

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

noradrénaline tartrate

CRONOMIR 10**MICROGRAMMES/ML,**

solution injectable/pour perfusion

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 21 septembre 2022

→ Réanimation

→ Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion dans la Restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux autres vasopresseurs disponibles.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de l'hypotension au cours d'une anesthésie, repose sur la modification de la profondeur de l'anesthésie en fonction des données du monitoring systématique, la correction d'un bas débit cardiaque bas par expansion volémique, et/ou sur la correction d'une baisse des résistances vasculaires par l'administration de vasopresseur. Ces actions peuvent être entreprises simultanément. Les différents vasopresseurs se distinguent par leurs mécanismes d'action sur les fonctions vasculaires et cardiaques en fonction de leur affinité pour les récepteurs alpha et bêta adrénergiques.

Selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), les deux vasopresseurs utilisés, en première intention, sont l'éphédrine et la noradrénaline, du fait de

leur actions α et β combinées qui permettent une correction de l'hypotension artérielle avec une conservation du débit cardiaque malgré l'augmentation des résistances artérielles. Étant donné leurs courtes demi-vies, une administration intraveineuse en débit continu est à privilégier (sauf pour l'éphédrine).

Place de CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion dans la stratégie thérapeutique :

L'usage médical de la noradrénaline est une option bien établie au bloc opératoire pour le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle en tant que vasopresseur.

Par conséquent, comme les autres vasopresseurs disponibles, CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, est un traitement de première intention pour la restauration et le maintien adapté des variations tensionnelles au cours de l'anesthésie rachidienne et de l'anesthésie générale, notamment, dans ce dernier cas, chez les patients porteurs de comorbidités soumis à une chirurgie majeure.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'apport de la noradrénaline par rapport aux autres vasopresseurs disponibles en termes d'efficacité et de tolérance, ni par rapport aux autres spécialités à base de noradrénaline en termes d'organisations des soins. Pour rappel, selon le RCP, la concentration de cette présentation n'est pas adaptée aux situations de soins critiques telles que le traitement du choc septique ou cardiogénique et a fortiori de l'arrêt cardiaque.

| | |
|--|---|
| Motif de l'examen | Inscription |
| Indication concernée | Restauration et maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte. |
| SMR | IMPORTANT |
| ASMR | <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données limitées issues de la littérature ayant démontré une efficacité de la noradrénaline diluée dans la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte, - de l'usage médical établi de la noradrénaline diluée dans le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle, - de la plus grande maniabilité de la présentation déjà diluée et prête à l'emploi, <p>Mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la quantité d'effet modeste de la noradrénaline diluée démontrée par rapport aux autres vasopresseurs dans des études cliniques robustes ; - de l'absence de données d'efficacité et de tolérance spécifiques de la spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion versus les autres vasopresseurs ; - de l'absence de démonstration formelle de la diminution du risque d'erreur lors de l'administration de la présentation déjà diluée, <p>la Commission considère que CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus les autres vasopresseurs disponibles en France.</p> |
| ISP | CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>L'usage médical de la noradrénaline est une option bien établie au bloc opératoire pour le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle en tant que vasopresseur.</p> <p>Par conséquent, comme les autres vasopresseurs disponibles, CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, est un traitement de première intention pour la restauration et le maintien adapté des variations tensionnelles au cours de l'anesthésie rachidienne et de l'anesthésie générale, notamment, dans ce dernier cas, chez les patients porteurs de comorbidités soumis à une chirurgie majeure.</p> <p>Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'apport de la noradrénaline par rapport aux autres vasopresseurs disponibles en termes d'efficacité et de tolérance, ni par rapport aux autres spécialités à base de noradrénaline en termes d'organisations des soins. Pour rappel, selon le RCP, la concentration de cette présentation n'est pas adaptée aux situations de soins critiques telles que le traitement du choc septique ou cardiogénique et a fortiori de l'arrêt cardiaque.</p> |
| Population cible | L'introduction de CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible des patients susceptibles de recevoir un vasopresseur au cours de l'anesthésie qui est en théorie représentée par l'ensemble des patients soumis à une anesthésie générale ou loco |

régionale pour une intervention chirurgicale ou un acte invasif. Cependant, tous les patients ne requièrent pas une correction de l'hypotension au cours de l'anesthésie notamment lorsque la baisse de pression artérielle est peu importante et les patients sans comorbidité. Ainsi, elle pourrait être estimée à 1,25 millions de patients par an.

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 6 |
| 2. Indication | 6 |
| 3. Posologie | 6 |
| 4. Besoin médical | 7 |
| 5. Comparateurs cliniquement pertinents | 9 |
| 5.1 Médicaments | 9 |
| 5.2 Comparateurs non médicamenteux | 11 |
| 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international | 11 |
| 7. Analyse des données disponibles | 11 |
| 7.1 Efficacité | 13 |
| 7.2 Qualité de vie | 20 |
| 7.3 Tolérance | 21 |
| 7.4 Résumé & discussion | 23 |
| 7.5 Programme d'études | 25 |
| 8. Place dans la stratégie thérapeutique | 25 |
| 9. Conclusions de la Commission | 26 |
| 9.1 Service Médical Rendu | 26 |
| 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu | 27 |
| 9.3 Population cible | 28 |
| 10. Informations administratives et réglementaires | 29 |

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte.

La noradrénaline ou norépinéphrine a une action très puissante sur les récepteurs alpha ainsi que plus modérée, sur les récepteurs bêta 1. Elle produit une vasoconstriction et un effet inotrope positif qui se traduisent par une augmentation de la pression artérielle et plus modérément du débit cardiaque.

CRONOMIR 10 microgrammes/ml (noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication évaluée le 23 août 2021 selon une procédure décentralisée. Cette spécialité est un médicament euro-hybride de la spécialité de référence NORADRENALINE (Norépinephrine) 1:1000, solution à diluer pour perfusion, non commercialisée en France et dont l'indication est la restauration de la pression artérielle en cas d'hypotension aiguë, comme mesure d'urgence.

À ce jour, en France, les dosages existants des spécialités à base de noradrénaline sont compris entre 0,5 et 2 mg/mL et peuvent être indiqués soit en :

- **perfusion intraveineuse** dans le traitement d'urgence du collapsus ou la restauration et maintien de la pression artérielle,
- irrigation locale gastrique dans le traitement des hémorragies digestives en complément des traitements habituels (inhibiteurs des récepteurs H2, des pompes à protons ; sclérose endoscopique).

CRONOMIR 10 microgrammes/ml (noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, est une spécialité à base de noradrénaline autorisée spécifiquement dans le cadre d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie générale. Les autres spécialités à base de noradrénaline disponibles n'ont pas d'AMM dans cette indication, à ce jour.

Il est à noter que cette présentation ne doit pas être diluée avant utilisation et est fournie prête à l'emploi. Elle est utilisable en injection ou en perfusion continue par une voie veineuse périphérique. La concentration de cette présentation n'est pas adaptée aux situations de soins critiques telles que le traitement des états de choc ou de l'arrêt cardiaque.

2. Indication

« Restauration et maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension **induite par rachianesthésie ou anesthésie** générale chez l'adulte ».

3. Posologie

« Cette présentation convient au contexte péri-opératoire, la concentration n'est pas adaptée aux situations de soins critiques.

Posologie

Ce médicament ne doit pas être dilué avant utilisation : il est fourni prêt à l'emploi et ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. Il est utilisable en injection ou en perfusion continue par une voie veineuse périphérique.

Le patient doit être étroitement surveillé pendant la durée du traitement par noradrénaline.

La noradrénaline doit être administrée uniquement par des professionnels de santé familiarisés avec son utilisation et disposant des installations appropriées pour surveiller le patient de façon adéquate.

Dose initiale

La dose initiale en cas de perfusion est comprise entre **0,04 µg/kg/min et 0,1 µg/kg/min de noradrénaline tartrate** (équivalent à 0,02 µg/kg/min et 0,05 µg/kg/min de noradrénaline). **Un bolus intraveineux initial de 10 µg à 20 µg de noradrénaline tartrate (5 µg à 10 µg de noradrénaline) peut être administré avant le début de la perfusion, après une rachianesthésie ou l'induction d'une anesthésie générale.**

Titration de la dose

Une fois la perfusion de noradrénaline mise en place, la dose peut être augmentée ou diminuée selon la décision du médecin traitant pour maintenir une pression artérielle cible appropriée pendant la période péri-opératoire. La dose doit être ajustée en fonction de l'âge, du poids et de l'état clinique du patient.

