

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 décembre 2013

KINOX 225 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé

Bouteille de 5 L (CIP : 34009 572 212 3 2)

Bouteille de 20 L (CIP : 34009 572 214 6 1)

KINOX 450 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé

Bouteille de 5 L (CIP : 34009 572 223 5 2)

Bouteille de 20 L (CIP : 34009 572 224 1 3)

Laboratoire AIR LIQUIDE SANTE FRANCE

DCI	Monoxyde d'azote
Code ATC (2013)	R07AX01 (monoxyde d'azote)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« KINOX est indiqué 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. »

SMR	Important
ASMR	La Commission considère que, comme INOMAX 400 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, KINOX 225 et 450 ppm mole/mole, gaz médicinal apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV (ASMR mineure) 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1ère intention en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés pour le traitement des poussées d'HTAP en chirurgie cardiaque.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	AMM initiale du 30 juillet 2004 dans le traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel \geq 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire : Rectificatif AMM du 05 novembre 2012 dans l'extension d'indication au traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri et postopératoires dans le cadre de la chirurgie cardiaque.
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 d'une extension d'indication de la spécialité KINOX (monoxyde d'azote) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans une extension d'indication. KINOX 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.

Pour rappel, KINOX (monoxyde d'azote) a aussi l'AMM pour le traitement des nouveaux-nés d'âge gestationnel $>$ 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou électrocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire (SMR important, KINOX partage l'ASMR majeure (niveau I) de INOMAX, Avis du 16 mars 2005).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« KINOX est indiqué :

- 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.

- en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés, pour le traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel \geq 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire, dans le but d'améliorer l'oxygénation et éviter le recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO). »

04 POSOLOGIE

« Hypertension artérielle pulmonaire dans le cadre de la chirurgie cardiaque :

KINOX doit être administré uniquement sur prescription d'un médecin anesthésiste ou spécialiste en soins intensifs. KINOX sera envisagé après optimisation des moyens thérapeutiques conventionnels. Le traitement par NO peut être instauré à tout moment en péri-opératoire s'il est nécessaire de diminuer la pression vasculaire pulmonaire.

Dans les essais cliniques, le monoxyde d'azote inhalé a été utilisé en complément des thérapeutiques conventionnelles utilisées en péri-opératoire comprenant les médicaments inotropes et vasoactifs. KINOX doit être administré sous surveillance étroite de l'état hémodynamique, de la pression pulmonaire et de l'oxygénation sanguine du patient.

Le traitement peut être initié avec la dose de 20 ppm qui sera ensuite réduit en fonction de la réponse clinique pour rechercher la dose minimale efficace se situant entre 2 et 20 ppm. Chez l'adulte, si l'effet clinique obtenu n'est pas suffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 40 ppm en essayant de la diminuer dès que les conditions hémodynamiques et l'oxygénation artérielle systémique le permettent.

Les effets du monoxyde d'azote inhalé sont rapides; la baisse de la pression artérielle pulmonaire et l'amélioration de l'oxygénation sont observées dans les 5 à 20 minutes qui suivent le début de l'administration.

Le traitement n'a pas lieu d'être poursuivi s'il n'est pas observé d'effet physiologique satisfaisant après une durée de traitement de 30 minutes.

Sevrage :

Les tentatives de sevrage du traitement par NO inhalé doivent débuter dès que l'état hémodynamique est stabilisé et de façon conjointe avec celui de l'assistance respiratoire et des traitements inotropes. Le traitement par monoxyde d'azote inhalé doit être interrompu de façon progressive et par étapes et sous étroite surveillance de la pression artérielle pulmonaire. L'administration sera diminuée graduellement jusqu'à la dose de 1 ppm qui sera maintenue pendant 30 minutes en surveillant la pression artérielle pulmonaire, 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 KINOX. Un sevrage trop rapide expose au risque d'augmentation brutale de la pression artérielle pulmonaire et de déstabilisation de l'état hémodynamique (effet rebond). En cas d'effet rebond, KINOX doit être à nouveau administré à la dose initiale de 5 ppm et une nouvelle tentative de sevrage ne sera ré-envisagée qu'après 12 à 24 heures

