



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mai 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine les spécialités suivantes :

PNEUMOREL 0,2%, sirop
1 flacon de 150 ml (CIP : 313 798-1)

PNEUMOREL 80 mg, comprimé enrobé
B/30 (CIP : 319 297-4)
B/100 (CIP : 319 301-1)

Laboratoires SERVIER

fenspiride (chlorhydrate de)

liste II

Date de l'AMM : 08/12/1993

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) ; Collectivités

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu par les spécialités.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fenspiride (chlorhydrate de)

1.2. Indication remboursable

Traitement des signes fonctionnels (toux et expectoration) au cours des bronchopneumopathies.

Remarque : ce traitement ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement antibiotique si besoin.

1.3. Posologie

PNEUMOREL 0,2%, sirop

- Nourrissons et enfants : 4 mg/kg/jour
Soit, en dessous de 10 kg : 2 à 4 cuillères à café (5 ml) par jour
au dessus de 10 kg : 2 à 4 cuillères à soupe (15 ml) par jour
- Adultes : 3 à 6 cuillères à soupe (15 ml) par jour

PNEUMOREL 80 mg, comprimé enrobé

Réservé à l'adulte : 1 comprimé 2 à 3 fois par jour.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la Commission du 23 mars 2000

Le service médical rendu de ces spécialités a été apprécié en prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

Le niveau de service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé les résultats de 6 études.

Etude PIROZYNSKI (2001, non publiée)

Il s'agit d'une étude de phase IV randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de PNEUMOREL, comprimé versus placebo chez 183 patients atteints de bronchite chronique. La durée de traitement a été de 6 mois.

L'analyse a été réalisée en per protocole et a porté sur 157 patients (75 dans le groupe PNEUMOREL, 82 dans le groupe placebo)

26 patients ont arrêté le traitement et la cause de cet arrêt n'est pas connue.

Critères d'inclusion :

- VEMS compris entre 40% et 80% de la valeur théorique
- VEMS/CV $\leq$ 70%
- Augmentation du VEMS de moins de 10% de la valeur théorique 15 minutes après une inhalation de 0,5 mg de terbutaline (BRICANYL® - Turbuhaler).

Critère principal d'efficacité :

Le critère principal était le nombre et la durée des exacerbations observées durant les 6 mois de traitement.

Les exacerbations étaient définies, selon les critères de l'American Thoracic Society, par une modification des symptômes cliniques (toux, dyspnée, expectorations et sécrétions bronchiques) pouvant entraîner un changement de la prise en charge par rapport à l'état basal du patient.

Résultats :

En fin de traitement, le nombre moyen d'exacerbations par patient a été de 0,53 dans le groupe PNEUMOREL versus 1,12 dans le groupe placebo ($p=0,038$).

La durée moyenne de ces exacerbations par patient a été de 3,28 jours dans le groupe PNEUMOREL versus 7,34 jours dans le groupe placebo ($p=0,034$).

On observe une différence significative en faveur de PNEUMOREL lors de l'évaluation des symptômes cliniques suivants : présence et intensité de la toux ($p=0,037$), expectoration ($p=0,049$), aspect des sécrétions bronchiques ($p=0,021$).

Commentaires

Les caractéristiques cliniques des patients (répartition des VEMS) dans les deux groupes ne sont pas disponibles, de même que la nature des traitements concomitants.

Il est donc impossible de savoir si les malades recevaient bien par ailleurs les traitements recommandés en fonction de leur stade de sévérité.

La définition et la description des exacerbations sont trop imprécises pour qu'il soit possible d'en apprécier la signification clinique.

La justification du calcul du nombre de sujets nécessaires à la réalisation de l'étude n'est pas précisée.

L'ensemble de ces éléments limite la pertinence clinique de cette étude et son interprétation.

Cette étude ne permet pas de préciser une éventuelle quantité d'effet du fenspiride.

Etude KAFE¹

Il s'agit d'une étude de phase IV randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité de PNEUMOREL comprimé versus placebo dans le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique qui ne correspond pas à l'indication AMM du produit.

Trente et un patients atteints de BPCO (VEMS < 35%) ont été inclus dans le groupe PNEUMOREL et 20 dans le groupe placebo.

La durée de l'étude a été de 4 mois.

