

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 septembre 2014

**CUROSURF 120 mg/1,5 ml, suspension pour instillation endotrachéobronchique**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 557 752 0 1)

**CUROSURF 240 mg/3 ml, suspension pour instillation endotrachéobronchique**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 557 753 7 9)

Laboratoire CHIESI

DCI	Poractant alfa
Code ATC (2013)	R07AA02 (surfactant pulmonaire)
Motif de l'examen	<b>Réévaluation à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« CUROSURF est indiqué dans le 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) »</b>

SMR	<p>Le Service médical Rendu reste important chez les nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) lorsqu'ils :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ne respirent pas spontanément à la naissance et nécessitent une intubation immédiate,</li> <li>- respirent spontanément à la naissance mais ne répondent pas ou plus à une ventilation en pression positive continue (CPAP) et nécessitent une intubation pour stabilisation.</li> </ul> <p>Le Service médical Rendu est insuffisant en prophylaxie chez des nouveau-nés prématurés à haut risque de présenter un syndrome de détresse respiratoire.</p>
ASMR	<p>Dans le traitement des nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ne respirant pas spontanément à la naissance et nécessitant une intubation immédiate,</li> <li>- respirant spontanément à la naissance mais ne répondant pas ou plus à une ventilation en pression positive continue (CPAP) et nécessitant une intubation pour stabilisation,</li> </ul> <p>CUROSURF apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge de ces patients.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les spécialités CUROSURF représentent des traitements :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de première intention dans le traitement des nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) ne respirant pas spontanément à la naissance et nécessitant une intubation immédiate,</li> <li>- de seconde intention dans le traitement des nouveau-nés prématurés présentant un SDR par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) respirant spontanément à la naissance mais ne répondant pas ou plus à une ventilation en pression positive continue et nécessitant une intubation pour stabilisation.</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	Date initiale: 6 août 1992
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée à certains spécialistes (prescription réservée aux unités de soins intensifs en néonatalogie)
Classification ATC	2013 R                    Système Respiratoire R07                Autres produits du système respiratoire R07AA            Surfactant Pulmonaire R07AA02        Phospholipides naturels

## 02 CONTEXTE

En tant que traitement curatif, le SMR de CUROSURF est important et son ASMR avait été qualifié de « notable par rapport au SURFEXO en raison du moindre risque lié à la réduction du volume administré » (avis du 18 novembre 1992).

Dans son avis du 28 février 2007 relatif aux spécialités CUROSURF en traitement prophylactique de la détresse respiratoire du nouveau-né, la Commission de la transparence (avis du 28 février 2007), avait conclu à :

- un SMR important,
- une 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).

Dans cet avis la Commission demandait la mise en place d'une étude de suivi des enfants traités par la spécialité CUROSURF en prophylaxie de la maladie des membranes hyalines avec les objectifs suivants, décrire :

- 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 corticoïdes 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..).

L'étude ALIZE, étude post-inscription, a été réalisée afin de répondre à la demande de la CT. L'analyse de ses résultats a été effectuée par le groupe ISPEP en juin 2013. Considérant la nature de sa demande, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer les spécialités CUROSURF.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« CUROSURF est indiqué dans le 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) »

## 04 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1,2</sup>

---

De nombreuses maladies congénitales ou acquises se manifestent par un syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né (SDR) qui représente le motif d'hospitalisation en réanimation le plus fréquent dans cette tranche d'âge.

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 (> 50 cycles/min chez le nouveau-né à termes),
- cyanose oxygène-dépendante, qui peut être soit généralisée ou parfois plus difficile à diagnostiquer quand elle se limite aux lèvres et aux ongles,
- signes de lutte respiratoire (geignement expiratoire) 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.

### Prise en charge :

La prise en charge des SDR du nouveau né prématuré a récemment évolué du fait de l'utilisation plus fréquente de la corticothérapie anténatale et de méthodes moins invasives en routine telle que la ventilation en pression positive continue (CPAP).

Le traitement repose sur le maintien des échanges gazeux adéquats, une nutrition, le maintien dans un état d'homéostasie thermique et cardiovasculaire, si besoin en utilisant des vasopresseurs. Le but essentiel de la prise en charge respiratoire est l'amélioration de l'oxygénation.

### Traitement prophylactique

La prévention des syndromes de détresse respiratoire repose sur une prise en charge anticipée multidisciplinaire, associant à la fois les obstétriciens et les pédiatres néonatalogistes.

Le traitement préventif de la maladie repose sur la prévention de la grande prématurité et la corticothérapie anténatale.

### Traitement curatif

---

<sup>1</sup> Recommandations pour le traitement néonatal par surfactant. Paediatrics & Child Health 2005;10: 119-27.

<sup>2</sup> European consensus guideline on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. Neonatology 2013;103:353-68.

Chez les nouveau-nés respirant spontanément mais nécessitant une aide respiratoire, les traitements essentiels restent l'oxygénothérapie contrôlée, pour éviter une hyperoxie, et la stabilisation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) pulmonaire. Le mélange gazeux administré peut être enrichi en oxygène par supplémentation simple en pression atmosphérique, ou en pression positive continue (CPAP) intermittente qui permettent l'amélioration de la CRF. Ces méthodes favorisent le maintien d'un volume pulmonaire suffisant, une baisse de la résistance totale des voies aériennes, une amélioration de la compliance pulmonaire, de la fréquence respiratoire, du volume courant et du volume minute, avec un effet protecteur sur le surfactant endogène.