Contrôle du traitement :

Du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (O₂), ce qui peut provoquer une réaction inflammatoire et des lésions des voies respiratoires. Les concentrations inspirées de monoxyde d'azote et de dioxyde d'azote devront être mesurées en continu dans le circuit inspiratoire à proximité du patient à l'aide d'un équipement agréé (dispositif médical marqué CE). La concentration de NO₂ dans l'air inspiré devra rester aussi basse que possible. Pour la sécurité du patient; des seuils d'alerte durant le traitement doivent être réglés : monoxyde d'azote \pm 2 ppm de la dose à utiliser, NO₂ : 1 ppm. Si la concentration en NO₂ dépasse 1 ppm, la dose de monoxyde d'azote doit être immédiatement réduite. Immédiatement avant le début du traitement, si la concentration en NO₂ dépasse 0,5 ppm, la dose de monoxyde d'azote et/ou la FiO₂ devront être réduits autant que possible, après avoir éliminé un éventuel dysfonctionnement du système d'administration. Avec les ventilateurs volumétriques à débit discontinu, la surveillance de la spirométrie permet de détecter une augmentation importante du débit de KINOX s'il apparaît une différence entre le volume insufflé et le volume expiré. »

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. La spécialité INOMAX (monoxyde d'azote inhalé) a 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	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
INOMAX (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. »	29/05/2013	Important	ASMR IV (mineure)

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Mesures de réanimation cardiaque : hyperventilation, oxygénation, alcalinisation.

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)).

► Conclusion

INOMAX (monoxyde d'azote) est un comparateur pertinent dans cette indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Belgique	NON (sans objet)	
Espagne	OUI	
Portugal	OUI	
Italie	OUI	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de KINOX comme vasodilatateur en chirurgie cardiaque repose sur une étude faite chez l'enfant. L'efficacité du monoxyde d'azote (iNO) a été comparé à celle du placebo en prévention des poussées d'HTAP en post-opératoire. Bien que hors AMM, les résultats de cette étude seront présentés à titre d'information. Aucune étude n'a été présentée chez l'adulte dans cette indication pour KINOX.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté 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).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude disponible chez l'enfant

Etude Macrae (ALS-1-97-P-301, 1999)

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer la réduction relative des crises d'hypertension artérielle pulmonaire après utilisation préventive de concentrations faibles de monoxyde d'azote versus placebo (N₂) après chirurgie corrective de malformations cardiaques congénitales.

Méthodologie

Etude contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique. Cette étude a inclus des patients à haut risque d'hypertension artérielle post-opératoire suite à des chirurgies correctives pour des lésions shunt gauche-droite ou une obstruction du drainage veineux pulmonaire. Les patients ont été randomisés pour recevoir 5 ppm d'iNO ou le placebo (azote) dès leur arrivée en service de soins intensifs et au maximum 30 minutes après la chirurgie. Les patients ont été évalués après 30 minutes, 3h, 6h, 12h, 24h puis toutes les 12h, jusqu'à l'apparition du premier épisode d'HTAP grave, nécessitant un traitement ou jusqu'à l'extubation (48h ou 4 jours suivant le type d'intervention chirurgicale).

Critère principal de jugement :

Pourcentage de patients sans épisode d'HTAP à 48h.

Parmi les critères secondaires :

Durée d'inhalation du gaz, durée d'intubation et durée de séjour en unité de soins intensifs.

Résultats dans la population ITT:

Les résultats ont été évalués chez les 219 patients inclus (106 patients ont reçu iNO et 113 le placebo), d'âge moyen 5 mois.

Critère principal de jugement :

Le pourcentage de patients en vie à 48h sans épisode d'HTAP n'a pas été différent entre les deux groupes (87,7% dans le groupe iNO versus 85,8% dans le groupe placebo), p=0,7.