Un bolus intraveineux de 10 µg à 20 µg de noradrénaline tartrate (5 µg à 10 µg de noradrénaline) peut être administré si la pression artérielle a besoin d'être augmentée rapidement [...] ».

4. Besoin médical

L'hypotension artérielle est fréquente au cours de la période péri-opératoire. Elle est une conséquence directe de l'application des techniques d'anesthésie, avec une incidence de 43% dans l'heure suivant le début de l'anesthésie¹. L'hypotension résulte d'un effet des agents anesthésiques sur le système nerveux autonome. La suppression du tonus sympathique prédominant chez un sujet éveillé entraîne une diminution des résistances vasculaires et une baisse de la pression artérielle. La dépression du tonus sympathique peut être globale et dépend notamment de la profondeur d'anesthésie ou de l'étendue du bloc sympathique dans le cas d'un bloc anesthésique neuroaxial (rachianesthésie). L'hypotension peut se produire à tout moment au cours d'une anesthésie, notamment à l'induction mais aussi en cours d'intervention.

Le décès, les lésions rénales, myocardiques et cérébrales, sont des complications possibles selon la sévérité de l'hypotension et sa durée. Ainsi, la pression artérielle doit être systématiquement monitorée au cours de toute anesthésie² et une valeur anormalement basse doit être corrigée. Il n'existe pas de définition consensuelle sur cette valeur seuil, cependant une mesure en dessous de 80 mmHg de pression artérielle moyenne³ (PAM) pendant plus de 10 min peut être un indicateur, à adapter en fonction des risques du patient (âge et comorbidités).

Dans la situation clinique d'une rachianesthésie, qui est la technique de référence en cas de césarienne programmée, un bloc anesthésique étendu (niveau égal ou supérieur D4) doit être assuré, ce qui provoque un bloc sympathique également très étendu avec comme conséquence une hypotension artérielle. La préoccupation particulière dans ce contexte est le maintien de la perfusion placentaire,

¹ Südfeld S, Brechnitz S, Wagner JY, Reese PC, Pinnschmidt HO, Reuter DA, Saugel B. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. Br J Anaesth. 2017 Jul 1;119(1):57-64.

² Décret no 94-1050 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie et modifiant le code de la santé publique (troisième partie: Décrets) j Legifrance n.d. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000549818&categorieLien=id>. (accessed January 13, 2019) [JORF n8284 du 8 décembre 1994 page 17383]

³ La PAM est déterminée par le produit du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques (RVS). Les déterminants du débit cardiaque sont : la fréquence cardiaque, la précharge cardiaque, l'inotropisme et la postcharge cardiaque.

d'où la nécessité de corriger quasi systématiquement voire préventivement la chute de pression artérielle.

La prise en charge repose ainsi sur la profondeur de l'anesthésie en fonction des données du monitoring, la correction d'un débit cardiaque bas par expansion volémique, et/ou sur la correction d'une baisse des résistances vasculaires par vasopresseur, ces actions pouvant être prises simultanément. Les différents vasopresseurs se distinguent par leurs mécanismes d'action sur les fonctions vasculaires et cardiaques⁴ :

- L'éphédrine est un agoniste des récepteurs α et β adrénergiques qui augmente les résistances vasculaires systémiques (RVS), la fréquence cardiaque et le débit cardiaque. Son admission répétée est responsable d'un phénomène de tachyphylaxie ;
- La phényléphrine est un agent synthétique α agoniste pur qui entraîne une augmentation des RVS. Son utilisation peut être associée à une diminution du débit cardiaque et de la perfusion tissulaire, lorsque le patient n'est pas précharge-dépendant. L'augmentation importante de postcharge avec l'administration de phényléphrine altère le couplage ventriculo-artériel, donc la fonction cardiaque ;
- La noradrénaline combine une action α et β . Son action prédominante est une vasoconstriction artérielle et veineuse, avec augmentation de la précharge, du débit cardiaque et de la pression artérielle ;

À noter que la vasopressine a une action vasoconstrictrice par les récepteurs V1 situés au niveau des cellules musculaires lisses et antidiurétiques par les récepteurs rénaux V2, mais il ne s'agit pas d'un vasopresseur de première intention.

Selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), les deux vasopresseurs de choix, en première intention, sont l'éphédrine et la noradrénaline, du fait de leur actions α et β combinées qui permettent une correction de l'hypotension artérielle avec une conservation du débit cardiaque malgré l'augmentation de la charge artérielle.

Étant donné leurs demi-vies courtes, une administration en débit continu est à privilégier (sauf pour l'éphédrine). Elles peuvent être administrées par voie veineuse périphérique.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles à base d'éphédrine, de phényléphrine et de noradrénaline dosée à 0,5, 1, et 2 mg/ml (en hors-AMM) nécessitant une dilution avant utilisation. Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez les patients nécessitant une correction ou un maintien de l'hypotension artérielle avec une conservation du débit cardiaque et une augmentation de la charge artérielle, ainsi que d'encadrer un usage hors AMM de la noradrénaline.

⁴ Nguyen M, et al. Contrôle périopératoire de la pression artérielle. *Anesth Reanim.* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2019.09.010>

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de la spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/ml (noradrénaline ou norépinéphrine), solution injectable/pour perfusion, sont les médicaments pouvant être utilisés en première intention dans la restauration et/ou le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte.

Ces comparateurs sont nombreux et comprennent des spécialités princeps et génériques disposant d'une AMM dans des indications superposables :

- les spécialités à base d'éphédrine,
- les spécialités à base de phényléphrine.

5.1 Médicaments

| NOM (DCI) Laboratoire | CPT* identique Oui / Non | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui / Non/ en cours |
|---|--------------------------------|--|--|-----------|-------------------|--|
| EPHEDRINE RENAUDIN 30 mg/ml, solution injectable (éphédrine) EPHEDRINE ARROW 30 mg/ml, solution injectable (éphédrine) EPHEDRINE AGUETTANT 3 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie (éphédrine) EPHEDRINE AGUETTANT 30 mg/10 ml, solution injectable en seringue préremplie (éphédrine) EPHEDRINE AGUETTANT 30 mg/ml, solution injectable (éphédrine) | Oui | - Traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie générale et de l'anesthésie loco-régionale qu'elle soit rachidienne ou péridurale et pratiquée pour un acte chirurgical ou obstétrical. - Traitement préventif de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne pour un acte chirurgical ou obstétrical | 17/11/2021 (date du dernier avis d'inscription) | Important | V | Oui |
| PHENYLEPHRINE AGUETTANT 100 microgrammes/mL, solution injectable/pour perfusion (phényléphrine) PHENYLEPHRINE MEDAC 0,05 mg / ml, solution injectable (phényléphrine) PHENYLEPHRINE MEDAC 0,1 mg / ml, solution injectable (phényléphrine) | Oui | - Traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne, péridurale et générale | 22/04/2020 (date du dernier avis d'inscription) | Important | V | Oui |

| | | | | | | |
|--|-----|---|--|-----------|---|-----|
| PHENYLEPHRINE ALTAN 0,08 mg / ml, solution injectable / pour perfusion (phenyléphrine) | | | | | | |
| PHENYLEPHRINE AGUETTANT 50 microgrammes / ml, solution injectable en seringue préremplie (phenyléphrine) | Oui | <ul style="list-style-type: none"> Traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne, péridurale et générale Traitement préventif de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne pour un acte chirurgical ou obstétrical. | 22/04/2020 (date du dernier avis d'inscription) | Important | V | Oui |
| PHENYLEPHRINE AGUETTANT, 50 microgrammes/mL, solution injectable (phenyléphrine) | | | | | | |
| PHENYLEPHRINE RENAUDIN 100 microgrammes / ml, solution injectable (phenyléphrine) | | | | | | |
| PHENYLEPHRINE RENAUDIN 50 microgrammes / ml, solution injectable (phenyléphrine) | | | | | | |

