



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

28 février 2007

**CUROSURF 120 mg/1,5 ml, suspension pour usage intratrachéal ou intrabronchique en flacon unidose**

**Boîte de 1, code CIP : 557 752-0**

**CUROSURF 240 mg/3 ml, suspension pour usage intratrachéal ou intrabronchique en flacon unidose**

**Boîte de 1, code CIP : 557 753-7**

**Laboratoires CHIESI SA**

fraction phospholipidique extraite de poumon de porc

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux unités de soins intensifs en néonatalogie.

Date de l'AMM : 6 août 1992

Dernier rectificatif (extension d'indication) : 13 juillet 2006

Motif de la demande : Inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des Collectivités dans l'extension d'indication thérapeutique : « traitement des nouveau-nés prématurés à haut risque de présenter un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Fraction phospholipidique extraite de poumon de porc (renfermant 1% de protéines hydrophobes de bas poids moléculaire SP-B et SP-C).

### 1.2. Indications

*Ancien libellé d'indication :*

« Traitement des nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) ou maladie des membranes hyalines».

*Nouveau libellé d'indication :*

« Traitement des nouveau-nés prématurés **à haut risque de présenter** ou présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) **par déficit en surfactant pulmonaire** (maladie des membranes hyalines)».

### 1.3. Posologie

**Chez les prématurés à haut risque de développer un syndrome de détresse respiratoire aigu par déficit en surfactant et dont l'état fonctionnel respiratoire nécessite une intubation, la dose initiale est de 200 mg/kg. Elle doit être administrée le plus tôt possible, de préférence dans les 30 premières minutes de vie.**

Chez les prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire par déficit en surfactant, la dose initiale recommandée est de 200 mg/kg en administration unique, le plus tôt possible après la naissance, dès que le diagnostic de syndrome de détresse respiratoire est posé.

Une dose supplémentaire de 100 mg/kg peut être administrée 6 à 12 heures après la première dose à des nouveau-nés présentant des signes persistants de syndrome de détresse respiratoire et restant sous assistance ventilatoire.

La dose totale cumulée ne doit pas dépasser 400 mg/kg.

*Mode d'administration :*

Curosurf se présente sous deux dosages (240 mg et 120 mg) dans un flacon prêt à l'emploi qui doit être stocké au réfrigérateur (+2°C et +8°C ).

Le flacon doit être réchauffé jusqu'à 37°C avant l'utilisation et agité doucement de haut en bas afin d'obtenir une suspension uniforme.

La suspension doit être extraite du flacon au moyen d'une aiguille fine et d'une seringue stériles, puis instillée soit en dose unique directement dans la trachée basse, soit en deux demi-doses : une moitié dans la bronche principale droite et l'autre moitié dans la bronche principale gauche.

Après instillation, il est nécessaire de ventiler l'enfant manuellement pendant une période courte (à peu près 1 minute) en utilisant le même mélange d'oxygène que celui utilisé avant le traitement, afin de permettre une distribution uniforme.

Puis, l'enfant peut être reconnecté à un ventilateur dont le mélange sera ajusté en fonction de l'état clinique et des analyses des gaz du sang. Les enfants qui ne requièrent plus de ventilation assistée devront être extubés après l'administration de surfactant.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

R	:	système respiratoire
R07	:	autres produits du système respiratoire
R07AA	:	surfactant pulmonaire
R07AA02	:	phospholipides naturels

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

SURVANTA, surfactant d'origine bovine (béreactant), indiqué dans le «traitement des nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) et dont l'âge gestationnel est supérieur à 26 semaines» et pas en prophylaxie.

Il n'existe pas d'autre surfactant indiqué « en prophylaxie ».

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas de médicaments à même visée thérapeutique.

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni neuf études dont quatre (CEMGS<sup>1</sup> 1988, Speer<sup>2</sup> 1995, Ramanathan<sup>3</sup> 2004 et Malloy<sup>4</sup> 2005) ont concerné l'utilisation de CUROSURF en « curatif » (hors du champ d'extension d'indication qui fait l'objet de cet avis) et ne seront donc pas développées.

Quatre autres études (Walti 1995, Bevilacqua 1996 et 1997, Egberts 1993) et une méta-analyse Cochrane avaient pour objectif de comparer l'efficacité d'un traitement « prophylactique » par CUROSURF versus un traitement « curatif » administré en moyenne 6 heures après la naissance.