Critères secondaires :

- La durée moyenne d'inhalation a été plus courte dans le groupe placebo (35,5±24,6 heures) que dans le groupe iNO (45,1±28,6 heures, p<0,01).
- La durée moyenne d'intubation a été significativement plus courte dans le groupe placebo (4,3±4,1 jours) que dans le groupe iNO (5,1±4,8 jours, p=0,03).

- La durée moyenne de séjour en unité de soins intensifs a été significativement plus courte dans le groupe placebo (7,4±7,5 jours) que dans le groupe iNO (9,7±13,3 jours, p=0,04).

Conclusion : cette étude n'a pas permis de démontrer de différence en termes d'efficacité entre l'iNO et le placebo en prévention des poussées d'HTAP post-opératoire après chirurgie corrective de malformations cardiaques congénitales. A noter que le calcul de nombre de sujets nécessaires prévoyait d'inclure 275 patients, seuls 219 ont pu être inclus.

Données bibliographique chez l'enfant

Les études suivantes Goldman et al¹, Day et al² ont déjà été présentées à la Commission de la transparence lors de l'évaluation d'INOMAX, autre spécialité à base de monoxyde d'azote ayant l'AMM dans la même indication. Pour rappel, les conclusions tirées de ces études sont les suivantes :

- Etude Goldman et al : cette étude avait pour objectif de comparer les effets de deux vasodilatateurs (NO inhalé ou prostacycline IV) en cas d'HTAP post-opératoire après chirurgie cardiaque. En cas de poussées d'HTAP après chirurgie cardiaque, l'administration de monoxyde d'azote inhalée a été plus efficace et a un effet plus sélectif comme vasodilatateur des artères pulmonaires qu'une prostacycline IV. Mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la méthodologie : étude ouverte, absence de critère principal de jugement, multiplicité des critères évalués et de la taille réduite des effectifs.
- Etude Day et al : l'objectif de l'étude était de déterminer si le NO inhalé diminue l'incidence des crises d'hypertension artérielle pulmonaire par rapport au traitement conventionnel chez des enfants ayant une maladie cardiaque congénitale après une intervention chirurgicale de correction ou une transplantation cardiaque. L'administration par voie inhalée de monoxyde d'azote n'a pas réduit significativement la survenue des crises d'hypertension artérielle pulmonaire par rapport au traitement conventionnel chez des enfants après une intervention chirurgicale pour une maladie cardiaque congénitale. L'étude a pu manquer de puissance pour mettre en évidence une différence compte tenu du faible nombre d'événements survenus et de la taille réduite des effectifs.

NOTE

L'étude Russel et al³, n'a pas été retenue en raison de l'utilisation du iNO à une posologie non validée par l'AMM. Les études Miller et al⁴, Stocker et al⁵, n'ont pas été retenues en raison de l'utilisation du iNO dans une indication hors AMM. Les études Khazin et al⁶, Cai et al⁷, n'ont pas été retenues, en raison de la comparaison du iNO à la milrinone ainsi qu'à l'association milrinone + iNO. La milrinone est un agent utilisé surtout pour son action inotrope, cette comparaison est donc peu pertinente. Du fait de la taille trop réduite de ses effectifs, les résultats de l'étude Morris et al⁸, ne sont pas commentés.

¹ Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, Macrae DJ. Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:300-5.

² Day RW, Hawkins JA, McGough EC, Crezee KL, Orsmond GS. Randomized controlled study of inhaled nitric oxide after operation for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1907-12.

³ Russell I.A. et al. The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. *Anesth Analg*. 1998;87:46-51.

⁴ Miller O.I. et al. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet*.2000;356:1464-9.

⁵ Stocker et al. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2003;29:1996-2003.

⁶ Khazin V et al. Milrinone and Nitric oxide: combined effect on pulmonary artery pressures after cardiopulmonary bypass in children. *J of cardiothorac vascular Anesth*. 2004;18:156-9.

⁷ Cai J et al. Nitric oxide in conjunction with milrinone better stabilized pulmonary hemodynamics after Fontan procedure. *Artificial Organs*. 2008;32:864-869

⁸ Morris K. et al. Comparison of hyperventilation and inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after repair of congenital heart disease. *Crit Care Med*.2000;28:2974-8.