*classe pharmaco-thérapeutique

- Les spécialités à base de noradrénaline sont utilisées hors AMM et après dilution dans le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle et recommandées^{Erreur ! Signet non défini.} ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de CRONOMIR 10 microgrammes/ml (noradrénaline), solution injectable/pour perfusion :
 - NORADRENALINE (TARTRATE) AGUETTANT 0,5 mg/mL (SANS SULFITES), solution pour perfusion,
 - NORADRENALINE (TARTRATE) AGUETTANT 2 mg/ml (SANS SULFITES), solution à diluer pour perfusion,
 - NORADRENALINE (TARTRATE) KABI 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion,
 - NORADRENALINE (TARTRATE) RENAUDIN 0,5 mg/mL, solution pour perfusion,
 - NORADRENALINE (TARTRATE) RENAUDIN 1 mg/mL, solution pour perfusion,
 - NORADRENALINE RENAUDIN 2 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution à diluer pour perfusion,
 - NORADRENALINE TARTRATE KALCEKS 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion,
 - NORADRENALINE TARTRATE SUN 1 mg/mL, solution pour perfusion en seringue pré-remplie,
 - NORADRENALINE VIATRIS 2 mg/ml SANS SULFITES, solution à diluer pour perfusion.

À noter que dans le traitement de l'hypotension, les indications de l'AMM des spécialités à base de noradrénaline en fonction des dosages sont :

- le traitement pour des urgences hypotensives nécessitant des doses croissantes de noradrénaline ;
- le traitement des urgences hypotensives chez les patients en état de choc ;
- le traitement d'urgence du collapsus et pour la restauration et maintien de la pression artérielle.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de CRONOMIR 10 microgrammes/ml (noradrénaline), solution injectable/pour perfusion dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus, ainsi que les spécialités à base de noradrénaline utilisées en hors AMM.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/ml (noradrénaline), solution injectable/pour perfusion ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité n'est pas commercialisée en Europe. Elle n'est pas en cours d'examen.

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de la spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion repose sur des données issues de la littérature.

Il est noté que selon le rapport d'évaluation final⁵, aucune nouvelle étude pharmacocinétique n'a été soumise par le laboratoire du fait que, dans le cadre de l'obtention de l'AMM, aucune étude de bioéquivalence clinique n'est demandée pour une nouvelle forme pharmaceutique en intraveineux (IV) si les autres solutions IV disponibles sont comparables et ne contiennent pas d'excipients susceptibles d'affecter la pharmacocinétique.

Dans le cadre de la rachianesthésie sous césarienne, cinq publications ont été fournies par le laboratoire :

- deux études randomisées, en double-aveugle, comparatives :
 - versus un bolus d'éphédrine 0,15 mg/kg réalisées chez 177 patientes dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité et la tolérance de la noradrénaline 0,05 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (Fan et al., 2021)⁶ ;

⁵ Decentralised Procedure. RMS Day 210 Final Assessment Report. OVERVIEW. Mykronor 5 micrograms/ml, solution for injection/infusion (noradrenaline tartrate) - NL/H/5186/001/DC

⁶ Fan QQ, et al. Comparison of two vasopressor protocols for preventing hypotension post-spinal anesthesia during cesarean section: a randomized controlled trial. Chin Med J (Engl). 2021 Mar 4;134(7):792-799. doi: 10.1097/CM9.0000000000001404. PMID: 33661141; PMCID: PMC8104294.

- versus phényléphrine 0 à 100 µg/mL chez 104 patientes dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité et la tolérance de la noradrénaline 0 à 5 µg/min (Ngan Kee et al., 2015 et 2017)^{7,8}.
- une revue de la littérature entre 2015 et 2018 dont l'objectif était d'étudier l'efficacité et la tolérance de la noradrénaline pour la prise en charge de l'hypotension maternelle au cours d'une césarienne sous rachianesthésie (Wang et al., 2018)⁹.

Tenant compte du faible niveau preuve de cette étude, les résultats de la revue ne sont pas détaillés dans cet avis. Cependant, parmi les publications retenues dans cette revue :

- une étude clinique randomisée, en double aveugle (non fournie par le laboratoire) avait pour objectif de comparer 6 µg de noradrénaline en bolus et 100 µg de phényléphrine en termes d'incidence de la bradycardie (<50 bpm) chez 112 patientes (Sharkey et al., 2018)¹⁰ ;
- à noter que les autres études de la revue étaient des études de recherche de dose, non comparatives versus un autre vasopresseur ou comparant le mode d'administration de noradrénaline¹¹ (perfusion versus bolus).
- une méta-analyse en réseau dont l'objectif était de comparer les effets sur la mère et sur l'enfant de l'administration de vasopresseurs pour la prévention et le traitement d'hypotension au cours de césariennes sous anesthésie neuraxiale (rachianesthésie) en termes d'excès de base au niveau de l'artère ombilicale (Singh et al., 2020)¹² ; tenant en compte du critère de jugement étudié, les résultats seront rapportés dans la partie tolérance (cf. paragraphe 7.3).
- une étude de recherche de dose de perfusion de noradrénaline réalisée en Chine (Fu et al., 2020)¹³ ; étant donné l'objectif de l'étude, les résultats ne seront pas détaillés dans cet avis.

Dans le cadre d'une anesthésie générale, trois études ont été fournies :

- la publication d'une étude randomisée, en double-aveugle, comparative, versus un bolus d'éphédrine 6 mg (en cas de diminution de la PAS) réalisées chez 292 patients dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité et la tolérance de la noradrénaline diluée à 2,5 mg pour 250 mL de solution saline (Futier et al., 2017)¹⁴.
- la publication d'une étude prospective, observationnelle comparant un bolus de noradrénaline 5 µg et bolus de phényléphrine 50 µg réalisée chez 47 patients en neurochirurgie, en termes de débit cardiaque et de rigidité artérielle lorsqu'ils sont utilisés pour traiter l'hypotension artérielle induite par l'anesthésie générale (Vallée et al., 2017)¹⁵ ; du fait de la faiblesse méthodologique et du faible effectif de l'étude, les résultats sur l'efficacité ne seront pas détaillés dans cet avis.

⁷ Ngan Kee WD et al. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2015; 122: 736-745.

⁸ Ngan Kee WD, et al. Performance of a closed-loop feedback computer-controlled infusion system for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section: a randomized controlled comparison of norepinephrine versus phenylephrine. *J Clin Monit Comput.* 2017 Jun;31(3):617-623. doi: 10.1007/s10877-016-9883-z. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27139726.

⁹ Wang, X., et al. The Efficacy and Safety of Norepinephrine and Its Feasibility as a Replacement for Phenylephrine to Manage Maternal Hypotension during Elective Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. *BioMed Research International*, 2018, 1-14.

¹⁰ A. M. Sharkey, et al. Comparison of intermittent intravenous boluses of phenylephrine and norepinephrine to prevent and treat spinal-induced hypotension in cesarean deliveries. *Anesthesia & Analgesia*, 2018.

¹¹ W. D. Ngan Kee, S. W. Y. Lee, F. F. Ng et al., "Prophylactic norepinephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 126, pp. 1989–1994, 2018.

¹² Singh PM et al. Vasopressor drugs for the prevention and treatment of hypotension during neuraxial anaesthesia for Caesarean delivery: a Bayesian network meta-analysis of fetal and maternal outcomes. *British Journal of Anaesthesia* 2020 ; 124 : e95-e107

¹³ Fu, et al. A randomised double-blind dose–response study of weight-adjusted infusions of norepinephrine for preventing hypotension during combined spinal–epidural anaesthesia for Caesarean delivery. *British Journal of Anaesthesia*, 124(3), e108-e114.

¹⁴ Futier E et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery? A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318 : 1346-1357

¹⁵ Vallée F et al. Norepinephrine reduces arterial compliance less than phenylephrine when treating general anesthesia-induced arterial hypotension. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica Supplementum* 2017 ; 61 : 590 - 600

- une étude observationnelle non comparative réalisée au cours de chirurgies abdominales ou carotidiennes chez 194 patients (Étude Micronora, non publiée 2019)¹⁶ ; tenant en compte le faible niveau preuve de cette étude, les résultats d'efficacité ne seront pas détaillés dans cet avis.