Trois d'entre elles ne seront pas prises en compte dans cet avis pour les raisons suivantes :

- étude Walti 1995<sup>5</sup>, dans laquelle la posologie utilisée dans le groupe « prophylaxie » (100 mg/kg dans les 15 minutes suivant la naissance) n'est pas conforme à celle validée par l'AMM de CUROSURF qui précise : « la dose initiale est de 200 mg/kg. Elle doit être administrée le plus tôt possible, préférablement dans les 30 premières minutes de vie ».

1 Collaborative European Multicenter Study Group « Surfactant replacement therapy for severe neonatal distress syndrome : an international randomized clinical trial » Pediatrics. 1988;82(5):683-91.

2 Speer CP et al « Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome » Arch. Dis. Child Fetal Ed. 1995;72(1):F8-13.

3 Ramanathan et al « A randomised, multicenter masked comparaisn trial of poractant alfa (CUROSURF) versus beractant (SURVANTA) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants» American journal of perinatology, 2004;21(3):109-19.

4 Malloy et al « A randomised trial comparing beractant ant poractant in neonatal respiratory distress syndrom» Acta paediatrica, 2005;94(6):779-84.

5 Walti et al. «Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25-31 weeks' gestation : a randomised, multicenter trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. The french multicenter collaborative group» Acta Paediatr.1995;84(8):913-21.

- étude Bevilacqua 1996<sup>6</sup>, ayant comparé l'utilisation prophylactique de 200 mg/kg de CUROSURF administré dans les 10 minutes suivant la naissance à la prise en charge habituellement pratiquée, du fait de l'absence d'information sur les modalités de « prises en charge habituelle ».
- étude Bevilacqua 1997<sup>7</sup>, dans laquelle seuls 93 patients ont pu être inclus pour des raisons logistiques alors que le nombre calculé de sujets nécessaires était de 174.

### **Etude Egberts 1993<sup>8</sup>**

Cette étude randomisée a comparé l'efficacité de l'administration de CUROSURF (200mg/kg) en prophylaxie (10 minutes après la naissance) et en curatif (6 à 24 heures après la naissance) chez 147 nouveau-nés prématurés.

Critères d'inclusion : âge gestationnel compris entre 26 et 30 semaines.

Critères d'exclusion : rupture prolongée des membranes (>3 semaines), anomalies congénitales majeures.

#### Traitement :

- Groupe prophylaxie : CUROSURF 200mg/kg intra-trachéale, une injection 10 minutes après la naissance (n=75).
- Groupe curatif : CUROSURF 200 mg/kg intra-trachéale, une injection 6 à 24 heures après la naissance chez les nouveau-nés nécessitant une ventilation assistée et chez lesquels la  $FiO_2 \geq 0,6$  (n=72).

Tous les nouveau-nés ont été intubés et ventilés.

Critères principaux d'évaluation : 6 heures après l'accouchement

- Amélioration du rapport  $TcPO_2/FiO_2$  (pression d'oxygène transcutanée / fraction d'oxygène inspiré).
- Réduction de la gravité du syndrome de détresse respiratoire (SDR) défini en 3 niveaux (0-1, 2 et 3-4)

Critères secondaires d'évaluation : mortalité à 28 jours, taux de complications (bronchodysplasies pulmonaires, persistance du canal artériel...).

La Commission prend note du choix de critères intermédiaires en tant que critères principaux d'évaluation. En effet, la mortalité à 28 jours et le taux de bronchodysplasies pulmonaires, critères cliniques pertinents, n'ont été évalués qu'en tant que critères secondaires d'évaluation.

### **RESULTATS** :

A 6 heures de vie, dans le groupe "prophylaxie" par rapport au groupe "curatif" :

*Critères principaux* :

- le rapport  $TcPO_2/FiO_2$  a été significativement amélioré: 39,7+15,3 versus 28,1+18,1,  $p < 0,001$ .
- la gravité du SDR a été significativement diminuée dans le groupe "prophylaxie" par rapport à celle du groupe "curatif" ( $X^2=14,9$ ,  $p=0,005$  : seuls résultats disponibles). Cette différence n'a pas été confirmée dans le sous-groupe de nouveau-nés dont la mère a été traitée par corticothérapie anténatale défini *a priori*.

6 Bevilacqua et al. «Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth : a multicenter prospective randomized trial» J Perinat Med. 1996;24(6):609-20.

