

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

22 juin 2005

ATROVENT 0,50 mg/1 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
Boîte de 30 récipients unidoses de 1 ml (CIP: 365 809-4)

ATROVENT 0,50 mg/2 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
Boîte de 10 récipients unidoses de 2 ml (CIP: 365 730-9)

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Bromure d'ipratropium

Liste I.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie.
Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5143-5-8 du code de la santé publique).

Date de l'AMM et des rectificatifs :

ATROVENT 0,50 mg/1 ml ADULTES : AMM 19 juin 2002,

ATROVENT 0,50 mg/2 ml ADULTES : AMM 20 novembre 1992,

Rectificatif condition de prescription et délivrance : décembre 2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale / sortie de réserve hospitalière

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Bromure d'ipratropium

1.2. Originalité

Le principe actif est le bromure d'ipratropium, le seul bronchodilatateur anticholinergique utilisé en inhalation pour nébulisation.

1.3. Indication(s)

Traitement symptomatique des asthmes aigus graves et des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte en association avec un bêta-2 mimétique d'action rapide.

Remarque: l'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs. Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être envisagées en association au traitement bronchodilatateur.

1.4. Posologie

ATROVENT 0,50 mg/1ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

Chez l'adulte la dose usuelle est de 0,5 mg par nébulisation soit 1 dose unitaire de 1 ml diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 5 ml.

ATROVENT 0,50 mg/2 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

Chez l'adulte la dose usuelle est de 0,5 mg par nébulisation soit 1 dose unitaire de 2 ml diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 5 ml.

Les nébulisations peuvent être répétées toutes les 20 à 30 minutes en fonction de l'état clinique du patient.

Mode d'administration (pour les deux formes)

Cette solution d'ipratropium doit être administrée par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur).

Se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé.

Diluer la quantité nécessaire d'ipratropium dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume total de 5 ml.

Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 litres/minutes) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.

La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.

Après inhalation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

R système respiratoire
03 médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
B autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes pour inhalation
B anti-cholinergiques
01 ipratropium bromure

2.1.1 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des spécialités à base de bronchodilatateur anti-cholinergique, administrées par nébulisation chez l'adulte. Le bromure d'ipratropium est le seul représentant de cette classe :

- IPRATROPIUM ARROW ADULTES 0,5/2ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- IPRATROGEN 0,5/2ml ADULTE, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- IPRATROPIUM AGUETTANT 0,5/2ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- IPRATROPIUM MERCK 0,5/2ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- IPRATROPIUM BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur (non commercialisé)

Ces spécialités sont uniquement agréées aux collectivités. Les spécialités IPRATROPIUM ARROW ADULTES et IPRATROPIUM MERCK ADULTES ont fait une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux.

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans la prise en charge de l'asthme aigu grave et des poussées aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) sont : les bêta-2 agonistes sous forme d'aérosol + chambre d'inhalation, les bêta-2 agonistes administrés par nébulisation associés à l'oxygénothérapie et aux corticoïdes systémiques, et en cas d'échec, les bêta-2 agonistes par voie intra-veineuse.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Dans l'asthme comme dans la BPCO, le laboratoire a déposé un dossier bibliographique qui comprend des résultats d'études cliniques et des recommandations.

3.1.1. Crise d'asthme aiguë grave

- **Etudes**

3 études ont comparé l'association bromure d'ipratropium + bêta-2 agoniste de courte durée d'action en inhalation au bêta-2 agoniste de courte durée d'action seul.

Nom et date de l'étude	Nombre de patients inclus et DEP initial	Variation de DEP		Variation du VEMS		p
		bêta-2 agoniste +ipratropium	bêta-2 agoniste seul	bêta-2 agoniste +ipratropium	bêta-2 agoniste seul	
Lin 1998	55 DEP<200L/min	DEP initial : 131 L/min DEP après 1h : 269 L/min	DEP initial : 142 L/min DEP après 1h : 228 L/min	-	-	0,001
Rebuck 1987	199 DEP<70 % du DEP attendu	-	-	VEMS initial : 1.22 L VEMS après 90 min : 1.79 L Soit une variation de + 570 ml	VEMS initial : 1.09 VEMS après 90 min : 1.47 L Soit une variation de + 380 ml	0,05
O'Driscoll 1989	56 stratifiés en 2 sous groupes - 44 tous niveaux de gravité - 35 asthmes graves (DEP<140L/min)	Tout niveau de gravité DEP initial : 137 L/min DEP après 1h : 222L/min	Tout niveau de gravité DEP initial : 145 /min DEP après 1h : 190 L/min			0,027
		Asthmes sévères DEP initial : 96 L/min DEP après 1h : 179L/min	Asthmes sévères DEP initial : 98 L/min DEP après 1h : 129L/min			0,04