À noter que le service de l'évaluation du médicament a identifié une méta-analyse¹⁷ réalisée pour comparer la vasopressine et la norépinéphrine sur les modifications de pression artérielle moyenne (PAM) et de fréquence cardiaque pendant une anesthésie générale. Cependant, étant donné que la vasopressine (ou arginine vasopressine) n'a pas la même indication que CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline) et qu'elle n'est pas disponible en France, cette méta-analyse n'a pas été retenue.

7.1 Efficacité

7.1.1 Études dans le cadre d'une rachianesthésie sous césarienne

7.1.1.1 Étude de Fan

| | |
|--|---|
| Référence | |
| Clinicaltrials.gov | NCT02542748 (ClinicalTrials.gov) |
| Objectif principal de l'étude | Comparer l'efficacité d'une perfusion de noradrénaline et d'un bolus d'éphédrine pour l'hypotension post-rachianesthésie chez des femmes enceintes |
| Type de l'étude | Étude prospective, comparative, randomisée, double-aveugle, réalisée dans un seul centre en Chine. |
| Date et durée de l'étude | Octobre 2015-Juin 2016 |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> – Femme de 18-35 ans – Césarienne programmée sous rachianesthésie – Grossesse à terme |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> – Obésité – Grossesse multiple, prééclampsie, suspicion de détresse fœtale, suspicion de placentation anormale – Hypertension liée à la grossesse, diabète gestationnel insulino-dépendant, maladie cardiovasculaire significative |
| Principaux critères d'exclusion post-randomisation. | Échec de la rachianesthésie Niveau du bloc supérieur au 4 ^{ième} métamère thoracique ou inférieur au 10 ^{ième} métamère thoracique |
| Schéma de l'étude | Les patientes ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> – Groupe noradrénaline : perfusion de 5mL/heure (0,05 µg kg⁻¹ min⁻¹) démarrée juste avant la rachianesthésie pour 30 minutes ; et un bolus de 1 mL de solution saline administré juste après l'anesthésie ; |

¹⁶ CSR de l'étude Micronora non publiée

¹⁷ Hoshijima H, Mihara T, Denawa Y, Shiga T, Mizuta K. Comparison of Hemodynamic Responses to Administration of Vasopressin and Norepinephrine Under General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021 Jan;35(1):61-69. doi: 10.1053/j.jvca.2020.08.011. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32921616.

| | |
|---|--|
| Référence | <ul style="list-style-type: none"> – Groupe éphédrine : 50 mL de solution saline à 5 mL/h administré avant l'injection pendant 30 min puis, un bolus d'éphédrine (0,15 mg/kg) administré juste après la rachianesthésie. <p>En cas d'hypotension, un traitement de secours était prévu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe noradrénaline : bolus de 1 mL (5 µg) de noradrénaline – Groupe éphédrine : bolus de 1 mL (5 mg) d'éphédrine |
| Traitements étudiés | <ul style="list-style-type: none"> – Noradrénaline (0,03 mg/kg) diluée à 50 mL de solution saline pour perfusion ; – Bolus d'éphédrine (0,15 mg/kg). |
| Critère de jugement principal | <p>Incidence d'hypotension post-rachianesthésie, définie comme PAS < 90mm Hg ou diminution de 20% de PAS par rapport aux valeurs initiales</p> <p>Population ITT modifiée (toutes patientes randomisée et traitées)</p> |
| Critères de jugement secondaires | <p>chez la mère</p> <ul style="list-style-type: none"> – Incidence d'hypotension sévère (PA moyenne <70% par rapport aux valeurs initiales ou PAS<80mm Hg) – fréquence d'administration du traitement de secours, – incidence de tachycardie ou bradycardie, – hypertension (>120% valeurs initiales) ; – sensations vertigineuses, dyspnée, oppression thoracique, score de nausées et vomissements 30 minutes après la rachianesthésie <p>chez le nouveau-né</p> <ul style="list-style-type: none"> – Apgar à 1 et 5 minutes, gaz du sang du cordon, saturation en oxygène, transfert en service de réanimation |
| Taille de l'échantillon | <p>Afin de mettre en évidence une différence d'incidence entre le groupe contrôle éphédrine de 58,8 % et le groupe traité de 33,8 %, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 5 %, le nombre de sujets nécessaire a été évalué à 164 (190 patients pour tenir compte des sorties d'essai).</p> |
| Méthode d'analyse des résultats | <ul style="list-style-type: none"> – Test t de Student ou U de Mann-Whitney pour les données continues ; – Estimation de la différence entre les médianes par estimateur de Hodges-Lehmann ; – Test du χ^2 ou test de Fisher pour les données catégorielles ; – Significativité à $p < 0,05$. – Aucune gestion de la multiplicité des analyses n'était précisée dans la publication. |

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 184 patientes ont été randomisées dont 7 patientes n'ont pas reçu de traitement soit 177 patients analysées en ITT modifiée :

- 88 patientes dans le groupe noradrénaline et ;
- 89 patientes dans le groupe éphédrine.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude Fan 2021

| | Groupe Noradrénaline (N = 88) | Groupe Éphédrine (N =89) |
|--|-------------------------------|--------------------------|
| Age (ans) moyen ± écart-type | 31,2 ± 4,5 | 30,3 ± 4,4 |
| Indice de masse corporelle (kg/m ²) moyen ± écart-type | 28,0 ± 3,6 | 28,5 ± 3,3 |
| Rang de la grossesse moyen ± écart-type | 2 ± 1,3 | 2 ± 1,3 |
| Durée de gestation (semaines) moyenne ± écart-type | 39,3 ± 1,1 | 39,5 ± 1,1 |
| Niveau supérieur du bloc | T6 (T6, T7) | T6 (T6, T7) |
| Délai entre la rachianesthésie et le clampage du cordon moyen ± écart-type | 21,5 ± 7,6 | 21,4 ± 7,4 |
| Oxytocine uniquement – n (%) | 65 (73,9) | 63 (70,8) |
| Oxytocine + carboprost tromethamine – n (%) | 23 (26,1) | 26 (29,2) |
| Durée d'intervention (min) moyenne ± écart-type | 48,6 ± 13,6 | 49,3 ± 15,8 |
| Volume de solution de Ringer lactate (mL) moyen ± écart-type | 1293,4 ± 277,1 | 1224,8 ± 216,8 |
| Estimation de la perte de sang (mL) moyenne ± écart-type | 222,0 ± 41,6 | 231,0 ± 55,6 |

→ Critères de jugement principal

L'incidence de survenue d'hypotension était significativement diminuée dans le groupe noradrénaline (29,5%) par rapport au groupe éphédrine (44,9%) (OR: 0,51, 95% CI: 0,28–0,95 ; p=0,03).

→ Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses spécifiée

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests (non précisé dans la publication), les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

Tableau 2 : Critères de jugement secondaires chez la mère dans l'étude de Fan 2021

| | Groupe Noradrénaline (N = 88) | Groupe Éphédrine (N =89) |
|---|-------------------------------|--------------------------|
| Incidence des hypotensions sévères | 15 (17,0) | 23 (25,8) |
| PAS minimale (mmHg) moyenne ± écart-type | 94,3 ± 12,4 | 90,8 ± 14,9 |
| Diminution maximale de la PAS (mmHg) moyenne ± écart-type | 19,9 ± 10,5 | 23,4 ± 11,6 |
| Incidence d'hypertensions – n (%) | 10 (11,4) | 12 (13,5) |
| Fréquence des bolus supplémentaires – n (%) | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| Fréquence des bradycardies – n (%) | 10 (11,4) | 5 (5,6) |
| Incidence des tachycardies – n (%) | 46 (52,3) | 74 (83,1) |
| Incidence des nausées et vomissements – n (%) | 7 (8,0) | 21 (23,6) |
| Incidence des vertiges – n (%) | 4 (4,5) | 6 (6,7) |

| | | |
|---|---------|---------|
| Incidence des oppressions thoraciques – n (%) | 3 (3,4) | 5 (5,6) |
| Incidence des dyspnées – n (%) | 5 (5,7) | 6 (6,7) |

Chez les nouveau-nés, les scores APGAR¹⁸ (9 à 1 min et 10 à 5 min) et les gaz du sang au cordon étaient similaires (9 à 1 min et 10 à 5 min).