7 Bevilacqua et al. «Use of surfactant for prophylaxis versus rescue treatment of respiratory distress syndrome : experience from an Italian-Bulgarian trial» Acta Biomed Ateneo Parmense. 1997;68 suppl 1:47-54.

8 Egberts et al. «Comparaison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than weeks' gestation : a randomized trial» Pediatrics. 1993;92(6):768-74.

### *Critères secondaires :*

La mortalité totale à 28 jours n'a pas été statistiquement différente entre les deux groupes (10/75 patients dans le groupe prophylaxie versus 15/72 dans le groupe curatif).

Des bronchodysplasies pulmonaires ont été observées chez 43% des patients du groupe « prophylaxie » versus 31% du groupe « curatif » ; de même des persistances du canal artériel ont été observées chez 31% des patients du groupe « prophylaxie » versus 22% du groupe « curatif » (NS).

Il est important de noter que, dans cette étude, le pourcentage de patientes ayant reçu une corticothérapie anténatale (dont l'effet préventif sur la maladie des membranes hyalines, est démontré, Crowley et al. 1990 et Roberts et al. 2006) était plus faible (25% dans le groupe prophylaxie versus 32% dans le groupe curatif) que dans la pratique actuelle.

### **Méta-analyse Cochrane 2001<sup>9</sup>**

Cette analyse a comparé l'effet d'un traitement prophylactique par surfactant à celui d'un traitement curatif du SDR chez des nouveau-nés prématurés.

Les études sélectionnées étaient randomisées et contrôlées, mais la plupart étaient anciennes et ne prenaient pas en compte l'évolution des pratiques de prise en charge des nouveau-nés prématurés.

Huit études ont été retenues : Bevilacqua 1996 (n=287 nouveau-nés de 24 à 30 semaines), Bevilacqua 1997 (n=93 nouveau-nés de 24 à 30 semaines), Dunn 1991 (n=182 nouveau-nés de moins de 30 semaines), Egberts 1993 (n=147 nouveau-nés de 26 à 30 semaines), Kattwinkel 1993 (n=1398), Kendig 1991 (n=479 nouveau-nés de moins de 30 semaines), Merritt 1991 (n= non précisé, nouveau-nés de 29 à 32 semaines), Walti 1995 (n=256 nouveau-nés de 25 à 31 semaines).

Les auteurs concluent à une réduction du risque de pneumothorax, d'emphysème pulmonaire interstitiel et de mortalité chez les nouveau-nés ayant reçu un surfactant « en prophylaxie » par rapport au surfactant « en curatif ».

### **3.2. Effets indésirables**

Selon le RCP « les effets indésirables rarement rapportés ont été : hémorragie pulmonaire, perturbations hémodynamiques (bradycardie, hypotension, hémorragie intra-crânienne), désaturation transitoire). Dans le contexte de prématurité, le lien de causalité entre Curosurf et l'effet rapporté n'a pas toujours été clairement établi. »

Dans l'étude Egberts, les auteurs précisent que l'administration de surfactant chez des prématurés sans SDR pourrait entraîner une surcharge lipidique des alvéoles.

Des effets indésirables ont été rapportés plus fréquemment après l'utilisation de surfactant « en prophylaxie » que lors de leur utilisation « en curatif » (Merritt 1991, Dunn 1991) : rétinopathie, persistance du canal artériel, augmentation des besoins en oxygène lors de la réanimation.

---

9 Soll et al. «Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity in preterm infants» The Cochrane collaboration, 23 april 2001.

### 3.3. Conclusion

Le laboratoire a fourni cinq études d'efficacité de l'administration de CUROSURF « en prophylaxie » en comparaison à une administration « en curatif ».

Dans l'étude Egberts 1993, les critères principaux d'évaluation ont été des critères intermédiaires : rapport  $TcPO_2/FiO_2$  et la gravité du SDR.

Sur le critère clinique, la mortalité totale à 28 jours (critère secondaire), aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.

La méta-analyse Cochrane en 2001, conclue à une réduction du risque de survenue de pneumothorax, d'emphysème pulmonaire interstitiel et de mortalité chez les nouveau-nés recevant le surfactant en prophylactique par rapport au surfactant en curatif après confirmation diagnostique de SDR.