3 méta analyses comparant l'association bromure d'ipratropium + bêta-2 agoniste de courte durée d'action en inhalation au bêta-2 agoniste de courte durée d'action seul ont été présentées :

Nom de l'étude Date	Effectifs	DEP : différence relative entre les deux groupes	VEMS : différence relative entre les 2 groupes	Modification du risque d'hospitalisation
Stoodley 1999	10 études 1377 patients	+ 22% à 45 min ou 1H (IC 95 % : [11,0 ; 33,2])	+ 7,3 % à 45 min ou 1H, en faveur du groupe ipratropium (IC 95% : [3,8 ; 10,9])	Risque relatif d'hospitalisation = 0,73 (IC 95% : [0,53 ; 0,99])
Rodrigo 1999	10 études 1483 patients	+ 10% à 90 min (IC 95 % : [2 ; 18])	+ 10% à 90 min, en faveur du groupe ipratropium (IC 95 % : [2 ; 18])	18 patients traités pour 1 hospitalisation évitée (dans les 5 études qui incluaient les patients les plus sévères)
Lanes 1998	3 études 961 patients		- à 45 min : amélioration de 43 mL (IC95% : [-20 ; +107]) - à 90mn amélioration de 47mL (IC95% : [-28 ; +122]) après suppression des valeurs extrêmes (3,6% des patients) : - à 45 mn, amélioration de 55 mL, (IC 95% : [2 ; 107]), soit une différence de + 8,1% en faveur du groupe ipratropium. - à 90 mn, amélioration de 85 mL, (IC 95% : [22 ; 148]) soit une différence de 7,5 % en faveur du groupe ipratropium.	Risque relatif d'hospitalisation = 0,8 (IC 95 % : 0,61 ; 1,06)

1 étude observationnelle réalisée dans 37 services d'urgence français (Salmeron 2001) a montré que l'association bromure d'ipratropium + bêta-2 mimétiques en inhalation permettait de réduire significativement le taux de maintien en hospitalisation après un court séjour aux urgences en cas de crise aiguë d'asthme mettant en jeu le pronostic vital (74% versus 80%,

OR=0,70, IC95% : 0,52-0,95) ou de crise aiguë sévère (52% versus 60%, OR=0,72, IC95% :0,60-0,87).

Conclusion : dans la prise en charge des crises d'asthme aiguë de l'adulte, les nouvelles études réalisées après l'obtention de l'AMM, ont montré que l'ajout du bromure d'ipratropium à un bêta-2 mimétique en nébulisation apporte un effet additif par rapport à un bêta-2 agoniste par nébulisation utilisé seul dans la prise en charge en urgences les crises d'asthme aiguës de l'adulte. Aucune conclusion précise ne peut être faite en ce qui concerne l'asthme aigu grave dans la mesure où le niveau de gravité des crises était variable selon les études.

- **Recommandations**

Révision de la 3^{ème} Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence de 1998 (2002) : prise en charge des crises d'asthme aiguës graves de l'adulte et de l'enfant (à l'exclusion du nourrisson).

« Les bêta-2 mimétiques sont les broncho-dilatateurs les plus puissants et les plus rapides. Ils ont un index thérapeutique élevé et constituent indiscutablement la priorité du traitement de la crise d'asthme (Grade1-a). La voie inhalée est prioritaire dans tous les cas, en raison de son efficacité liée à la pénétration locale et de ses effets systémiques (Grade1-a). »

« La majorité des études suggérant un bénéfice de l'association des atropiniques aux bêta-2 mimétiques a été réalisée au cours d'exacerbations aiguës de la maladie asthmatique. Leur prise en charge dans l'asthme aigu grave est donc discutée. Il ne faut pas attendre de réponse clinique et fonctionnelle spectaculaire, mais il semble que les formes les plus graves répondent le mieux »

GINA (Global strategy for asthma management et prevention), National Institutes of Health, updated 2004

Une association de bêta-2 agoniste à un anticholinergique par voie nébulisée peut produire une meilleure bronchodilatation que chacun des deux médicaments utilisé seul (Grade B). Un certain nombre d'études indique que cette association est liée à une diminution du taux d'hospitalisation (Grade A) et une plus grande amélioration du VEMS et du DEP (Grade B).