7.1.1.2 Étude de Ngan Kee

| | |
|---|--|
| Référence | |
| Clinicaltrials.gov | ChiCTR-TRC-12002135 (Chinese Clinical Trial Registry) |
| Objectif principal de l'étude | Comparer les perfusions de phényléphrine et de noradrénaline pour le maintien de la pression artérielle de parturientes avec rachianesthésie pour césarienne programmée |
| Type de l'étude | Étude prospective, comparative, randomisée, double-aveugle, réalisée en Chine. |
| Date et durée de l'étude | Non précisé dans la publication |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> – Césarienne programmée sous rachianesthésie – Grossesse à terme |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> – Grossesse multiple, travail en cours, anomalie fœtale connue, hypertension, maladie cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire, insuffisance rénale, thrombose mésentérique ou vasculaire périphérique |
| Schéma de l'étude | <p>Les patientes ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe noradrénaline : 5 µg/mL – Groupe phényléphrine : 100 µg/mL <p>Perfusion du début de l'injection intrathécale à l'accouchement ; débit initial de 30 mL/heure, puis adaptation en fonction de la pression artérielle mesurée, dans les limites de 0 à 60 mL/h (0 à 5 µg/min de noradrénaline ou 0 à 100 µg/min de phényléphrine)</p> |
| Traitements étudiés | <ul style="list-style-type: none"> – Groupe noradrénaline : 5 µg/mL – Groupe phényléphrine : 100 µg/mL |
| Critère de jugement principal | Débit cardiaque normalisé à 5 minutes (valeur normalisée = valeur mesurée/valeur initiale x100%) |
| Principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés | <ul style="list-style-type: none"> – Conséquences maternelles et sur le fœtus : – Fréquence cardiaque (bradycardie : <60 battements/min, hypotension (PAS<80% PAS initiale), hypertension (PAS>120% PAS initiale, – Apgar à 1 et 5 minutes, gaz du sang du cordon, saturation en oxygène, transfert en soins intensifs |
| Taille de l'échantillon | Afin de mettre en évidence une différence de 20 % entre les deux groupes de traitement, une puissance de 80 % et un risque alpha de 5 %, le nombre |

¹⁸ Le score d'Apgar allant de 0 à 10 permet d'évaluer l'état de santé d'un nouveau-né en appréciant son état clinique et son adaptation à la vie extra-utérine ; un score entre 8 et 10 représente un parfait état de santé

| | |
|---------------------------------|--|
| Référence | de sujets nécessaires a été évalué à 52 patientes par groupe (47 patients par groupe sans sortie d'essai) |
| Méthode d'analyse des résultats | <ul style="list-style-type: none"> – Test t de Student ou U de Mann-Whitney pour les données continues ; – Calcul de la différence entre les médianes par l'estimateur de Hodges-Lehmann ; – Test du χ^2 ou test de Fisher pour les données catégorielles ou binaires; – Significativité à $p < 0,05$. – Aucune gestion de la multiplicité des analyses n'était précisée dans la publication. |

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 104 patientes ont été randomisées :

- 52 patientes dans le groupe noradrénaline et ;
- 52 patientes dans le groupe éphédrine.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude de Ngan Kee

| | Groupe Noradrénaline (N = 49) | Groupe Éphédrine (N = 52) |
|--|-------------------------------|---------------------------|
| Age (ans) moyen \pm écart-type | 33,9 \pm 3,9 | 33,1 \pm 4,1 |
| Poids (kg) moyen \pm écart-type | 67,9 \pm 9,2 | 68,3 \pm 6,9 |
| Niveau supérieur du bloc | T3,5 | T4 |
| Intervalle moyen entre le déclenchement et l'accouchement (min) médian [Q1-Q3] | 29,4 [26,1–34,1] | 28,5 [26,2–34,2] |

→ Critères de jugement principal

La médiane du débit cardiaque normalisé à 5 minutes (écart interquartile) était plus élevée dans le groupe noradrénaline (102,7% ; [94,3 ; 116,7]) que dans le groupe phényléphrine (93,8% ; [85,0 ; 103,1]), avec une différence statistiquement significative de 9,8 % (IC95% = [2,8 ; 16,7], $p=0,004$).

→ Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les principaux résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- L'incidence de bradycardie (< 60 battements/min) était de 18,4 % dans le groupe noradrénaline et de 55,8 % dans le groupe éphédrine.
- L'incidence de l'hypotension (PAS $< 80\%$ PAS initiale) était de 8,2 % dans le groupe noradrénaline et de 7,7 % dans le groupe éphédrine.

- Aucun nouveau-né n'avait un Apgar à 1 et 5 minutes < 8 dans les 2 groupes ; l'ensemble des autres critères de jugement (gaz du sang du cordon, saturation en oxygène, transfert en soins intensifs) ne montraient pas de différence entre les 2 groupes.

7.1.2 Étude dans le cadre d'une anesthésie

7.1.2.1 Étude de Futier et al., 2017

| | |
|---|---|
| Référence | |
| Clinicaltrials.gov | NCT01536470 |
| Objectif principal de l'étude | Évaluer si une stratégie de prise en charge individualisée de la pression artérielle, en fonction de la physiologie individuelle du patient, peut diminuer les dysfonctionnements organiques postopératoires |
| Type de l'étude | Étude prospective, comparative, randomisée, groupes parallèles, réalisée dans 9 centres en France |
| Date et durée de l'étude | Décembre 2012 – Août 2016 |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 50 ans - Devant bénéficier d'une chirurgie sous anesthésie générale d'une durée d'au moins 2 heures - ASA \geq 2 - Indice de risque d'insuffisance rénale aiguë \geq III sur une échelle de I à V |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle sévère non contrôlée (PAS \geq180mm Hg ou PAD \geq 110mm Hg) - Insuffisance rénale chronique - Insuffisance cardiaque aiguë ou décompensée ou syndrome coronarien aigu - Infection préopératoire - Nécessité de chirurgie vasculaire rénale - Déjà traité par noradrénaline |
| Schéma de l'étude | <p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir une prise en charge standard ou individualisée</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe standard : administration de bolus IV de 6 mg d'éphédrine (max : 60mg) en cas de diminution de la PAS <80mm Hg ou <40% PA initiale de référence du patient. Si la PAS restait sous ce seuil après 60mg, administration de noradrénaline possible en traitement de secours. - Groupe individualisé destiné à maintenir la PAS à \pm 10% de la valeur de référence : noradrénaline diluée à 2,5 mg pour 250 mL de solution saline à 9 %, avec administration selon un débit ajusté selon une table. Diminution du débit en cas de bradycardie sévère (<40 battements/min) <p>Dans les deux groupes : administration IV de solution de Ringer à 4 mL/kg.</p> |
| Traitements étudiés | <ul style="list-style-type: none"> - Groupe standard : administration de bolus IV de 6 mg d'éphédrine - Groupe individualisé destiné à maintenir la PAS à \pm 10% de la valeur de référence : noradrénaline diluée |

| | |
|---|---|
| Référence | |
| Critère de jugement principal | Critère défini par la survenue d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) ET au moins 1 défaillance d'organe (rénale, respiratoire, cardiovasculaire, neurologique, de la coagulation) dans les 7 jours suivant la chirurgie. Population ITT modifiée (tous les patients randomisés et traités) |
| Principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés | <ul style="list-style-type: none"> – Composants individuels du critère de jugement principal – Modifications des variables hémodynamiques – Score SOFA à J1, J2, J7 – Score SIRS – Complications postopératoires – Durée de séjour en soins intensifs et à l'hôpital – Mortalité toutes causes à 30 jours |
| Taille de l'échantillon | Afin de mettre en évidence une différence de 20 % entre les deux groupes de traitement, une puissance de 95 % et un risque alpha de 5 %, le nombre de sujets nécessaire a été évalué à 268 patients (300 patients par groupe sans sortie d'essai). |
| Méthode d'analyse des résultats | <ul style="list-style-type: none"> – Test du χ^2 non ajusté pour critère principal – Régression logistique multivariée pour identifier les covariables associées à la survenue du critère principal – Utilisation de la procédure de Hochberg pour l'ajustement des tests multiples des composants du critère principal – Modèle à effets aléatoires utilisé pour les différences longitudinales de la PAS entre les groupes – Courbes de Kaplan-Meier pour la survenue des dysfonctions d'organes, avec estimation de l'effet de la randomisation par modèle de Cox – Pas d'ajustement pour les comparaisons multiples (à l'exception des composants du critère principal) ; donc critères secondaires à considérer comme exploratoires. – Significativité statistique à $p < 0,05$ |