Les protocoles d'administration choisis dans ces études pour la prophylaxie (en moyenne dans les 20 minutes suivant la naissance) et le curatif (en moyenne plus de 6 heures après la naissance) ne respectent pas les recommandations actuelles et les données de la littérature<sup>10</sup> quant à l'administration optimale de surfactant en curatif qui précisent que l'efficacité est d'autant plus importante que les doses utilisées sont fortes et que l'administration de surfactant est précoce (en moyenne moins de 3 heures après la naissance).

La démonstration de l'intérêt de l'administration de CUROSURF « en prophylaxie » repose sur des études relativement anciennes, concernant une population de nouveau-nés prématurés de moins de 30 ou 31 semaines d'aménorrhée, chez lesquels l'incidence de maladie des membranes hyalines est variable et se trouve modifiée de nos jours par l'évolution des pratiques de prise en charge (notamment du fait de l'administration quasi systématique d'une corticothérapie anténatale).

En effet, dans ces études, le pourcentage de patientes à risque d'accouchement prématuré ayant reçu une corticothérapie anténatale (facteur favorisant la maturation pulmonaire et ayant démontré un effet préventif sur la maladie des membranes hyalines, Cowley et al.) est faible (20%).

Ces études confirment l'intérêt d'une administration curative précoce de surfactant par rapport à une administration retardée mais ne soutiennent pas une administration prophylactique systématique.

Ainsi, on peut regretter l'absence d'études comparant une « administration curative précoce » (dans les trois heures suivant la naissance) à une « administration prophylactique ».

En effet, une approche prophylactique systématique semble conduire à traiter un grand nombre d'enfants ne le nécessitant pas : 45%, 60% et 68% respectivement dans les études de Walti, Bevilacqua et Egberts.

De plus, l'administration de surfactant impose certaines contraintes non dénuées de risque :

- nécessité d'intubation endotrachéale systématique,
- risque potentiel d'augmentation d'incidence de persistance du canal artériel,

Aucune donnée n'est disponible à long terme sur la réduction des séquelles respiratoires et neurologiques.

---

10 The Cochrane collaboration "Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome" April 18. 2004.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu dans l'extension d'indication

Le syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire des nouveau-nés prématurés est une affection grave pouvant engager le pronostic vital.

L'administration de CUROSURF est un traitement des nouveau-nés prématurés à haut risque de présenter ou présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines).

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

#### Intérêt de Santé Publique :

En dépit de la gravité du syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) chez les nouveau-nés prématurés, le fardeau en termes de santé publique est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

Le traitement de ce syndrome de détresse respiratoire s'inscrit dans une priorité de santé publique qu'est l'amélioration de la prise en charge des nouveau-nés prématurés (priorité GTNDO<sup>11</sup>, Maladies pédiatriques).

Au vu des résultats des essais cliniques, il est attendu de CUROSURF un impact en termes de morbi-mortalité. Toutefois, cet impact est difficilement quantifiable au regard des choix méthodologiques : critère principal intermédiaire (et non direct sur la mortalité ou la dysplasie broncho-pulmonaire), administration tardive de CUROSURF dans le groupe « curatif », faible fréquence de la corticothérapie anténatale.

De plus, la transposabilité des résultats des essais en situation réelle n'est pas assurée du fait d'une part, des difficultés à définir les prématurés à haut risque de présenter un SDR et susceptibles de bénéficier de ce traitement et d'autre part, de l'ancienneté des études qui ne prennent pas en compte l'évolution des pratiques recommandées aujourd'hui.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité dans l'indication « traitement des nouveau-nés prématurés à haut-risque de présenter un SDR ». Compte-tenu :

- de la disponibilité sur le marché de surfactants (CUROSURF et SURVANTA) déjà administrés en curatif aux nouveau-nés,
  - des difficultés à définir les prématurés à haut risque chez qui un bénéfice supplémentaire est attendu,
  - des incertitudes existantes sur les résultats cliniques,
- cet intérêt est, au mieux, faible.

Le Service Médical Rendu dans le traitement des nouveau-nés prématurés à haut risque de présenter un SDR est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

La commission de la Transparence considère que CUROSURF apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée (26 semaines d'âge gestationnel), à haut risque de présenter un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines).

---

11 GTNDO : Groupe Technique National de définition de Objectifs (DGS) 2003

#### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>12, 13</sup>

Les maladies des membranes hyalines sont dues à une insuffisance quantitative ou qualitative de la fonction tensioactive du surfactant pulmonaire, provoquée par l'immaturation pulmonaire du nouveau-né et/ou la destruction périnatale du surfactant.

La maladie touche essentiellement les prématurés, avec une incidence d'autant plus forte que l'âge gestationnel est faible (80% des nouveau-nés de moins de 28 semaines d'aménorrhée). Elle se caractérise par un tableau de détresse respiratoire néonatale à début précoce (dès les premières minutes de vie) qui associe rapidement : tachypnée > 60 cycles/min, cyanose oxygène-dépendante, signes de lutte respiratoire ou tirage quantifiés par le score de Silverman. Le syndrome de détresse respiratoire idiopathique du prématuré débute dès les premières heures de vie et s'accroît rapidement.

Le diagnostic étiologique repose sur les arguments suivants :

- cliniques : prédominance de signes de lutte (geignement expiratoire) et présence de crépitations à l'auscultation des deux champs pulmonaires,
- radiographiques : micro-granités diffus bilatéraux homogènes, réduction du volume radiologique des deux poumons,
- biologiques : rapport lécithine/sphingomyéline < 2 et/ou absence de phosphatidyl-glycérol dans les sécrétions pharyngées et/ou trachéales,
- évolutifs : aggravation de l'hypoxie dans les 24 à 48 heures.

Le traitement essentiel reste l'oxygénothérapie réalisée en pression atmosphérique, en pression positive continue (sur sonde naso-pharyngée), ou en pression positive intermittente, par ventilation assistée sur sonde naso-trachéale.

Le traitement étiologique repose sur l'administration de surfactant exogène qui réduit la mortalité et la morbidité chez les nouveau-nés souffrant de SDR. Deux surfactants naturels sont actuellement commercialisés en France : CUROSURF, surfactant d'origine porcine et SURVANTA, surfactant d'origine bovine.

Le traitement préventif de la maladie repose sur la prévention de la grande prématurité et la corticothérapie anténatale. Le NIH<sup>11</sup> recommande l'administration d'une dose de corticostéroïde chez toutes les femmes enceintes de 24 à 32 semaines présentant un haut risque d'accouchement prématuré (menace de naissance d'un grand prématuré).

CUROSURF est le seul surfactant actuellement disponible sur le marché ayant l'indication « traitement des nouveau-nés prématurés à haut risque de présenter un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) ».

#### 4.4. Population cible

La population cible de CUROSURF est représentée par les nouveau-nés prématurés avec un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- selon l'INED ([www.ined.fr](http://www.ined.fr)), environ 775 000 naissances ont été enregistrées en 2005,
- parmi eux environ 7% (INSERM 2003) sont nés prématurés (termes inférieur à 37 semaines d'aménorrhées) soit environ 55 000 nouveau-nés,
- l'incidence du syndrome de détresse respiratoire serait de 80% des prématurés de moins de 28 semaines et de 5 à 10% après 32 semaines. En tenant compte du fait

12 Gold F et al. "Physiologie et pathologie respiratoires. Fœtus et nouveau-né de faible poids" Masson;2000.

13 "Recommandations pour le traitement néonatal par surfactant" Paediatrics & Child Health 2005;10(2): 119-27.

que la grande majorité des prématurés naissent entre 32 et 37 semaines, on peut considérer que le SDR touche environ 10% de l'ensemble des naissances prématurées.

Ainsi la population cible de CUROSURF semble se situer autour de 5500 naissances par an dont potentiellement 1500 à 2000 à traiter en « prophylaxie » si l'on se limite aux nouveau-nés de moins de 28 semaines (avis d'expert).

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription des spécialités CUROSURF 120 mg/1,5 ml, et CUROSURF 240 mg/3 ml, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

##### Libellé des objectifs de l'étude :

La commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude de suivi des enfants traités par la spécialité CUROSURF en prophylaxie de la maladie des membranes hyalines. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des enfants recevant CUROSURF en prophylaxie (âge de naissance et âge gestationnel, caractéristiques cliniques à la naissance en particulier la fonction respiratoire),
- l'existence d'un traitement de la mère par corticoides en prophylaxie de la maladie des membranes hyalines et les caractéristiques de ce traitement : produit, posologies, date (âge gestationnel) et durée de traitement,
- l'âge de la mère et ses antécédents obstétricaux, en particulier les accouchements prématurés antérieurs (nombre et âge gestationnel),
- les modalités de traitement par CUROSURF (posologie, durée de traitement..).