L'évaluation a porté sur des critères cliniques multiples (dyspnée, toux, expectoration, nombre de surinfections annuelles) et des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR).

Aucun critère principal de jugement n'est précisé.

La durée de l'étude (4 mois) a été trop courte pour pouvoir évaluer un éventuel effet sur les exacerbations. En effet, la durée recommandée est de 6 à 12 mois au moins.

La justification du calcul du nombre de sujets nécessaires à la réalisation de l'étude n'est pas précisée. Les caractéristiques démographiques et cliniques des sujets à l'inclusion ne sont pas fournies.

Les traitements concomitants ne sont pas précisés. Il est donc impossible d'apprécier leur conformité aux recommandations actuelles.

Les méthodes de validation des outils de mesure des symptômes ne sont pas précisées. La pertinence des critères de jugement et des résultats est discutable.

Compte tenu des insuffisances méthodologiques de cette étude et d'une évaluation dans une indication hors AMM, ses résultats ne peuvent être pris en compte par la Commission.

Etude OLIVIERI²

Il s'agit d'une étude de phase IV randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité de PNEUMOREL comprimé sur des critères cliniques (toux, expectoration, accès dyspnéiques, signes auscultatoires) et les épreuves fonctionnelles respiratoires EFR chez 40 patients atteints de bronchites chroniques versus l'association d'enzymes « protéolytiques/balsamiques ». La durée de l'étude a été de 20 jours.

Le nombre de patients est faible. La justification du calcul du nombre de sujets nécessaires à la réalisation de l'étude n'est pas précisée.

Les caractéristiques démographiques et cliniques comparées des sujets à l'inclusion ne sont pas fournies.

Les traitements concomitants ne sont pas conformes aux recommandations actuelles (sur-représentation des théophyllines, antibiotiques systématiques en état stable).

L'association enzymes « protéolytiques/balsamiques » prise pour produit de comparaison ne peut être considérée comme un traitement de référence.

Les méthodes de validation des outils de mesure des symptômes ne sont pas précisées.

Compte tenu des insuffisances méthodologiques de cette étude, ses résultats ne peuvent être pris en compte par la Commission.

Etude AKOUN³

Il s'agit d'une étude de phase IV en double aveugle versus placebo ayant évalué l'intérêt d'un traitement au long cours par PNEUMOREL comprimé sur l'évolution de la fonction

¹ Publiée dans Vie Méd 1984 ; 2 (3) : 200-3

² Sem Hôp Paris 1979 ; 55 (17-18) : 931-34

³ Akoun et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. Eur Respir Rev 1991,1, Rev 2, 111-125

respiratoire dans les bronchopneumopathies chroniques non spécifiques, indication hors AMM, chez 212 patients.

Critères d'inclusion : patients ayant une bronchite chronique avec un VEMS compris entre 35 et 80%, non asthmatiques, sans traitement par corticoïdes per os ou inhalés.

Les traitements concomitants n'étaient pas conformes aux recommandations actuelles (utilisation préférentielle de théophylline, peu de malades recevant des bêta2 mimétiques ou des anticholinergiques).

L'évaluation a porté sur des critères multiples (toux, expectoration, dyspnée, spirométrie, gazométrie).

Aucun critère principal de jugement n'est précisé.

25 patients du groupe PNEUMOREL ont arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables.

Les méthodes de validation des outils de mesure des symptômes ne sont pas précisées.

Compte tenu des insuffisances méthodologiques de cette étude et d'une évaluation dans une indication hors AMM, ses résultats ne peuvent être pris en compte par la Commission.

Etude REBOUL⁴

Il s'agit d'une étude de phase IV ayant évalué PNEUMOREL injectable dans le traitement des poussées de surinfections saisonnières des bronchopneumopathies de l'adulte et PNEUMOREL comprimé comme traitement de relais dans les poussées de surinfections respiratoires chez 45 patients atteints de bronchopneumopathie chronique en poussée de surinfection aiguë.

L'étude n'a pas été réalisée en aveugle, ni dans le cadre de l'indication de l'AMM.

L'évaluation a porté sur des critères cliniques multiples (dyspnée, toux, expectoration, signes auscultatoires) et des épreuves fonctionnelles respiratoires.

Aucun critère principal de jugement n'est précisé.