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 298 patients ont été randomisés :

- 149 patients dans le groupe noradrénaline et ;
- 149 patients dans le groupe éphédrine.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 4 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude de Ngan Kee

| | Traitement individualisé (N = 147) | Traitement standard (N = 147) |
|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Age (ans) moyen (écart-type) | 69,7 (7,1) | 70,0 (7,5) |
| Hommes, n (%) | 125 (85) | 123 (84,8) |

| Pression artérielle de référence (mm Hg) moyenne (écart-type) | | |
|---|--------------|--------------|
| PAS | 135,4 (20,2) | 135,3 (17,1) |
| PAD | 75,1 (11,6) | 77,4 (12,1) |
| Classe ASA – n (%) | | |
| II | 62 (42,2) | 54 (37,2) |
| III | 84 (57,1) | 89 (61,4) |
| ≥ IV | 1 (0,7) | 2 (1,4) |
| Type de chirurgie – n (%) | | |
| Abdominale | 138 (93,9) | 140 (96,6) |
| Urgence de la procédure chirurgicale – n (%) | | |
| Programmée | 124 (84,4) | 123 (84,8) |

La population incluse était cohérente avec celle du périmètre de l'AMM.

→ Critères de jugement principal

La survenue du critère de jugement principal (présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique et d'au moins une défaillance organique) au cours des 7 jours suivant la chirurgie a eu lieu chez 56 (38,1%) patients du groupe traitement individualisé et 75 (51,7%) patients du groupe traitement standard, soit un risque relatif de 0,73 (IC95% = [0,56 ; 0,94], p=0,02) et une différence du risque absolu de -14% (IC95% = [-25%; -2%]).

→ Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les principaux résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- Au cours de la chirurgie, la PAS moyenne a été de 123 ± 25mm Hg dans le groupe traitement individualisé avec noradrénaline et de 116 ± 24mm Hg dans le groupe traitement standard ;
- La PAS était dans les valeurs prédéfinies tout au long de l'intervention sans besoin de vasopresseurs pour 6 patients dans le groupe traitement individualisé (4,1%) et 22 (15,2%) dans le groupe traitement standard. Un total de 38 patients (26,2%) dans le groupe traitement standard a reçu un traitement de secours par noradrénaline pour hypotension persistante malgré l'éphédrine vs 1 patient du groupe traitement individualisé qui a reçu de l'éphédrine.
- Une défaillance organique postopératoire a été retrouvée à J30 chez 68 (46,3%) patients du groupe traitement individualisé et chez 92 (63,4%) patients avec traitement standard.

7.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont disponibles. Ce critère n'est pas approprié au vu de l'indication de l'AMM.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Études cliniques randomisées issues de la littérature

→ cf. critères secondaires exploratoires au paragraphe 7.1

→ Étude Sharkey et al., 2018¹⁹

Il s'agit d'un essai clinique randomisée, en double aveugle, réalisées chez des femmes enceintes avec une césarienne programmée sous rachianesthésie. Les patients ont été randomisées pour recevoir soit 100 µg de phényléphrine, soit 6 µg de noradrénaline lorsque la pression artérielle systolique était < 50 bpm (l'administration d'éphédrine par voie intraveineuse était prévue aux deux groupes si la PAS était < 50 bpm et la fréquence cardiaque < 60 bpm ou si la PAS était < 80 % de la mesure initiale (à 2 lectures consécutives). Le critère de jugement principal était la bradycardie (FC < 50 bpm) pendant la période précédant l'accouchement. Les critères de jugement secondaires exploratoires comprenaient l'hypotension (PAS < 80 % de la valeur initiale), l'hypertension (PAS > 120 % de la valeur initiale), la tachycardie (HR > 120 % de la valeur initiale), ≥ 2 épisodes de bradycardie, des nausées, des vomissements, les gaz sanguins de l'artère et de la veine ombilicale et les scores d'Apgar du nouveau-né.

Au total, 112 patientes ont été randomisées. L'incidence de la bradycardie était plus faible dans le groupe noradrénaline (10,7%) par rapport au groupe éphédrine (37,5%) avec une différence de -26,8% (IC95 % = [-41,8% à -11,7%], p<0,001). En tant que critère secondaire exploratoire, à titre descriptif, la proportion de patients nécessitant des bolus de secours d'éphédrine était plus faible dans le groupe noradrénaline par rapport au groupe éphédrine. Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes dans l'incidence des autres résultats secondaires dont l'hypotension.

7.3.1.2 Méta-analyse en réseau de Singh et al., 2020

Cette méta-analyse en réseau (NMA) a suivi les recommandations PRIMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and network MetaAnalysis).

Une revue systématique des essais cliniques randomisés a été réalisée dans MEDLINE, Web of Science, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials and clinicaltrials.gov (31 janvier 2019). Deux examinateurs indépendants ont recueilli et extrait les données.

L'analyse primaire a utilisé une méta-analyse en réseau bayésienne à partir des études randomisées ayant au moins une comparaison de vasopresseurs utilisés en préventif ou en traitement de l'hypotension chez des femmes subissant une césarienne avec calcul des probabilités de rang des traitements comparés. Une méta-régression a été planifiée pour évaluer l'influence de différents paramètres sur les résultats : selon l'indication de césarienne (programmée ou non), la méthode d'administration (perfusion vs bolus) et l'objectif du traitement prophylactique ou curatif.

Le critère de jugement principal était l'excès de base au niveau de l'artère ombilicale. Les critères de jugement secondaires pour le fœtus étaient le pH artériel au sang du cordon, la pCO₂, le score APGAR à 1 et 5 minutes et la survenue d'hypotension ; pour la mère : les nausées, vomissements, hypertension et bradycardie.

Une revue systématique a été réalisée avec évaluation du risque de biais des études incluses dans la comparaison indirecte (notamment en termes de biais de sélection, biais d'attrition, biais de détection et biais de reporting). Les études avaient majoritairement un risque de biais faible ou mal établi d'après

¹⁹ A. M. Sharkey, et al. Comparison of intermittent intravenous boluses of phenylephrine and norepinephrine to prevent and treat spinal-induced hypotension in cesarean deliveries. *Anesthesia & Analgesia*, 2018.

les auteurs. Cependant, l'absence de biais de publication n'a pas été évaluée ; aucune évaluation de l' homo/hétérogénéité de l'effet thérapeutique entre les divers essais n'a été rapportée. L'utilisation de la méta-régression est la seule réponse à la recherche d'hétérogénéité. L'hypothèse de transitivité de la métaanalyse en réseau semble ne pas avoir été respectée car on ne peut considérer les populations incluses comme interchangeables entre les essais (par exemple, du fait de l'inclusion de malades bénéficiant d'une césarienne en situation d'urgence ou non, et surtout en situation de prophylaxie d'hypotension ou d'hypotension installée).

Résultats

Sur 864 références identifiées, 52 études cliniques randomisées ont été retenues pour un total de 4 126 patients. Parmi ces études, 44 études avaient comme critère de jugement principal l'excès de base au niveau de l'artère ombilicale (pour les autres études, il s'agissait d'un critère de jugement secondaire). Seuls les RCT avec données en intention de traiter (ITT) ont été retenues. Les traitements étudiés étaient la phényléphrine (48 groupes de patients), éphédrine (15 groupes), la noradrénaline (la métaraminole et le mephentermine non disponibles en France). La méthode d'administration était en bolus dans 24 études, en perfusion dans 22 études et en combinaison (perfusion et bolus) dans 6 études.