En cas d'échec, une intubation et une ventilation artificielle sont nécessaires en association avec un surfactant. Une extubation doit être envisagée le plus tôt possible afin de limiter les risques de dysplasie bronchopulmonaire.

Chez les nouveau-nés ne respirant pas spontanément, le traitement repose sur l'intubation endotrachéale pour la mise en place d'une ventilation mécanique continue en association avec un surfactant.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

En préventif : La prévention de la détresse respiratoire du nourrisson repose sur la corticothérapie anténatale qui permet une accélération de la maturation pulmonaire.

En curatif : Les comparateurs sont les autres médicaments utilisés dans la prise en charge des détresses respiratoires du nouveau-né par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines).

Depuis l'abrogation de l'AMM du SURVANTA, CUROSURF est le seul surfactant pulmonaire disponible sur le marché.

La prise en charge des détresses respiratoires du nouveau-né par surfactant est associée à des gaz médicaux :

- à base d'oxygène (OXYGENE MEDICINAL générique),
- à base de monoxyde d'azote inhalé (KINOX, INOMAX),.

### 06.2 Autres technologies de santé

En curatif, des techniques de ventilations, conventionnelle ou par oscillations à hautes fréquences, sont associées au surfactant.

#### ► Conclusion

**En préventif, il n'y a pas lieu de considérer de comparateur et en curatif, seul CUROSURF est le surfactant pulmonaire disponible sur le marché.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Date
Espagne	Oui	Décembre 2012
Belgique/Luxembourg	Oui	Septembre 2005
Italie	Oui	Octobre 2012
Pays-Bas	Oui	Avril 2001
Royaume-Uni	Oui	Février 1994
Irlande	Oui	Février 1994
Danemark	Oui	Novembre 2013
Suède	Oui	Octobre 2013
Finlande	Oui	Mai 1994
Norvège	Oui	Décembre 1994
Suisse	Oui	Octobre 2013
Allemagne	Oui	Janvier 1994
Grèce	Oui	Février 2000
Portugal	Oui	Décembre 1992
Turquie	Oui	Avril 2008
Etats-Unis	Oui	Novembre 1999
Canada	Oui	Janvier 2000

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b>	18 novembre 1992 In,scription
<b>Indication</b>	Traitement des nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) et dont le poids de naissance est égal ou supérieur à 700 g.
<b>SMR (libellé)</b>	Non défini
<b>ASMR (libellé)</b>	Par rapport à SURFEXO et en l'absence d'étude comparative, on peut constater que le volume administré est moindre, ce qui diminue un certain nombre de complications signalées avec SURFEXO comme les apnées. La commodité d'emploi est plus grande et globalement CUROSURF représente une amélioration du service médical rendu notable par rapport au SURFEXO en raison du moindre risque lié à la réduction du volume administré

<b>Date de l'avis</b>	28 février 2007 Extension d'indication
<b>Indication</b>	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)
<b>SMR (libellé)</b>	Le Service Médical Rendu dans le traitement des nouveau-nés prématurés à haut risque de présenter un SDR est important.
<b>ASMR (libellé)</b>	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).
<b>Demande d'étude</b>	La commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude de

suité 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 corticoïdes 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..).

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 09.1 Efficacité

Le laboratoire a fait état de 4 nouvelles études qui ont comparé plusieurs stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des nouveau-nés en détresse respiratoire :

- L'étude CURPAP<sup>3</sup> dont l'objectif était de comparer l'administration de CUROSURF avant une CPAP à la mise en place immédiate de CPAP en termes de jours sous ventilation mécanique,
- L'étude VON<sup>4</sup> dont l'objectif était de comparer 3 stratégies de prise en charge : surfactant puis ventilation mécanique, surfactant puis CPAP et CPAP précoce.
- L'étude COIN<sup>5</sup> dont l'objectif était de comparer la CPAP à l'intubation suivie de la ventilation,
- L'étude SUPPORT<sup>6</sup> dont l'objectif était de comparer la CPAP précoce au surfactant chez des grands prématurés.

Seule l'étude CURPAP a spécifiquement étudié l'intérêt de CUROSURF. Aucune des quatre études déposées n'a permis de mettre en évidence la supériorité d'une des différentes stratégies de prise en charge étudiées par rapport aux autres.

Par ailleurs, le laboratoire a fait état de 2 méta-analyses qui seront développées dans le paragraphe 9.1.4. :

- Rojas-Reyes 2012<sup>7</sup>, dont l'objectif était de comparer l'intérêt d'un traitement prophylactique par surfactant versus un traitement limité aux nouveau-nés avec SDR établi.
- Bahabue 2012<sup>8</sup> dont l'objectif était de comparer l'effet d'une administration précoce de surfactant versus une administration plus tardive chez des nouveau-nés prématurés avec SDR établi et nécessitant une intubation avec ventilation assistée.

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude post-inscription ALIZE qui sera détaillée dans le paragraphe 9.1.3.

Enfin, un rappel des données précédemment incluses dans les avis de la Commission est repris dans le paragraphe 9.1.1.

#### 9.1.1 Rappel des données initiales (avis CT du 28/02/2007)

*« 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<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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.*

<sup>3</sup> Sandri et al. Prophylactic or Early Selective Surfactant Combined With nCPAP in Very Preterm Infants. *Pediatrics* 2010; 125:1402-9.

<sup>4</sup> Dunn et al. Randomized Trial Comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterms neonates. *Pediatrics* 2011; 128:1069-76.

<sup>5</sup> Morley et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterms infants. *NEJM* 2008; 358:700-8.

<sup>6</sup> SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *NEJM* 2010;362:1970-9.

<sup>7</sup> Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.

<sup>8</sup> Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.

*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 prophylaxie 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>9</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 ».*

### **9.1.2 Données issues de l'étude CURPAP<sup>3</sup>**

Méthode : étude comparative CPAP précoce + CUROSURF (délivré en intratrachéal après intubation puis extubation dans l'heure, suivie d'une remise en CPAP) versus CPAP précoce seule, randomisée ouverte, en groupe parallèle évaluant l'efficacité de ces deux stratégies thérapeutiques en termes de conséquence sur la prise en charge respiratoire (ventilation mécanique) chez 208 nouveau-nés prématurés à risque de détresse respiratoire (âge gestationnel compris entre 25 et 28 semaines). Dans le groupe CPAP seule, en cas d'échec du traitement, du CUROSURF en rattrapage était administré de façon retardée.

Critères d'inclusion : nouveau-nés prématurés avec un âge gestationnel compris entre 25 et 28 semaines et 6 jours respirant spontanément à la naissance.

---

<sup>9</sup> 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.

Critères de non inclusion, notamment : APGAR <3 à 5 minutes, patients nécessitant une intubation endotrachéale pour réanimation cardiopulmonaire ou insuffisance respiratoire, pathologie engageant le pronostic vital à l'exception de la prématurité.

Traitement :

- CPAP + CUROSURF, n=105,
- CPAP seule, n=103.

Critère de jugement principal : pourcentage de nourrissons nécessitant une ventilation mécanique dans les 5 premiers jours de vie.

**RÉSULTATS** :

Dans la population en ITT, 31,4% des nourrissons du groupe CPAP + Curosurf et 33,0% des nourrissons du groupe CPAP seule ont été intubés pour MV dans les 5 premiers jours de vie : RR 0,95, IC 95% [0,64, 1,41], NS. Les résultats ont été confirmés dans l'analyse en PP

### 9.1.3 Données issues des méta-analyses

**Rojas-Reyes**<sup>7</sup> :

Cette méta-analyse est une mise à jour de la méta-analyse de Soll 2001<sup>10</sup> mentionnée dans le précédent avis de la Commission.

Dans cette nouvelle analyse, 5 nouvelles études ont été incluses dont seules deux tiennent compte des nouvelles pratiques de prise en charge comportant notamment la CPAP et le traitement corticoïde anténatale (SUPPORT et VON).

Dans cette mise à jour, les auteurs concluent que des résultats similaires pour les études sans application en routine de la CPAP ont été observés. Cependant, l'analyse en sous-groupe des études avec administration en routine de la CPAP indique que le bénéfice de l'administration de surfactant en prophylaxie reste à confirmer dans la mesure où le risque de dysplasie broncho-pulmonaire ou de décès s'est avéré plus faible chez les patients stabilisés par CPAP en association ou non avec un surfactant par rapport à un traitement prophylactique avec surfactant sans CPAP : RR 1,54, IC 95% [1,09 ; 2,18].

Ainsi, dans les conditions de prises en charge actuellement recommandées reposant notamment sur le traitement des mères par corticothérapie anténatale et la stabilisation des nouveau-nés avec SDR par CPAP, l'intérêt d'un traitement prophylactique par surfactant ne semble plus avéré.

Cette mise à jour, remet donc en cause l'utilisation de surfactant en prophylaxie dans un contexte de prise en charge optimale.

**Bahadue**<sup>8</sup>

Cette analyse a comparé l'effet d'une administration précoce de surfactant versus une administration plus tardive chez des nouveau-nés prématurés avec SDR établi et nécessitant une intubation avec ventilation assistée.

Les études sélectionnées étaient randomisées et contrôlées et six études ont été retenues.

Les auteurs concluent qu'une administration précoce de surfactant chez des nouveau-nés avec SDR intubés réduit significativement le risque de maladies pulmonaires chroniques (RR 0,69, IC95% [0,55 ; 0,86]) et de mortalité néonatale (RR 0,84, IC95% [0,74 ; 0,95]) par rapport au surfactant en administration tardive.

---

<sup>10</sup> Soll et al. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity in preterm infants. The Cochrane collaboration, 23 avril 2001.

## 9.1.4 Données issues de l'étude post-inscription ALIZE

### **OBJECTIFS ET METHODE**

Dans son avis du 28 février 2007, la CT avait souhaité que soit mise en place une étude post-inscription dont l'objectif était de décrire en situation réelle de traitement : les caractéristiques des enfants recevant CUROSURF en prophylaxie (âge de naissance/âge gestationnel, fonction respiratoire à la naissance), l'existence et la nature d'un traitement de la mère par corticoïdes, les caractéristiques de la mère (âge, antécédents obstétricaux) et les modalités de traitement par CUROSURF (posologie, durée de traitement..).

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place l'étude ALIZE.

Cette étude est une étude observationnelle transversale multicentrique en France dont l'objectif principal est de décrire en pratique courante les caractéristiques des nouveau-nés recevant CUROSURF en prophylaxie définie par un délai d'administration par rapport à la naissance inférieur ou égale à 15 minutes.

Les objectifs secondaires sont notamment de décrire les pratiques de prise en charge associées à la prophylaxie de la maladie des membranes hyalines (corticothérapie anténatale, facteur prédictif d'administration du traitement par CUROSURF,..).

Cette étude a été réalisée d'avril à décembre 2010 auprès des médecins spécialistes en pédiatrie ou réanimation pédiatrique exerçant dans des maternités de type 2b, 3 et SMUR pédiatrique.

Ont été inclus de manière consécutive, tous les nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA) quelle que soit leur prise en charge (ayant reçu ou non un traitement par CUROSURF).

Les critères de non-inclusion ont été le refus des parents et les nouveau-nés pour lequel la période d'aménorrhée est égale ou supérieure à 32 SA.

### **Principaux résultats :**

Au total, 58 centres (18 maternités de type 2b et 40 de type 3) et 47 pédiatres exerçant en maternité ou au sein d'un SMUR pédiatrique ont accepté de participer à l'étude.

Un total de **949/972** (97,6%) nouveau-nés prématurés répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion, avec les caractéristiques suivantes, a été analysé :

280 nouveaux nés avaient moins de 28 SA (29.5%) :

- sexe masculin : 52,5% ;
- âge gestationnel moyen : 26,3 SA, répartie comme suit : 24 SA n=27, 25 SA n=73, 26 SA n=86, 27 SA n=94 ;
- poids moyen : 843,6 grammes (ET  $\pm$ 166) ;
- 33,9% ne respiraient pas spontanément et 43,2% présentaient des épisodes d'apnée ;
- 44,1% d'entre eux avaient un score d'Apgar  $\leq$  7 à la 5<sup>ème</sup> minute et 24,4% un score de Silverman > 5.
- Prise en charge en salle de naissance :
  - o 97,8% ont bénéficié d'une ventilation assistée presque exclusivement après intubation endo-trachéale;
  - o 26,8%<sup>11</sup> ont bénéficié d'une ventilation spontanée en pression expiratoire positive
  - o 3,6% ont bénéficié d'un massage cardiaque externe.

Un total de 669 nouveaux nés avait moins de 28 à 31 SA (70.5%) :

- sexe masculin : 53,1% ;
- âge gestationnel moyen : 30,1 SA ; répartie comme suit : 28 SA n=132, 29 SA n=140, 30 SA n=193, 31 SA n=204 ;
- poids moyen : 1314,1 grammes (ET  $\pm$ 304) ;

---

<sup>11</sup> A noter que cette étude observationnelle précède la mise en place quasi systématique en routine de stabilisation par CPAP chez les nouveau-nés qui respirent à la naissance, ce qui explique ce taux de 26,8% seulement de stabilisation initiale par CPAP.

- 18,2% ne respiraient pas spontanément et 24,8% présentaient des épisodes d'apnée ;
- 22,6 % d'entre eux avaient un score d'Apgar  $\leq 7$  à la 5<sup>ème</sup> minute et 18,2% un score de Silverman  $> 5$  ;
- Prise en charge en salle de naissance :
  - o 77% ont bénéficié d'une ventilation assistée avec une intubation endo-trachéale chez moins d'un nouveau-né sur deux;
  - o 47,2% ont bénéficié d'une ventilation spontanée en pression expiratoire positive
  - o 3,1% ont bénéficié d'un massage cardiaque externe.

### **Traitement par CUROSURF**

Sur les 949 nouveau-nés analysés, 640 (67,4%) ont bénéficié d'au moins une administration de CUROSURF.

La fréquence et les délais d'administration de CUROSURF dans chaque sous-population sont résumés ci-après :

Tableau 1 : Fréquence et délai d'administration de CUROSURF :

<b>Délai d'administration</b>	<b>Administration précoce (&lt;15 min de vie)</b>	<b>Administration tardive (&gt;15 min de vie)</b>	<b>Pas d'administration</b>	<b>Total</b>
Prématurés de <28SA	145 (51,8%)	129 (46,1%)	6 (2,1%)	280 (29,5%)
Prématurés de 28-32 SA	87 (13,0%)	279 (41,7%)	303 (45,3%)	669 (70,5%)
<b>Total</b>	<b>232 (24,4%)</b>	<b>408 (43,0%)</b>	<b>309 (32,6%)</b>	<b>949</b>

Selon l'intention déclarée par les médecins, CUROSURF a été administré à visée prophylactique à 150 (54,7%) nouveau-nés de <28 SA dont 114 (76%) avant la 15<sup>ème</sup> minute et à 55 (15,0%) nouveau-nés de >28 SA dont 47 (75%) avant la 15<sup>ème</sup> minute.

La constatation de signes de détresse respiratoire a motivé le traitement chez 64% des nouveau-nés de moins de 28 SA (48,32% en cas de traitement avant la 15<sup>ème</sup> minute, 80,6% en cas de traitement après la 15<sup>ème</sup> minute) et dans la quasi-totalité des cas chez les nouveau-nés de 28-32 SA (89,7% en cas de traitement avant la 15<sup>ème</sup> minute; 97,5% en cas de traitement après la 15<sup>ème</sup> minute).

Les trois-quarts ont bénéficié d'une administration unique de CUROSURF.

L'instauration du traitement par CUROSURF chez les nouveaux nés de 28-32 SA est plus tardive que chez les nouveaux nés <28 SA (139,4 minutes  $\pm$  247,9 en moyenne *versus* 32,8 minutes  $\pm$  50,1) et se caractérise par des doses moins élevées (195,6 mg/Kg  $\pm$  36,7 *versus* 219,5 mg/Kg  $\pm$  49,6) et des ré-administrations moins fréquentes (18,3% *versus* 25,9%).

### **Facteurs prédictifs d'administration d'un traitement prophylactique dès la naissance**

Dans la population des très grands prématurés (<28SA), l'administration de CUROSURF est quasi systématique. L'instauration précoce (au cours des 15 premières minutes de vie) d'un traitement par CUROSURF semble être indépendante du profil du patient.

Chez les nouveau-nés de 28 à 32 semaines, les prématurés traités précocement par CUROSURF (n=87) se distinguent des prématurés non traités (n=303) par un âge gestationnel plus bas (OR<sup>12</sup>=3,1 [IC 95% : 2,5 – 4,1]) ; une absence de respiration spontanée plus fréquemment constatée à la naissance (OR= 3,3 [IC 95% : 1,6 – 6,8]) ; un recours moins fréquent à une CPAP nasale (OR= 4,8 [IC 95% : 2,6 – 9,1]) et une utilisation plus fréquente d'un saturomètre (OR= 0,2 [IC 95% : 0 ; 1 – 0,7]).

Selon les déclarations des médecins, la précocité de l'administration de CUROSURF ne semble pas motivée uniquement par l'âge gestationnel mais dépendre de la précocité des symptômes.

<sup>12</sup> Estimé selon un modèle logistique

## **Description des caractéristiques des mères et des accouchements :**

Les mères sont âgées de 30 ans  $\pm$ 5 en moyenne ; un indice de masse corporelle de 23 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  5. Une mère sur cinq a signalé une consommation tabagique pendant la grossesse. Un diagnostic anténatal de RCIU et de malformation fœtale ont été rapporté pour 158 et 33 grossesses respectivement.

Elles sont primipares dans 38,5% (475/772). Parmi les 475 femmes ayant des antécédents de grossesse, 51.2% reportent la survenue d'au moins un avortement avant 22 SA, 5.3% une mort fœtale *in utero* et 6.1% une interruption volontaire de grossesse.

Plus de 8 grossesses sur 10 ont été compliquées : menace d'accouchement prématuré (n= 484), rupture prématurée des membranes (n= 261), anomalie du rythme cardiaque fœtal (n= 174), éclampsie (n=149).

Une corticothérapie anténatale (bétaméthasone administrée principalement en cure unique) a été reçue par 84% des mères (648/772) en général dans les 48 ou 72 heures précédant l'accouchement.

La quasi-totalité des accouchements est survenue dans un contexte d'urgence (en centre périnatal de type III pour plus de 8 naissances sur 10, dans tous les autres cas un transfert par SMUR pédiatrique a eu lieu). Il y a eu 18% de grossesses multiples.

La proportion d'enfants nés par césarienne est de 64,2%.

## **09.2 Tolérance**

### **9.2.1 Données issues des études cliniques**

Dans l'étude CURPAP, des effets indésirables ont été observés chez 61 patients (58.1%) du groupe CPAP + CUROSURF et 60 patients (58.3%) du groupe CPAP seule. Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- Hyperbilirubinémie : 21 (20.0%) versus 12 (11.7%),
- Hypotension : 15 (14.3%) versus 11 (10.7%)
- Apnée : 14 (13.3%) versus 22 (21.4%),
- Acidose métabolique : 14 (13.3%) versus 12 (11.7%).
- Survenue d'un pneumothorax : 7 (6,7 %) versus 1 (1%)

Au total, 20 décès ont été observés avant la sortie de l'hôpital, 9 dans le groupe CPAP+CUROSURF et 11 dans le groupe CPAP seule.

### **9.2.2 Données issues des PSUR**

Au cours de la période du 1<sup>er</sup> mars 2008 et le 31 janvier 2014 couverte par les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR), 924 545 patients ont été exposés à CUROSURF.

Au cours de cette période, 60 cas ont été identifiés correspondants à 120 effets indésirables dont 90 graves (46 inattendus). Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (37 cas tous graves, correspondant à 42 effets indésirables) avec principalement des hémorragies pulmonaires (23 EI, 55%) et des pneumothorax (10 EI, 24%).

Sur les 37 cas graves rapportés dans ce SOC, 12 ont été d'évolution fatale. La cause du décès quand elle est connue était en rapport avec les conditions de prématurité des bébés.

Le profil de tolérance de CUROSURF n'a pas été modifié sur la base de ces données.

### **9.2.3 Données issues du RCP**

Selon le RCP : « Les effets secondaires rarement rapportés ont été: hémorragie pulmonaire, perturbations hémodynamiques (bradycardie, hypotension, hémorragie intracrânienne),

désaturation transitoire). Dans le contexte de prématurité, le lien de causalité entre Curosurf et l'effet rapporté n'a pas toujours été clairement établi ».

### 09.3 Données de vente

Selon les données du GERS fournies par le laboratoire, les ventes de CUROSURF en 2013 étaient de : 5 380 unités de 120 mg et 9 117 unités de 240 mg.

### 09.4 Résumé & discussion

Les données justifiant l'intérêt de CUROSURF dans la prise en charge des nouveau-nés en détresse respiratoire reposent sur les travaux montrant l'importance du surfactant exogène en général dans la prise en charge du grand prématuré. Des stratégies complémentaires de prise en charge (maturation par corticoïdes anténataux et stabilisation initiale par CPAP) ont modifié le profil des nouveau-nés malades à la naissance.

Une étude a comparé l'efficacité de l'association de CUROSURF à la ventilation en pression positive (CPAP) versus la CPAP seule (étude CURPAP) réalisée chez 208 nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel compris entre 25 et 28 semaines ayant bénéficié d'une maturation corticoïde anténatale dans plus de 96% des cas. Deux méta-analyses (Rojas-Reyes et Bahadue) et les données de l'étude post-inscription ALIZE complètent cette réévaluation.

Les données disponibles lors de la première demande d'inscription ont également été reprises.

#### **Principales données d'efficacité**

Rappel des conclusions de l'avis rendu en 2007: « *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.

Une approche prophylactique systématique semble conduire à traiter un grand nombre d'enfants ne le nécessitant pas en proportion de 45% (étude de Walti), 60% (étude de Bevilacqua) et 68% (étude d'Egberts).

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

- nécessité d'intubation endotrachéale systématique,
- des incertitudes liées au risque potentiel d'augmentation d'incidence de persistance du canal artériel.

Dans l'étude CURPAP, aucune différence significative en termes de pourcentage de nouveau-nés nécessitant une ventilation mécanique dans les 5 premiers jours de vie n'a été mise en évidence : 31,4% des nourrissons du groupe CPAP + CUROSURF et 33,0% des nourrissons du groupe CPAP seule ont été intubés pour MV dans les 5 premiers jours de vie : RR 0,95, IC 95% [0,64, 1,41], NS.

Dans la méta-analyse Rojas-Reyes, les auteurs concluent que des résultats similaires pour les études sans application en routine de la CPAP ont été observés. Cependant, l'analyse en sous-groupe des études avec administration en routine de la CPAP indique que le bénéfice de l'administration de surfactant en prophylactique reste à confirmer dans la mesure où le risque de dysplasie broncho-pulmonaire ou de décès s'est avéré plus faible chez les patients stabilisés par

CPAP en association ou non avec un surfactant par rapport à un traitement prophylactique avec surfactant : RR 1,54, IC 95% [1,09 ; 2,18].

Cette mise à jour, remet donc en cause l'utilisation de surfactant en prophylaxie dans un contexte de prise en charge optimale.

Dans la méta-analyse de Bahadue, les auteurs concluent qu'une administration précoce de surfactant chez des nouveaux nés avec SDR intubés réduit significativement le risque de maladies pulmonaires chroniques (RR 0,69, IC95% [0,55 ; 0,86]) et de mortalité néonatale (RR 0,84, IC95% [0,74 ; 0,95]) par rapport au surfactant en administration tardive.

L'étude Alize, bien conduite et de bonne qualité, indique que l'utilisation de CUROSURF est conforme à son indication et en accord avec les recommandations de bon usage.

Un traitement précoce par CUROSURF semble en pratique déterminée par la nécessité d'une ventilation assistée, ce qui diffère du traitement prophylactique de patients à risque.

La représentativité de cette étude vis-à-vis des données à l'entrée dans la cohorte Epipage 2 (Etude épidémiologique nationale sur le devenir des enfants de petits âges gestationnels actuellement en cours) et des données du PMSI en 2010 apparaît acceptable, bien qu'il soit constaté :

- une sur-représentation des nouveau-nés nés en établissement de type 3 (97% des nouveaux nés de l'étude ALIZE versus 90% dans le PMSI) qui expliquerait la plus grande sévérité des nourrissons traités par CUROSURF dans l'étude ALIZE (proportion plus importante des nourrissons de moins de 28 SA, poids de naissance moyen inférieur) ;
- une administration plus fréquente de surfactant chez les nouveau-nés < 28 SA.
- un taux relativement bas de stabilisation par CPAP par rapport aux recommandations actuelles.

#### **Principales données de tolérance :**

Dans l'étude CURPAP, des effets indésirables ont été observés chez 61 patients (58.1%) du groupe CPAP + CUROSURF et 60 patients (58.3%) du groupe CPAP seule. Les effets indésirables les plus fréquents ont été (>5%) : hyperbilirubinémie, hypotension, apnée et acidose métabolique et pneumothorax.

Selon le RCP : « Les effets secondaires 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 ».

#### **Discussion :**

L'intérêt d'une administration curative précoce de surfactant par rapport à une administration retardée a été démontré dans les études initialement déposées mais pas dans le cadre d'une administration prophylactique systématique.

Les nouvelles données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence la supériorité d'une des différentes stratégies de prise en charge étudiées par rapport aux autres.

Dans les conditions de prises en charge actuellement recommandées reposant notamment sur le traitement des mères par corticothérapie anténatale et la stabilisation des nouveau-nés par CPAP, l'intérêt d'un traitement prophylactique systématique par surfactant ne semble plus avéré. En revanche, l'importance d'un traitement précoce en cas de nécessité d'intubation pour ventilation assistée est établie, par rapport à une administration retardée sélective,

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

## 09.5 Programme d'études

Le laboratoire a fait mention de plusieurs d'études en cours pour une administration moins invasive de CUROSURF.

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>1,2</sup>

---

Le traitement des nouveau-nés prématurés repose sur le maintien d'échanges gazeux adéquats, une nutrition optimisée, le maintien d'un état d'homéostasie thermique et cardiovasculaire, si besoin en utilisant des vasopresseurs. Le but essentiel de la prise en charge respiratoire est l'amélioration des échanges gazeux.

### Traitement prophylactique

La prévention des syndromes de détresse respiratoire repose sur une prise en charge anticipée multidisciplinaire, associant à la fois les obstétriciens et les pédiatres néonatalogistes.

Le traitement préventif de la maladie repose sur la prévention de la grande prématurité et la corticothérapie anténatale systématique et désormais généralisée. Le consensus européen<sup>2</sup> recommande l'administration d'une dose de corticostéroïde chez toutes les femmes enceintes de 23 à 34 semaines présentant un haut risque d'accouchement prématuré (menace de naissance d'un grand prématuré).

### Traitement curatif

Chez les nouveau-nés respirant spontanément mais nécessitant une aide respiratoire, les traitements essentiels et systématiques restent l'oxygénothérapie contrôlée et la stabilisation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) pulmonaire par ventilation en pression positive continue (CPAP) ou de pression positive intermittente qui doivent être proposés précocement. Ces méthodes favorisent le maintien d'un volume pulmonaire suffisant, une baisse de la résistance totale des voies aériennes, une amélioration de la compliance pulmonaire, de la fréquence respiratoire, du volume courant et du volume minute

En cas d'échec, qui se manifeste par une aggravation clinique, une hypercapnie (> 60 mmHg), une intubation et une ventilation artificielle sont nécessaires en association avec un surfactant.

Chez les nouveau-nés ne respirant pas spontanément, le traitement repose sur l'intubation endotrachéale pour la mise en place d'une ventilation mécanique continue en association avec un surfactant administré de façon précoce.

Une extubation doit ensuite être envisagée le plus tôt possible afin de limiter les risques de dysplasie bronchopulmonaire.

### **Place de CUROSURF dans la stratégie thérapeutique :**

Dans les conditions de prises en charge actuellement recommandées reposant notamment sur le traitement des mères par corticothérapie anténatale et la stabilisation des nouveaux nés avec SDR par CPAP, l'intérêt d'un traitement prophylactique systématique par surfactant n'est plus avéré.

CUROSURF est le seul surfactant actuellement commercialisés en France. Compte-tenu des données cliniques disponibles et de l'évolution récente de la prise en charge des SDR du fait de l'utilisation plus fréquente de la corticothérapie anténatale et de méthodes moins invasives en routine telle que la CPAP, CUROSURF peut être proposé aux nouveau-nés prématurés :

- respirant spontanément à la naissance mais ne répondant plus à la CPAP et nécessitant une intubation pour stabilisation,
- ne respirant pas spontanément à la naissance et nécessitant une intubation immédiate.

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

## 011.1 Service Médical Rendu

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

► Dans les conditions de prises en charge actuellement recommandées reposant sur le traitement systématique des mères par corticothérapie anténatale, l'intérêt d'un traitement prophylactique par surfactant n'est pas avéré.

► L'intérêt d'une administration de CUROSURF dans le traitement des nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) :

- ne respirant pas spontanément à la naissance et nécessitant une intubation immédiate,
- respirant spontanément à la naissance mais ne répondant pas ou plus à une ventilation en pression positive continue et nécessitant une intubation pour stabilisation,

est bien démontré.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important uniquement dans le cadre d'un traitement curatif dans les populations précitées.

► Il n'existe pas d'autre surfactant disponible sur le marché.

► Dans un contexte d'évolution de la prise en charge comportant désormais la prescription systématique d'une corticothérapie anténatale chez la mère, l'intérêt de CUROSURF en administration prophylactique n'est pas établi.

► Les spécialités CUROSURF représentent des traitements :

- de première intention dans le traitement des nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) ne respirant pas spontanément à la naissance et nécessitant une intubation immédiate,
- de seconde intention dans le traitement des nouveau-nés prématurés présentant un SDR par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) respirant spontanément à la naissance mais ne répondant pas ou plus à une ventilation en pression positive continue et nécessitant une intubation pour stabilisation.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'augmentation régulière du taux de prématurité en France depuis 1995 (établi à 7,4% de la totalité des naissances en 2010<sup>13</sup> et de la gravité du SDR par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines), le poids sur la santé publique, associé à la prématurité est considéré comme important (228 825 DALYs en 2004 dans la Zone Euro A). Celui associé à la prévention et au traitement du SDR est modéré compte tenu de son incidence chez les prématurés estimée à environ 10% des naissances et donc du plus faible nombre de nouveau-nés prématurés concernés.

<sup>13</sup> B Blondel et Kermarrec. Enquête nationale périnatale. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Inserm. Mai 2011. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les\\_naissances\\_en\\_2010\\_et\\_leur\\_evolution\\_depuis\\_2003.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf)

L'amélioration de la prise en charge des nouveau-nés prématurés auquel participe le traitement du SDR par CUROSURF s'inscrit dans le cadre de priorités de santé publique établies liées à la santé périnatale (3<sup>ème</sup> Plan périnatalité 2005-2007, objectifs 45 et 47 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique « réduire la mortalité périnatale de 15% en 2008 (soit 5,5 pour 1 000 au lieu de 6,5) » et « réduire la fréquence des situations périnatales à l'origine de handicaps à long terme »,). En 2010, le HCSP<sup>14</sup> précise que l'indicateur de mortalité périnatale ne montre pas de tendance favorable.

Compte tenu :

- des résultats de la méta-analyse Cochrane<sup>8</sup> démontrant l'intérêt d'un traitement curatif précoce versus tardif en termes de mortalité néonatale chez les nouveau-nés avec un SDR ayant nécessité une ventilation assistée ;
- du peu de données à long terme disponibles sur la réduction des séquelles respiratoires et neurologiques après traitement par surfactant ;
- des résultats actualisés de la méta-analyse Cochrane<sup>7</sup> discutant l'intérêt d'un traitement prophylactique systématique par surfactant au vu des nouvelles études tenant compte des changements de pratique intervenus dans la prise en charge du SDR et notamment de l'administration désormais très fréquente d'une corticothérapie maternelle anténatale (84% dans l'étude Alize), et de l'utilisation courante de méthode de ventilation non invasive telle que la CPAP ;
- des résultats de l'étude Alize sur les conditions d'utilisation de CUROSURF en France mettant en évidence d'une part, l'utilisation quasi systématique de CUROSURF chez les très grands prématurés et d'autre part, un traitement précoce plutôt que prophylactique chez les nouveau-nés <32 SA ne confirmant ainsi pas une utilisation prophylactique systématique ;

l'impact sur la morbi-mortalité du traitement par CUROSURF est faible en France.

La spécialité CUROSURF reste donc susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique qui demeure.

Au vu des nouvelles données présentées, l'impact de CUROSURF sur la santé publique rendu est faible, uniquement dans les situations curatives énoncées ci-dessus.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu de CUROSURF 120 mg/1,5 ml et CUROSURF 240 mg/3 ml, suspension pour instillation endotrachéobronchique reste important chez les nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) lorsqu'ils :**

- ne respirent pas spontanément à la naissance et nécessitent une intubation immédiate,
- respirent spontanément à la naissance mais ne répondent pas ou plus à une ventilation en pression positive continue et nécessitent une intubation pour stabilisation.

**et est insuffisant en prophylaxie chez des nouveau-nés prématurés à haut risque de présenter un syndrome de détresse respiratoire.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le « traitement des nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) et aux posologies de l'AMM.**

---

<sup>14</sup> Objectifs de santé publique. Evaluation des objectifs de santé publique Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Propositions. Avis et Rapports. Haut Conseil de Santé publique. Avril 2010.

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le traitement des nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines) :

- ne respirant pas spontanément à la naissance et nécessitant une intubation immédiate,
- respirant spontanément à la naissance mais ne répondant pas ou plus à une ventilation en pression positive continue et nécessitant une intubation pour stabilisation,

CUROSURF apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge de ces patients.

## 011.3 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 :

- respirant spontanément à la naissance mais ne répondant plus à CPAP et nécessitant une intubation pour stabilisation,
- ne respirant pas spontanément à la naissance et nécessitant une intubation immédiate.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- selon l'INSEE, environ 810 000 naissances ont été enregistrées en 2013,
- parmi eux environ 7,4% (Rapport de la DREES octobre 2011) sont prématurés soit environ 60 000 nouveau-nés,
- selon les experts l'incidence du syndrome de détresse respiratoire serait d'environ 80% des prématurés de moins de 28 semaines et de 10% après 32 semaines. En tenant compte du fait que la grande majorité des prématurés naissent entre 32 et 37 semaines, on peut considérer que le SDR touche environ 7 500 à 8 000 naissances prématurées.

### **Estimation :**

Ainsi la population cible de CUROSURF est comprise entre 7 500 et 8 000 naissances par an.



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 (béraactant), 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..).