8.1.2 Etude disponible chez l'adulte (données bibliographiques)

Les études Fattouch et al⁹, Solina et al¹⁰, Rajek et al¹¹, Schmid et al¹², Winterhalter et al¹³ ont également déjà été présentées à la Commission lors de l'évaluation d'INOMAX. Pour rappel, les conclusions de ces études sont les suivantes :

- Etude Fattouch et al : cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité hémodynamique de l'utilisation postopératoire d'iNO inhalé, de prostacyclines inhalées et du nitroprussiate de sodium par voie intraveineuse (groupe contrôle) chez 58 patients ayant une sténose de la valve mitrale et des RVP élevées (> 250 dynes s/cm⁵) après chirurgie d'une valve mitrale. Les résultats ne permettent pas de comparer l'efficacité hémodynamique entre les trois groupes après chirurgie d'une valve mitrale. Les données suggèrent une amélioration de la prise en charge des patients recevant une prostacycline ou du monoxyde d'azote inhalé (iNO) par rapport à ceux recevant le nitroprussiate. De plus, par rapport au groupe recevant nitroprussiate, les patients recevant du iNO ou des prostacyclines inhalées ont pu arrêter plus vite la circulation extracorporelle, ont eu un temps d'intubation plus court et une durée de séjour en unité de soins intensifs moindre. Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la méthodologie : absence de critère principal de jugement, multiplicité des critères évalués, de la répétition des mesures effectuées sur les critères hémodynamiques et la taille réduite des effectifs.
- Etude Solina et al : l'objectif était de comparer l'efficacité et les effets indésirables du monoxyde d'azote inhalé (deux dosages possibles) à ceux de la milrinone (IV) sur les paramètres hémodynamiques à la fin de la circulation extracorporelle après chirurgie cardiaque. Chez les patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire après chirurgie cardiaque, un effet favorable de l'administration par voie inhalée de 40 ppm de NO sur la fraction d'éjection ventriculaire droite a été observé par rapport à ceux recevant 20 ppm de NO ou de la milrinone. Mais la comparaison à la milrinone, agent utilisé surtout pour son action inotrope positive est peu pertinente. De plus, les résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la méthodologie : étude ouverte, absence de critère principal de jugement, multiplicité des critères évalués, de la répétition des mesures effectuées et de la taille réduite des effectifs.
- Etude Rajek et al : cette étude avait pour objectif de comparer iNO inhalé et prostaglandine (E1 PGE1 administrée par voie IV) en termes de réduction des RVP chez des patients adultes subissant une transplantation cardiaque. Les données suggèrent que l'arrêt de la circulation extracorporelle est plus facilement réalisé lorsque les patients reçoivent iNO inhalé plutôt qu'une prostacycline par voie intraveineuse lors d'une transplantation cardiaque. Les résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la méthodologie : étude ouverte, absence de critère principal de jugement, multiplicité des critères évalués, de la répétition des mesures effectuées et de la taille réduite des effectifs.
- Etude Schmid et al : Cette étude avait pour objectif de comparer l'effet hémodynamique de trois vasodilatateurs (NO inhalé, prostaglandine E1 (PGE1) ou nitroglycérine (NTG) administrés chez des patients adultes avec une HTAP sévère après une chirurgie cardiaque. Cette étude suggère que chez des patients adultes ayant une HTAP sévère après chirurgie cardiaque, l'administration d'un vasodilatateur (NO par voie inhalée, NTG

⁹ Fattouch K, Sbraga F, Sampognaro R, Bianco G, Gucciardo M, Lavallo C, et al. Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study. *J Cardiovasc Med* 2006;7:119-23.

¹⁰ Solina A, Papp D, Ginsberg S, Krause T, Grubb W, Scholz P, et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:12-7.

¹¹ Rajek A, Pernerstorfer T, Kastner J, Mares P, Grabenwoger M, Sessler DI, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E1 during heart transplantation. *Anesth Analg* 2000; 90:523-30.