Les données reportées des études ont été l'excès de base au niveau de l'artère ombilicale, le pH et la PCO₂. Chez la mère, les paramètres rapportées ont été les nausées et les vomissements, la bradycardie. La noradrénaline, le métaraminol et la méphentermine seraient associés à une diminution de la probabilité d'effet négatif sur le rapport acide-base du fœtus. L'éphédrine est l'agent qui s'associait avec le plus d'effets secondaires chez la mère (excepté la bradycardie).

Cependant, les résultats de cette méta analyse en réseau sont de faible robustesse du fait de la violation des hypothèses inhérentes à ce type de méta-analyses (notamment, absence d'hétérogénéité et transitivité du réseau). Les critères d'inclusion ont été larges, non restreints aux seules situations de césarienne programmées, ni à l'objectif prophylactique ou thérapeutique pour l'hypotension artérielle de l'administration (en perfusion ou par bolus IV) des vasopresseurs.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de [nom du médicament] (DCI) (+ version + date) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Risques importants identifiés | – Aucun |
| Risques importants potentiels | – Risque d'erreur médicamenteuse |
| Informations manquantes | – Aucune |

7.3.3 Données issues du RCP

Le tableau suivant énumère les effets indésirables qui ont été observés à la suite d'un traitement par noradrénaline. Ces données ont été recueillies en grande partie à partir de déclarations spontanées et, en raison des difficultés à calculer des fréquences à partir des déclarations spontanées, la fréquence des effets indésirables énumérés n'est pas connue (elle ne peut être estimée à partir des données disponibles). Les effets indésirables sont répertoriés par ordre décroissant de fréquence pour chaque classe de systèmes d'organe (CSO).

| Classe de systèmes d'organes (CSO) | Effets indésirables |
|---|---|
| Affections psychiatriques | – Anxiété, insomnie. |
| Affections du système nerveux | – Céphalées transitoires, tremblements, confusion. |
| Affections oculaires | – Glaucome aigu. |
| Affections cardiaques | – Bradycardie, arythmie, modifications de l'électrocardiogramme, tachycardie, choc cardiogénique, cardiomyopathie de stress. |
| Affections vasculaires | – Hypertension, ischémie périphérique, y compris gangrène des extrémités, déplétion du volume plasmatique en cas d'utilisation prolongée. |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | – Dyspnée. |
| Affections gastro-intestinales | – Nausées et vomissements. |
| Affections du rein et des voies urinaires | – Rétention d'urine. |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | – Extravasation, nécrose au site d'injection |

Des surdosages ou des doses conventionnelles chez des personnes hypersensibles (par ex. patients présentant une hyperthyroïdie) peuvent entraîner une hypertension sévère avec céphalées violentes, photophobie, douleur rétrosternale lancinante, pâleur, fièvre, sudation intense et vomissements. Une hypertension peut éventuellement entraîner un œdème pulmonaire aigu, une arythmie ou un arrêt cardiaque ».

7.4 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans la **restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte**.

À ce jour, en France, les dosages existants des spécialités à base de noradrénaline sont compris entre 0,5 et 2 mg/mL et sont indiquées en perfusion intraveineuse, notamment dans le traitement d'urgence du collapsus ou la restauration et le maintien de la pression artérielle. CRONOMIR 10 microgrammes/ml (noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, est une spécialité à base de noradrénaline autorisée spécifiquement dans le cadre d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie générale lors d'une opération. Il n'y a pas d'autre spécialité à base de noradrénaline disponible dans cette indication. Elle est utilisable en perfusion (0,04 µg/kg/min et 0,1 µg/kg/min de noradrénaline tartrate équivalent à 0,02 µg/kg/min et 0,05 µg/kg/min de noradrénaline) et en bolus intraveineux (10 µg à 20 µg de noradrénaline tartrate équivalent à 5 µg à 10 µg de noradrénaline) avant le début de la perfusion, après une rachianesthésie ou l'induction d'une anesthésie générale. Cette présentation ne doit pas être diluée avant utilisation et est fournie prête à l'emploi. Il est à noter que la concentration de cette présentation n'est pas adaptée aux situations de soins critiques.

Étant un médicament euro-hybride de la spécialité de référence NORADRENALINE (Norépinephrine) 1:1000, solution à diluer pour perfusion, non commercialisée en France, **la demande d'inscription de la spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion repose sur des données issues de la littérature.**

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Dans le cadre de l'obtention de l'AMM, aucune étude de bioéquivalence clinique n'a été demandée du fait qu'il s'agissait d'une nouvelle forme pharmaceutique en intraveineux (IV) et que d'autres solutions IV disponibles étaient comparables ; de plus, aucun excipient n'était susceptible d'affecter la pharmacocinétique.

Dans le cadre de la rachianesthésie sous césarienne

Parmi les quatre publications qui ont été fournies par le laboratoire, les données retenues sont issues de :

- deux études randomisées, en double-aveugle, comparatives :
 - versus un bolus d'éphédrine 0,15 mg/kg réalisées chez 177 patients dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité et la tolérance d'une perfusion de noradrénaline 0,05 µg.kg⁻¹.min⁻¹ avant la rachianesthésie (Fan et al., 2021); L'incidence de survenue d'hypotension était significativement plus faible dans le groupe noradrénaline (29,5%) que dans le groupe éphédrine (44,9%) (OR: 0,51, 95% CI: 0,28–0,95 ; p=0,03).
 - versus phényléphrine 0 à 100 µg/mL chez 104 patients dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité et la tolérance d'une injection de noradrénaline 0 à 5 µg/min en fonction de la pression artérielle mesurée (Ngan Kee et al., 2015 et 2017) ; la médiane du débit cardiaque normalisé à 5 minutes (écart interquartile) était plus élevée dans le groupe noradrénaline (102,7% ; [94,3 ; 116,7]) que dans le groupe phényléphrine (93,8 %; [85,0 ; 103,1]), avec une différence statistiquement significative de 9,8 % (IC95% = [2,8; 16,7], p=0,004).

Dans le cadre d'une anesthésie générale

Trois études ont été fournies par le laboratoire, dont la publication détaillée d'une étude randomisée, en double-aveugle, comparative, versus un bolus d'éphédrine 6 mg (en cas de diminution de la PAS) (Futier et al., 2017).

L'objectif principal de l'étude était d'étudier l'efficacité et la tolérance de la noradrénaline diluée à 2,5 mg pour 250 mL de solution saline en termes de dysfonctionnements organiques postopératoires. Elle a été réalisée chez 292 patients de ≥ 50 ans devant bénéficier d'une chirurgie sous anesthésie générale d'une durée d'au moins 2 heures. La survenue du critère de jugement principal (présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique et d'au moins une défaillance d'organe) au cours des 7 jours suivant la chirurgie a été observée chez 56 (38,1%) patients du groupe traitement individualisé et 75 (51,7%) patients du groupe traitement standard, soit un risque relatif de 0,73 (IC95% = [0,56 ; 0,94], p=0,02) et une différence de risque absolu de -14% (IC95% = [-25%; -2%]).

Les autres données soumises par le laboratoire n'ont pas été décrites du fait de leur faible niveau de preuve (études observationnelles, non comparatives, ou de faible effectif).

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études dont les données d'efficacité et de tolérance disponibles. Ce critère n'est pas approprié au vu de l'indication de l'AMM.

→ Tolérance

Le profil de tolérance de la noradrénaline est connu, notamment au vu de son mécanisme d'action ; la majorité de ses effets indésirables sont dus à ses propriétés pharmacologiques (hypertension, ischémie périphérique, tachycardie). Selon le RCP, les surdosages ou des doses conventionnelles chez des personnes hypersensibles (par exemple, patients présentant une hyperthyroïdie) peuvent entraîner une hypertension sévère avec céphalées violentes, photophobie, douleur rétrosternale lancinante, pâleur, fièvre, sudation intense et vomissements. Une hypertension peut éventuellement entraîner un œdème pulmonaire aigu, une arythmie ou un arrêt cardiaque.