La durée de suivi de l'étude est courte (12-20 j), rendant impossible l'évaluation de l'effet sur les récidives.

La justification du calcul du nombre de sujets nécessaires à la réalisation de l'étude n'est pas précisée. Les caractéristiques cliniques (fonction respiratoire) comparées des sujets à l'inclusion ne sont pas fournies.

Les traitements concomitants étaient interdits à l'exception d'une antibiothérapie obsolète par troléandomycine, ce qui n'est pas conforme aux recommandations actuelles sur le traitement des exacerbations de BPCO.

Les méthodes de validation des outils de mesure des symptômes ne sont pas précisées.

Compte tenu des insuffisances méthodologiques de cette étude et d'une évaluation dans une indication hors AMM, ses résultats ne peuvent être pris en compte par la Commission.

Etude LEOPHONTE⁵

Il s'agit d'une étude de phase IV randomisée en double aveugle versus placebo ayant évalué l'efficacité de PNEUMOREL comprimé chez 19 patients (8 dans le groupe PNEUMOREL, 11 dans le groupe placebo) atteints de BPCO, indication hors AMM.

La durée de l'étude a été de 3 mois.

L'évaluation a porté sur des critères cliniques multiples (toux, expectoration, dyspnée, surinfection), des critères d'EFR (CV, VEMS) et des critères gazométriques (PaO₂, PaCO₂).

⁴ publiée dans Vie Méd 1978 ; 59 (24) : 2107-10

⁵ publiée dans Vie Méd 1986 ; 23-24 : 1047-51

Aucun critère principal de jugement n'est précisé.

La justification du calcul du nombre de sujets nécessaires à la réalisation de l'étude n'est pas précisée. Les caractéristiques démographiques et cliniques comparées des sujets à l'inclusion ne sont pas fournies.

Les traitements actuellement recommandés dans la BPCO (bronchodilatateurs ± corticostéroïdes inhalés) étaient interdits.

Les méthodes de validation des outils de mesure des symptômes ne sont pas précisées. La pertinence clinique des critères endoscopiques est inconnue.

Compte tenu des insuffisances méthodologiques de cette étude et d'une évaluation dans une indication hors AMM, ses résultats ne peuvent être pris en compte par la Commission.

Conclusion

L'ensemble de ces études présente des insuffisances méthodologiques ne permettant pas de préciser une éventuelle quantité d'effet du fenspiride. La pertinence clinique des résultats des études fournies n'est donc pas assurée.

3.2. Effets indésirables (données RCP)

PNEUMOREL 0,2 POUR CENT, sirop

- Troubles digestifs (nausées, épigastralgies), somnolence.
- Rare possibilité de tachycardie modérée, cédant à une diminution de la posologie.
- Des réactions allergiques ont été très rarement rapportées : érythème, rash, urticaire, oedème de Quincke, érythème pigmenté fixe.
- La présence de jaune orangé S peut entraîner des réactions d'hypersensibilité.

PNEUMOREL 80 mg, comprimé enrobé

- Troubles digestifs (nausées, épigastralgies), somnolence.
- Rare possibilité de tachycardie modérée, cédant à une diminution de la posologie.
- Des réactions allergiques ont été très rarement rapportées : érythème, rash, urticaire, oedème de Quincke, érythème pigmenté fixe.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

4.1. Caractère habituel de gravité des affections traitées

La bronchite aiguë est définie comme une inflammation aiguë des bronches ou des bronchioles chez un sujet par ailleurs en bonne santé. L'atteinte bronchique se manifeste au début par une toux non productive et peut évoluer vers une toux plus ou moins productive. D'étiologie très majoritairement virale, l'évolution est généralement bénigne et la guérison spontanée survient en une dizaine de jours. La toux peut cependant persister au-delà de ce délai. L'expectoration est un symptôme fréquent des bronchites aiguës.

La bronchite chronique a une définition classique : toux et expectoration pendant au moins 3 mois par an et au moins deux années consécutives.

La BPCO se caractérise par une obstruction progressive des voies aériennes distales se traduisant par une diminution non complètement réversible des débits aériens. En France, 90% des cas de BPCO sont liés au tabac. Les exacerbations de BPCO sont d'origine non infectieuse une fois sur deux. En cas d'origine infectieuse, l'étiologie peut être virale (une fois sur deux) ou bactérienne.

4.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

En l'absence de données cliniques pertinentes, l'efficacité de ces spécialités est mal établie.

La tolérance est acceptable.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est mal établi.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Bronchite aiguë

Le traitement de la bronchite aiguë est symptomatique et repose sur les antalgiques et les antipyrétiques pour les symptômes associés au syndrome viral. Les antitussifs centraux (codéine, dextrométhorphan, pholcodine, noscapine) non associés peuvent avoir une utilité dans certaines situations en cas de toux non productive.

BPCO et bronchite chronique : prise en charge au long cours

Le traitement de la bronchite chronique est l'arrêt du tabagisme et des autres expositions environnementales (aérocontaminants professionnels).

Aucune thérapeutique médicamenteuse ne permet de modifier le déclin à long terme de la fonction pulmonaire qui est la caractéristique spécifique de la BPCO. L'arrêt du tabagisme, seule mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'insuffisance respiratoire, est un objectif prioritaire, quel que soit le stade de la maladie (grade A).⁶ La recherche et la prévention d'une éventuelle exposition respiratoire aux polluants professionnels font également partie des premières mesures à mettre en œuvre (grade A). La réhabilitation a une place importante dans la prise en charge des malades atteints de BPCO.

En dehors des exacerbations, les médicaments utilisés dans la BPCO visent à diminuer les symptômes et à réduire les complications.

Les bronchodilatateurs (β -2 stimulants et anticholinergiques) en prise à la demande ou en continu constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO (grade A). Les théophyllines à libération prolongée peuvent être utilisées en cas de difficulté d'utilisation des bronchodilatateurs inhalés ou d'amélioration insuffisante de la dyspnée mais leur effet sur le VEMS et la CV est modeste⁷ et leur index thérapeutique étroit.

Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO. Actuellement, les corticoïdes inhalés ne sont indiqués en association à un bronchodilatateur longue durée d'action que chez les patients atteints de BPCO sévère à très sévère avec un VEMS < 50 % de la valeur théorique et des exacerbations répétées. Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés. L'oxygénothérapie est réservée aux patients avec une hypoxémie ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg) diurne à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

Exacerbations de BPCO et bronchite chronique

Au cours des exacerbations de BPCO, la prise en charge repose avant tout sur les bronchodilatateurs, les antibiotiques dans certaines situations particulières (expectoration purulente + dyspnée et/ou augmentation de volume de l'expectoration), les corticostéroïdes systémiques en cas de réversibilité documentée de l'obstruction bronchique, la kinésithérapie de désencombrement, l'oxygénothérapie et si besoin la ventilation assistée, en premier lieu non invasive.

Le traitement de la BPCO comprend l'usage de bronchodilatateurs bêta-2 agonistes et/ou les anticholinergiques. En cas de bronchospasme associé, une corticothérapie de courte durée peut être instaurée. L'antibiothérapie n'est réservée qu'aux situations où l'étiologie

⁶ recommandations de la Société de pneumologie de langue française (2003) et le consensus international GOLD, « Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease » (actualisation 2004)

⁷ Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease – Cochrane review 2006

infectieuse est présumée par l'augmentation de la dyspnée, la persistance et surtout l'augmentation du volume et de la purulence de l'expectoration au cours du temps (recommandation de grade B).

Pour une courte période, la kinésithérapie de drainage est indiquée.

Il n'existe pas de recommandations pour l'utilisation de PNEUMOREL dans cette pathologie.

La prise en charge des BPCO repose sur l'arrêt du tabac et la prescription de bronchodilatateurs (bêta-2 agonistes et anticholinergiques).

Parmi les autres traitements médicamenteux, les théophyllines sont proposées en cas de difficultés d'utilisation des bronchodilatateurs inhalés ou d'amélioration insuffisante de la dyspnée (grade B). Les vaccinations anti-grippale (grade A) et antipneumococcique (grade C) sont recommandées.

Selon les recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (2003) : « Il n'est pas recommandé de prescrire des antitussifs et des médicaments susceptibles de provoquer une dépression respiratoire.

La prescription de fenspiride et d'antileucotriènes n'est pas recommandée. »

Par conséquent, PNEUMOREL n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des signes fonctionnels (toux et expectoration) au cours des BPCO.

4.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ;
- de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique,

ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans l'indication de l'AMM.