¹² Schmid ER, Burki C, Engel MH, Schmidlin D, Tornic M, Seifert B. Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 89:1108-15.

¹³ Winterhalter M, Simon A, Fischer S, Rahe-Meyer N, Chamtzidou N, Hecker H, et al. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22:406-13.

ou PGE1 par voie IV) permet de réduire les résistances vasculaires pulmonaires. Il semble que l'effet vasodilatateur après administration d'iNO a peu d'effet systémique. Les résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la méthodologie : étude ouverte, absence de critère de jugement principal, multiplicité des critères évalués, de la répétition des mesures effectuées et de la taille réduite des effectifs.

- Etude Winterhalter et al : l'objectif était de comparer l'efficacité hémodynamique après administration par voie inhalée de deux vasodilatateurs (iloprost et NO) en cas d'HTAP survenant au cours d'une chirurgie cardiaque après l'arrêt de la circulation extracorporelle. Cette étude suggère que, chez des patients ayant une HTAP après l'arrêt de la circulation extracorporelle pour chirurgie cardiaque, iloprost et iNO administrés par voie inhalée permettent de réduire la RVP et la PAP et d'augmenter le débit cardiaque. Cet effet semble avoir été plus important sous iloprost que sous monoxyde d'azote (NO). Les résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la méthodologie : étude ouverte, absence de critère principal de jugement, multiplicité des critères évalués, de la répétition des mesures effectuées et de la taille réduite des effectifs.

Nouvelle étude présentée : **Etude Khan et al**¹⁴

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée en cross-over. L'efficacité du iNO a été comparée à celle de la prostacycline (PGI₂) chez des patients ayant une HTAP et/ou une dysfonction du ventricule droit et/ou une hypoxémie au cours d'une transplantation cardiaque ou pulmonaire. Le critère principal de jugement a été la pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne. Les résultats sont disponibles chez 25 patients sur les 32 randomisés. Aucune différence n'a été mise en évidence sur ce critère entre les deux groupes.

NOTE

L'étude Radovancevic et al¹⁵ n'a pas été retenue en raison de l'utilisation du iNO à une posologie non validée par l'AMM. Du fait de la taille trop réduite de leurs effectifs, les résultats des études Kieler-Jensen¹⁶ (N = 13) et Argenziano et al¹⁷ (N=11) ne sont pas commentés.

En conclusion, les données disponibles pour KINOX (et INOMAX) et, 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.

08.2 Tolérance

8.2.1 Etude Macrae (ALS-1-97-P-301)

Les résultats de tolérance ont été évalués chez 219 patients. Aucune différence n'a été relevée entre le groupe iNO et groupe placebo en ce qui concerne l'incidence et la sévérité des événements indésirables, les paramètres hémodynamiques, les gaz du sang, et les paramètres respiratoires. Un total de 9 décès (groupe iNO = 3 décès, groupe placebo = 6 décès) et 19 événements indésirables graves (groupe iNO = 9 EIG, groupe placebo = 10 EIG) a été observé au

¹⁴ Khan T.A. et al. A prospective, randomized, crossover pilot study of inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin in heart transplant and lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:1417-24.

¹⁵ Radovancevic B et al. Nitric oxide versus prostaglandin E1 for reduction of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:690-5.

¹⁶ Kieler-Jensen N, Lundin S, Ricksten SE. Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin, prostaglandin E1, and sodium nitroprusside. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:436-43.

¹⁷ Argenziano M et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:340-5.

cours de l'étude et la période de suivi de 30 jours. Aucun lien n'a été établi entre l'utilisation de KINOX et la survenue de ces événements selon les investigateurs.

8.2.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 05/05/2008 au 04/05/2012

Suite à ce rapport une mention supplémentaire a été rajoutée :

- rubrique 4.3 « contre-indications » du RCP : « hypersensibilité au monoxyde d'azote »,
- rubrique 4.5 « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : « Les données disponibles semblent indiquer des effets additifs du monoxyde d'azote inhalé et d'autres vasodilatateurs agissant sur les systèmes GMPc et AMPc (inhibiteurs de phosphodiésterases, prostacycline, PGI₂, etc...) sur la pression artérielle pulmonaire et la fonction ventriculaire droite. Ces produits doivent donc être utilisés avec prudence au cours d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé. De plus, une possible synergie entre les effets antiagrégants plaquettaires de Kinox et la prostacycline et ses analogues est suggérée par des données expérimentales. »

8.2.3 Données issues du RCP

Troubles hématologiques et du système lymphatique

- Méthémoglobinémie :

Les nouveau-nés présentent une activité réduite de la MetHb-réductase et sont ainsi exposés à un risque plus important de développer une méthémoglobinémie. L'apparition d'une méthémoglobinémie > 5% a été observée malgré l'administration de concentrations appropriées de monoxyde d'azote. Le risque de méthémoglobinémie est majoré en cas de déficit en G6PD et de déficit en méthémoglobine réductase. La concentration de méthémoglobine dans le sang doit être surveillée.

- Inhibition de l'agrégation plaquettaire :

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 :

Des phénomènes de rebond, avec majoration de la vasoconstriction pulmonaire et hypoxémie, ont été observés après interruption brutale d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé, entraînant rapidement un collapsus cardiovasculaire. Une augmentation de FiO₂ et/ou la reprise du traitement par le monoxyde d'azote inhalé doivent alors être envisagées. Le sevrage du monoxyde d'azote inhalé doit être effectué avec précaution

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

- Réaction inflammatoire et atteintes lésionnelles des voies respiratoires :

Du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (O₂) et peut ainsi provoquer une réaction inflammatoire et des lésions dans les voies respiratoires. Des données chez l'animal suggèrent une sensibilité accrue des voies respiratoires à l'infection lors de l'exposition à de faibles taux de NO₂. La dose de monoxyde d'azote administrée devra être réduite si la concentration de NO₂ dépasse 0,5 ppm.

08.3 Résumé & discussion

KINOX (monoxyde d'azote inhalé, iNO) dans le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri- et post-opération en chirurgie cardiaque a été évalué dans une étude clinique

(Macrae) randomisée versus placebo, en double aveugle chez l'enfant, et sur des données bibliographiques.

Chez l'enfant, iNO (KINOX) n'a pas été différent du placebo pour la prévention des poussées d'HTAP post-chirurgie cardiaque pour malformations.

Les données bibliographiques, chez adulte et chez l'enfant, ne modifient pas les conclusions de l'évaluation d'INOMAX (iNO) 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:

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.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le monoxyde d'azote inhalé (INOMAX, KINOX) a l'AMM et est largement 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 KINOX, comme celui d'INOMAX, 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 cardiaque¹⁸ 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 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

¹⁸ Griffiths M. J. D., Evans T. Drug therapy: inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med 2005;353:2683-95.

aussi permettre de diminuer la prise des médicaments à effet inotrope¹⁹. 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 européennes²⁰ et américaines²¹ 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.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 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.

► KINOX 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.

► KINOX 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 fardeau de santé publique est donc faible.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de KINOX 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'intérêt de santé publique pour KINOX en chirurgie cardiaque chez l'adulte et chez l'enfant.

¹⁹ MacKnight B, Martinez EA, Simon BA. Anesthetic management of patients with pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;12(2):91-6.

²⁰ 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.

²¹ 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 fondé sur l'expérience clinique acquise hors-AMM et plusieurs publications ; il est important chez l'adulte et chez l'enfant.
- ▶ Il existe une alternative médicamenteuse : INOMAX, autre médicament à base d'iNO.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités KINOX 225 et 450 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 « en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés pour 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 » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que, comme INOMAX 400 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, KINOX 225 et 450 ppm mole/mole, gaz médicinal apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV (ASMR mineure) 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.

010.3 Population cible

La population cible de KINOX 225 et 450 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 an²², 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 KINOX pour le traitement d'une poussée d'hypertension artérielle pulmonaire au cours d'une chirurgie cardiaque (avis d'expert).

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

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnements

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

²² [SROS IDF 2010, source Rapport Chir Card APHP](#)