Les données observées dans les études cliniques ont été cohérentes avec les effets connus et semblent similaires aux effets de l'éphédrine en bolus. Mais aucune conclusion robuste ne peut être retenue de la méta-analyse en réseau de Singh et al.

→ Discussion

D'après les données disponibles issues de la revue de la littérature, les résultats des études cliniques randomisées, en double aveugle, ayant comparé la noradrénaline aux autres vasopresseurs disponibles en France et selon les posologies des AMMs, sont en faveur de la noradrénaline dans le traitement et en prévention des hypotensions induites par la rachianesthésie pour césarienne programmée.

Cette nouvelle présentation diluée et prête à l'emploi permettrait d'éviter potentiellement des erreurs de dilution lors des manipulations, d'assurer une plus grande maniabilité et d'adaptation au protocole d'administration de la noradrénaline, et de mettre en place une prophylaxie adaptée des variations tensionnelles au cours de l'anesthésie rachidienne et de l'anesthésie générale.

La portée des résultats doit néanmoins être appréciée en tenant compte des éléments suivants :

- la quantité d'effet démontrée de la noradrénaline dans les essais cliniques robustes reste modeste dans le cadre de la rachianesthésie sous césarienne ;
- la majorité des études dans le cadre d'une anesthésie générale avaient inclus de faibles effectifs ou une population de patients à risque (traitée par des chirurgies lourdes) ;
- la majorité de données disponibles issues de la littérature sont de faible niveau de preuve ;
- aucune étude comparative n'a été réalisée spécifiquement avec la spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion ;
- il n'existe aucune donnée démontrant une diminution du risque d'erreur d'administration de cette présentation.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites exposées en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact de CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré, faute de données.

En conséquence, CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

7.5 Programme d'études

Sans objet.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'hypotension au cours d'une anesthésie, repose sur la modification de la profondeur de l'anesthésie en fonction des données du monitoring systématique, la correction d'un bas débit cardiaque bas par expansion volémique, et/ou sur la correction d'une baisse des résistances vasculaires par l'administration de vasopresseur. Ces actions peuvent être entreprises simultanément. Les différents vasopresseurs se distinguent par leurs mécanismes d'action sur les fonctions vasculaires et cardiaques en fonction de leur affinité pour les récepteurs alpha et bêta adrénergiques.

Selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), les deux vasopresseurs utilisés, en première intention, sont l'éphédrine et la noradrénaline, du fait de leur

actions α et β combinées qui permettent une correction de l'hypotension artérielle avec une conservation du débit cardiaque malgré l'augmentation des résistances artérielles. Étant donné leurs courtes demi-vies, une administration intraveineuse en débit continu est à privilégier (sauf pour l'éphédrine).

Place de CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion dans la stratégie thérapeutique :

L'usage médical de la noradrénaline est une option bien établie au bloc opératoire pour le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle en tant que vasopresseur.

Par conséquent, comme les autres vasopresseurs disponibles, CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, est un traitement de première intention pour la restauration et le maintien adapté des variations tensionnelles au cours de l'anesthésie rachidienne et de l'anesthésie générale, notamment, dans ce dernier cas, chez les patients porteurs de comorbidités soumis à une chirurgie majeure. Tous les patients ne requièrent pas une correction de l'hypotension au cours de l'anesthésie notamment lorsque la baisse de pression artérielle est peu importante et les patients sans comorbidité (ASA 1²⁰).

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'apport de la noradrénaline par rapport aux autres vasopresseurs disponibles en termes d'efficacité et de tolérance, ni par rapport aux autres spécialités à base de noradrénaline en termes d'organisations des soins.

Pour rappel, selon le RCP, la concentration de cette présentation n'est pas adaptée aux situations de soins critiques telles que le traitement du choc septique ou cardiogénique et a fortiori de l'arrêt cardiaque. La noradrénaline doit être administrée uniquement par des professionnels de santé familiarisés avec son utilisation et disposant des installations appropriées pour surveiller le patient de façon adéquate. Il est recommandé d'administrer la solution de noradrénaline sur une ligne de perfusion veineuse exclusivement dédiée à cet effet.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- ➔ L'hypotension artérielle est fréquente au cours de la période péri-opératoire et est à l'origine de nombreuses complications. Elle est associée à la survenue de décès, de lésions rénales, myocardiques et cérébrales.
- ➔ La spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, est un médicament à visée symptomatique et préventif.
- ➔ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

²⁰ Le score ASA (American Society of Anesthesiologists) qualifie l'état de santé préopératoire d'un patient. Il permet ainsi d'en évaluer le risque anesthésique c'est à dire la morbidité (infection postopératoire, infarctus, défaillance respiratoire ou rénale...) et la mortalité ; 1 = patient en bonne santé.

→ Cette spécialité est un traitement de 1ère intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des complications suite à l'hypotension artérielle péri-opératoire et de sa prévalence ;
- du besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez les patients nécessitant une correction ou un maintien de l'hypotension artérielle avec une conservation du débit cardiaque et une augmentation de la charge artérielle, ainsi que d'encadrer un usage hors AMM de la noradrénaline ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives ;
- de l'usage de la noradrénaline diluée (hors-AMM) dans le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle mais de l'absence de réponse au besoin identifié en raison d'un impact supplémentaire non démontré sur la morbi/mortalité par la spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion ;
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion est important dans l'indication de l'AMM.

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

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données limitées issues de la littérature ayant démontré une efficacité de la noradrénaline diluée dans la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte,
- l'usage médical établi de la noradrénaline diluée dans le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle,
- de la plus grande maniabilité de la présentation déjà diluée et prête à l'emploi,

Mais au regard :

- de la quantité d'effet modeste de la noradrénaline diluée démontrée par rapport aux autres vasopresseurs dans des études cliniques robustes,
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance spécifiques de la spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion versus les autres vasopresseurs,
- de l'absence de démonstration formelle de la diminution du risque d'erreur lors de l'administration de la présentation déjà diluée,

la Commission considère que CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus les autres vasopresseurs disponibles en France.

9.3 Population cible

La population cible de CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, correspond aux patients adultes devant avoir une rachianesthésie ou anesthésie générale afin de restaurer et maintenir de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension qui peut en être induite.

En France, cette population représente environ 11 millions de patients par an. L'administration d'un bolus vasopresseur (le plus souvent éphédrine) est fréquente après l'induction d'une anesthésie, cependant, il est difficile d'estimer le pourcentage de patients qui vont nécessiter l'administration continue d'un agent vasopresseur comme la noradrénaline.

Si l'on considère la population des patients ayant une rachianesthésie, le principal contingent est représenté par les césariennes programmées (20% des accouchements) pour lesquelles l'administration sera quasi systématique, soit environ 150 000 interventions.

Dans le cadre de la chirurgie, on peut estimer à 5-10% le nombre de patients qui pourraient nécessiter l'administration continue d'un vasopresseur (chirurgie majeure, traumatologie...), soit environ 1,1 millions.

L'introduction de CRONOMIR 10 microgrammes/ml (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible des patients susceptibles de recevoir un vasopresseur au cours de l'anesthésie qui est en théorie représentée par l'ensemble des patients soumis à une anesthésie générale ou loco régionale pour une intervention chirurgicale ou un acte invasif. Cependant, tous les patients ne requièrent pas une correction de l'hypotension au cours de l'anesthésie notamment lorsque la baisse de pression artérielle est peu importante et les patients sans comorbidité. Ainsi, elle pourrait être estimée à 1,25 millions de patients par an.

10. Informations administratives et réglementaires

| | |
|--|---|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 20 avril 2022 Date d'examen et d'adoption : 21 septembre 2022 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs) | Non |
| Expertise externe | Non |
| Présentations concernées | CRONOMIR 10 microgrammes/mL, solution injectable/pour perfusion – Boîte de 10 flacons de 50 mL (CIP : 34009 550 874 1 0) |
| Demandeur | LABORATOIRE AGUETTANT |
| Liste concernée | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Date initiale (décentralisée) : 23/08/2021 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) |
| Code ATC | C01CA03 |

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire