRIATE), le sildénafil et des prostaglandines (époprosténol (FLOLAN inj), iloprost (VENTAVIS inhalé)).

06.2 Autres technologies de santé

Mesures de réanimation cardiaque : hyperventilation, oxygénation, alcalinisation.

► Conclusion

INOMAX et KINOX (monoxyde d'azote) sont les comparateurs pertinents dans cette indication.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude n'a été présentée par le laboratoire pour NOXAP, chez l'adulte et chez l'enfant, dans cette indication.

L'évaluation de NOXAP comme vasodilatateur en chirurgie cardiaque repose sur des données bibliographiques. Seules celles où le monoxyde d'azote a été évalué en chirurgie cardiaque et à la posologie préconisée par l'AMM seront prises en compte. Dans ces études, les critères d'évaluation comportaient entre autres des mesures hémodynamiques permettant de chiffrer l'importance de l'HTAP (élévation de la pression veineuse centrale et de la pression artérielle pulmonaire systolique, diastolique et moyenne), de la vasoconstriction des vaisseaux pulmonaires (augmentation résistances vasculaires pulmonaires), du retentissement de cette HTAP sur la fonction cardiaque (diminution du débit ou index cardiaque) et de l'oxygénation systémique (diminution de la saturation veineuse en oxygène).

07.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas présenté de donnée nouvelle par rapport à celle déjà examinée par la Commission lors des demandes d'inscription des spécialités INOMAX¹ et KINOX² dans cette indication.

Les données disponibles pour NOXAP (KINOX et INOMAX), chez l'adulte et chez l'enfant, suggèrent que le iNO a une efficacité similaire à celle d'autres vasodilatateurs utilisés hors AMM (nitroprussiate injectable, époprosténol, iloprost inhalée, sildenafil injectable) pour diminuer la pression artérielle pulmonaire et les résistances vasculaires pulmonaires et ainsi améliorer l'oxygénation tissulaire et l'état de la fonction ventriculaire droite ; elles ne permettent donc pas de conclure à une différence par rapport à ces vasodilatateurs.

¹ INOMAX 400 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, Avis de la Commission de la transparence du 29 mai 2013.

² KINOX 225 et 450 ppm mole/mole, gaz médicinal pour inhalation, Avis de la Commission de la transparence du 4 décembre 2013.

07.2 Effets indésirables

7.2.1 Données issues du RCP

Troubles hématologiques et du système lymphatique

Méthémoglobinémie :

La formation de méthémoglobine est dose dépendante et constitue un effet indésirable fréquent avec des doses élevées de monoxyde d'azote par voie inhalée. Des taux sanguins élevés de méthémoglobine entraînent une hypoxie tissulaire. Avec des doses de monoxyde d'azote inhalées inférieures à 20 ppm, la formation de méthémoglobine dépasse rarement 5% (1/10 000). Dans la population pédiatrique, l'activité de la MetHb-réductase est réduite chez les nouveau-nés, ce qui les expose à un risque plus important de méthémoglobinémie lors du traitement par monoxyde d'azote.

Inhibition de l'agrégation plaquettaire :

« Des études précliniques ont mis en évidence un effet inhibiteur du monoxyde d'azote sur l'agrégation plaquettaire mais les études cliniques menées chez l'être humain ont fourni des résultats contradictoires. Les études cliniques contrôlées réalisées chez les nouveau-nés n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les groupes témoins et les groupes traités par monoxyde d'azote en termes de complications hémorragiques. »

NB. Le RCP d'INOMAX indiquait la « *possibilité d'augmentation du temps de saignement par inhibition de l'agrégation plaquettaire. La surveillance régulière de l'hémostase et la mesure du temps de saignement sont recommandées si l'administration d'INOMAX dépasse 24 heures chez les patients présentant des anomalies plaquettaires fonctionnelles ou quantitatives ou un faible facteur de coagulation ou recevant un traitement par anticoagulants.* »

Troubles cardiovasculaires

Effet «rebond» : « l'interruption brutal du traitement par monoxyde d'azote inhalé entraîne le plus fréquemment (>1/10) un effet rebond immédiatement après l'arrêt de l'administration. Il se manifeste notamment par une vasoconstriction pulmonaire et une hypoxémie pouvant évoluer vers le collapsus cardiorespiratoire. Après une période de traitement prolongée par le monoxyde d'azote inhalé, l'interruption de l'administration induit dans tous les cas une hypertension pulmonaire transitoire pendant environ une heure. En pratique clinique, après inhalation pendant 10 à 30 heures de monoxyde d'azote, des symptômes évocateurs d'effet rebond, notamment une diminution de la saturation artérielle en oxygène d'intensité variable, sont rapportés chez environ 75% des sujets. Dans environ un tiers des cas, apparaît une instabilité hémodynamique avec une réduction de la PaO₂ d'autant plus marquée que la concentration en NO inhalé était élevée. Le maintien d'un pallier à une concentration du monoxyde d'azote de 1 ppm préalablement à l'arrêt total du traitement semble atténuer l'intensité de la réduction de la PaO₂ induite par l'interruption de l'administration. »

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Absence de réponse clinique :

« Le taux de patients ne répondant pas suffisamment au traitement par monoxyde d'azote varie entre 30 à 45% des cas. »

Formation de NO₂ :

« En présence d'oxygène (O₂), le monoxyde d'azote s'oxyde rapidement en dioxyde d'azote (NO₂) lorsque la concentration en monoxyde d'azote est élevée. La réaction est plus lente aux concentrations préconisées pour la thérapeutique par voie inhalée.

Chez l'homme, l'inhalation de 2 ppm de NO₂ entraîne des lésions alvéolaires et une augmentation de la réactivité bronchique. Il n'a pas été rapporté d'augmentation significative de la concentration

en NO₂ avec des doses thérapeutiques faibles (< 20 ppm) de NO administré par voie inhalée, ni de signes évocateurs d'une toxicité induite par le NO₂ au cours de la plupart des études cliniques ; cette complication était observée avec une très rare fréquence (< 1/10.000). La concentration en NO₂ dans le gaz inspiré doit toujours restée aussi faible que possible sans jamais dépasser 0,5 ppm. »

07.3 Résumé & discussion

Les données bibliographiques, chez adulte et chez l'enfant, ne modifient pas les conclusions de l'évaluation faite pour les deux autres spécialités à base de monoxyde d'azote (iNO) déjà examinées par la Commission (INOMAX, KINOX) dans le traitement des poussées d'HTAP péri- et post-chirurgie cardiaque, en termes d'efficacité et de tolérance. Pour rappel il avait été conclu que des études contrôlées et randomisées, portant sur de faibles effectifs suggèrent que le iNO aurait une efficacité similaire à celle d'autres vasodilatateurs utilisés hors AMM (nitroprussiate injectable, époprosténol, iloprost inhalée, sildenafil injectable) pour diminuer la pression artérielle pulmonaire et les résistances vasculaires pulmonaires et ainsi améliorer l'oxygénation tissulaire et l'état de la fonction ventriculaire droite.

Les deux risques à prendre en compte sont un rebond en cas d'arrêt brutal du monoxyde d'azote et une méthémoglobinémie, qui est rare mais doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

Les données disponibles, tant chez l'adulte que chez l'enfant, sont de faible niveau preuve et ne permettent pas de conclure à une différence par rapport aux autres vasodilatateurs utilisés (hors AMM) tant sur les paramètres hémodynamiques que sur la morbi-mortalité le traitement des poussées d'HTAP péri- et post-chirurgie cardiaque.

Les principaux points de discussion des données sont les mêmes que ceux de l'évaluation d'INOMAX et de KINOX :

1) Méthodologie : les études présentées sont de mauvaise qualité méthodologique, notamment : très faible effectif, absence de critères principal de jugement, multiplicité des critères évalués non cliniques le plus souvent, absence de double- aveugle.

2) Transposabilité et données à recueillir : l'effet du monoxyde d'azote inhalé pour traiter les poussées d'HTAP est mal établi et l'impact sur la morbi-mortalité associé à la survenue de ces poussées n'est pas établi en chirurgie cardiaque, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le monoxyde d'azote inhalé (INOMAX, KINOX, NOXAP) a l'AMM et est utilisé chez l'adulte et l'enfant dans le traitement des poussées d'HTAP en péri et post chirurgie cardiaque pour prévenir les poussées d'insuffisance ventriculaire droite. Dans les essais cliniques, il a été utilisé en association à des thérapeutiques conventionnelles en période périopératoire, comprenant des médicaments inotropes et des vasoactifs. Il doit être administré sous surveillance étroite de l'état hémodynamique et de l'oxygénation sanguine et son utilisation ne doit être envisagée qu'après optimisation des moyens thérapeutiques conventionnels. La durée du traitement est habituellement de 24 à 48 heures. L'arrêt brutal du traitement doit absolument être évité.

L'intérêt clinique de NOXAP, comme celui d'INOMAX et de KINOX, par rapport aux autres vasodilatateurs pour réduire la survenue et les complications liées à la survenue de crises d'HTAP au décours d'une chirurgie cardiaque³ n'est pas étayé par des études de bon niveau de preuve. Cependant, dans les études disponibles, le monoxyde d'azote inhalé a un effet hémodynamique

³ Griffiths M. J. D., Evans T. Drug therapy: inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med 2005;353:2683-95.

favorable (baisse des pressions pulmonaires et des résistances vasculaires pulmonaires) en cas d'HTAP en chirurgie cardiaque, chez l'adulte comme chez l'enfant. Il améliore la fonction cardiaque et peut contribuer à faciliter l'arrêt de la circulation extracorporelle et la ventilation mécanique. Il pourrait aussi permettre de diminuer la prise des médicaments à effet inotrope⁴. Son effet vasodilatateur serait plus sélectif sur les artères pulmonaires, entraînant notamment une réduction limitée de la pression artérielle systémique. De plus, son usage médical est bien établi, et se fonde notamment sur les recommandations européennes⁵ et américaines⁶ qui préconise le monoxyde d'azote pour traiter les poussées d'HTAP et prévenir les poussées d'insuffisance ventriculaire droite en péri et post chirurgie cardiaque dont la survenue aggrave le pronostic. D'autres vasodilatateurs sont également utilisés (cf. recommandations et consensus d'expert référencés ci-dessus), hors AMM. Ils peuvent avoir des effets sur la circulation systémique susceptibles de compromettre la perfusion des organes et la distribution d'oxygène aux tissus.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle peut se compliquer d'une poussée d'HTAP dans la période périopératoire immédiate. L'HTAP sévère avec une pression artérielle pulmonaire proche ou équivalente à la pression artérielle systémique est une complication grave de la chirurgie cardiaque. Ces poussées d'HTAP péri- et post chirurgie cardiaque, peuvent en augmenter alors significativement la morbidité et la mortalité.

► NOXAP entre dans le cadre d'un traitement préventif de l'insuffisance cardiaque droite et curatif de la poussée d'HTAP aiguë post-opératoire en chirurgie cardiaque.

► NOXAP est un médicament de 1^{ère} intention, en association à la ventilation assistée et aux autres traitements des poussées d'HTAP péri- et post chirurgie cardiaque.

► Intérêt de santé publique :

Bien que la survenue de poussées d'HTAP pendant ou après une chirurgie cardiaque soit une complication grave à l'origine d'une morbi-mortalité importante, les situations cliniques justifiant son utilisation sont rares. Le poids de l'HTAP post-chirurgie cardiaque sur la santé publique est faible.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de NOXAP sur la morbi-mortalité en chirurgie cardiaque. L'impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est pas documenté (il pourrait cependant diminuer le nombre de jour d'hospitalisation en service de réanimation).

La transposabilité des données disponibles n'est pas assurée sur la base des données cliniques actuellement disponibles (faible effectif, méthodologie des études).

Au total, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de NOXAP sur la santé publique en chirurgie cardiaque chez l'adulte et chez l'enfant.

⁴ MacKnight B, Martinez EA, Simon BA. Anesthetic management of patients with pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;12(2):91-6.

⁵ Germann P, Braschi A, Della RG, nh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med* 2005;31(8):1029-41.

⁶ McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(17):1573-619.

- En chirurgie cardiaque, le monoxyde d'azote inhalé était utilisé jusqu'à présent hors-AMM. L'évaluation du rapport efficacité/effets indésirables est fondée sur l'expérience clinique acquise hors-AMM et plusieurs publications ; il est important chez l'adulte et chez l'enfant.
- Il existe des alternatives médicamenteuses : INOMAX et KINOX, autres médicaments à base d'iNO.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités NOXAP 200 et 800 mole/mole, gaz médicinal est important dans cette indication.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

La Commission prend acte du retrait de l'indication « traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel > 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou électrocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire » de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que NOXAP 200 et 800 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres spécialités à base de monoxyde d'azote (INOMAX 400 ppm ; KINOX 225 et 450 ppm) dans le traitement des poussées d'HTAP péri- et post chirurgie cardiaque chez l'adulte et de l'enfant incluant les nouveau-nés, dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire.

09.3 Population cible

La population cible de NOXAP 200 et 800 ppm mole/mole, gaz pour inhalation est définie par les patients nourrissons, enfants et adultes ayant des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri-et post opératoire dans le cadre d'une chirurgie cardiaque.

Estimation

En France, on dénombre 500 à 550 interventions en chirurgie cardiaque par million d'habitants et par an⁷, soit entre 33 000 et 36 000 interventions par an. Environ 80 % des interventions se font sous circulation extracorporelle.

Aucune donnée ne permet actuellement d'estimer le nombre de patients ayant des poussées d'HTAP lors d'une chirurgie cardiaque. Entre 8 000 et 10 000 patients/an pourraient recevoir NOXAP pour le traitement d'une poussée d'hypertension artérielle pulmonaire au cours d'une chirurgie cardiaque (avis d'expert).

Conclusion : la population cible de NOXAP n'est pas quantifiable. Selon avis d'experts, 8 à 10 000 patients/an pourraient être concernés.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁷ [SROS IDF 2010, source Rapport Chir Card APHP](#)