3.1.2. Poussées aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives

- **Etudes dans le traitement des poussées aiguës de BPCO**

Ipratropium seul versus placebo

Une étude (Bourcereau 1987) sur 100 patients dont 31 ayant une BPCO, a montré l'efficacité du bromure d'ipratropium utilisé seul par rapport à un placebo. Le taux de succès déterminé à partir d'un score clinique (évolution du score à 30 min et 60 min, cotée par le patient de 0 à 3) a été de 50 % dans le groupe traité versus 34 % dans le groupe placebo (p=0,016). Le taux de succès déterminé à partir du jugement du médecin a été de 68 % dans le groupe traité versus 42 % dans le groupe placebo (p=0,009).

Ipratropium seul versus comparateur actif

L'étude Rebeck (1987) ayant inclus 51 patients consultant en urgence pour une poussée de BPCO a comparé trois groupes traités par bêta-2 mimétique seul, par bromure d'ipratropium seul ou par bromure d'ipratropium + bêta-2 mimétiques. Les résultats ne montrent pas de différence significative entre les trois groupes.

L'étude de O'Driscoll (1989) sur 47 patients consultant en urgence pour une poussée de BPCO a comparé 2 groupes de patients traités par bromure d'ipratropium ou fénotérol. Les résultats ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes.

Ipratropium + corticoïdes

L'étude de Cuvelier (1998), non comparative a suivi en ouvert 54 patients consultant en urgence pour une poussée de BPCO recevant 10 nébulisations d'ipratropium sur 48 h maximum, associée à la méthylprédnisolone en IV. L'objectif était d'évaluer la tolérance de nébulisations répétées d'ipratropium et de déterminer le nombre optimal de doses pour que le DEP revienne à l'état basal avec l'amélioration d'un score clinique. La tolérance a été bonne et le nombre de nébulisation a été de 6 à 7 en moyenne.

Conclusion : Dans l'indication « traitement symptomatique des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte en association avec un bêta-2 mimétique d'action rapide », les faibles effectifs de ces nouvelles études réalisées le plus souvent avec ipratropium seul, et leurs résultats divergeants, ne permettent pas de conclure sur l'efficacité d'ATROVENT dans le traitement des poussées aiguës de BPCO. Cette insuffisance des données est signalée dans les recommandations.

- **Maladie obstructive chronique à domicile**

Une étude a été déposée dans la maladie chronique obstructive en dehors des indications de l'AMM et n'a donc pas été retenue.

- **Recommandations**

(GOLD) Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, 2001

« Les bêta-2 mimétiques de courte durée d'action sont les bronchodilatateurs utilisés préférentiellement dans le traitement des exacerbations aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives. (Grade A). Si une réponse rapide n'est pas obtenue, l'addition d'un anticholinergique est recommandée, même si les preuves de l'efficacité de cette association sont controversées.

Société de Pneumologie de Langue Française, Recommandations pour la prise en charge de la BPCO - Actualisation 2003

« Les bêta-2 agonistes et anti-cholinergiques de courte durée d'action par voie inhalée sont d'efficacité équivalente et un effet additif n'est pas démontré. »

« En cas d'hospitalisation, les bêta-2 agonistes de courte durée d'action sont efficaces et recommandés en première intention (A). La nébulisation est utile en cas d'efficacité insuffisante de l'inhalation classique (C). En l'absence d'amélioration rapide, un anticholinergique peut être associé, mais une évaluation de la gravité en vue d'une admission en réanimation doit être faite. »

3.2. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques, la tolérance du bromure d'ipratropium a été bonne.

Le RCP signale la possibilité de survenue de sécheresse de la bouche et d'irritation pharyngée (effets locaux). La rubrique « effets indésirables » n'a pas été modifiée depuis l'AMM en 1992.

De plus, il est signalé dans la rubrique Précautions d'emploi : « En raison de l'activité anticholinergique de l'ipratropium, la projection accidentelle d'ipratropium dans l'œil provoque une mydriase par effet parasympatholytique. Les patients prédisposés à un risque de glaucome par fermeture de l'angle devront se protéger des risques de projection intra-oculaire de ce médicament (ex : port de lunettes) ».

3.3. Conclusion

Dans l'asthme aigu, les études (2 études récentes + 1 antérieure à l'AMM) et les 3 méta-analyses fournies, montrent une différence relative entre les 2 groupes de 7 à 22 % pour le DEP et de 7,5% à 10 % pour le VEMS en faveur du groupe traité par ipratropium + bêta-2 agoniste de courte durée d'action par rapport au groupe traité par bêta-2 agoniste de courte durée d'action seul. Aucune conclusion précise ne peut être faite sur la base des études présentées concernant l'asthme aigu grave dans la mesure où le niveau de gravité des crises était variable selon les études. Les recommandations estiment cependant que l'association d'un anticholinergique à un bêta-2 agoniste peut produire une meilleure bronchodilatation que chacun des deux produits utilisés seuls et le recommandent dans l'asthme aigu grave.

Dans les poussées aiguës de BPCO, les 3 études comparatives présentées sont de qualité insuffisante (petits effectifs) et ont obtenu des résultats divergeants. Ces données n'apportent pas la preuve de l'efficacité de l'association ipratropium + bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie nébulisée par rapport à un bêta-2 agoniste utilisé seul. L'utilisation de l'association ipratropium + bêta-2 agoniste de courte durée d'action est toutefois recommandée en deuxième intention après échec d'un bêta-2 agoniste courte durée d'action utilisé seul (SPLF 2003).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

4.1.1 Service médical rendu dans l'asthme aigu grave

L'asthme aigu grave peut engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement de la crise d'asthme sévère en phase aiguë.

Dans le traitement de l'asthme aigu grave, le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités associées à un bêta-2 agoniste sont des médicaments de première intention dans l'asthme aigu grave.

Il existe des alternatives.

Le poids de santé publique induit par l'asthme est important. Ce médicament étant actuellement disponible à l'hôpital, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité lié à son passage en ville. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique lié à la sortie en ville des spécialités ATROVENT ADULTES solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

Dans le traitement de l'asthme aigu grave, le service médical rendu par les spécialités ATROVENT ADULTES solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose, est important.

4.1.2 Service médical rendu dans les poussées aiguës de BPCO

Les poussées aiguës de BPCO peuvent engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement des poussées aiguës de BPCO.

Dans le traitement des poussées aiguës de BPCO, le rapport efficacité /effets indésirables de ces spécialités est faible en raison du faible niveau de preuve de leur efficacité.

Ces spécialités associées à un bêta-2 agoniste sont des médicaments de deuxième intention dans les poussées aiguës de BPCO.

Il existe des alternatives.

Le poids de santé publique induit par la BPCO est majeur. Ce médicament étant actuellement disponible à l'hôpital, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité lié à son passage en ville. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique lié à la sortie en ville des spécialités ATROVENT ADULTES solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

Dans le traitement des poussées aiguës de BPCO, le service médical rendu par les spécialités ATROVENT ADULTES solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose, est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans la prise en charge de l'asthme aigu grave en ambulatoire, ATROVENT ADULTES solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose, conserve un intérêt thérapeutique important dans la prise en charge habituelle des patients.

Dans la prise en charge des poussées de aiguës de BPCO en ambulatoire, ATROVENT ADULTES solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose, a un intérêt limité dans la prise en charge habituelle des patients.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique dans l'asthme aigu grave

La prise en charge de l'asthme aigu repose sur l'administration de bronchodilatateurs de courte durée d'action. Les bêta-2 agonistes de courte durée d'action sont les bronchodilatateurs utilisés en première intention.

En cas d'asthme aigu grave, c'est à dire ne cédant pas à l'administration d'un bêta-2 agoniste de courte durée d'action, il est recommandé d'associer d'emblée un bronchodilatateur anticholinergique (bromure d'ipratropium).

L'asthme aigu grave est une situation d'urgence dans laquelle l'hospitalisation est indispensable pour traiter la détresse vitale (oxygénothérapie, corticothérapie intra-veineuse, possibilité d'intubation ...). La voie nébulisée permet alors une administration rapide de fortes doses, sans nécessiter la collaboration du patient ni une surveillance étroite par le personnel infirmier.

En ville, compte tenu de l'urgence et de l'existence d'un risque vital à court terme, il peut être impératif dans certains cas (éloignement géographique ne permettant pas un accès rapide aux soins médicalisés, crises suraiguës fréquentes) de débiter le traitement bronchodilatateur avant l'admission aux urgences hospitalières. En fonction de l'état clinique du patient, la voie nébulisée peut être alors envisagée.

4.3.2 Stratégie thérapeutique dans les poussées aiguës de BPCO

D'après les « Recommandations pour la prise en charge de la BPCO » (SPLF 2003), la très grande majorité des exacerbations peuvent et doivent être prises en charge au domicile avec des séances de kinésithérapie bronchique (Grade C) et la poursuite ou l'augmentation temporaire des doses de bronchodilatateur (à2-mimétique ou anticholinergique) au moyen d'un aérosol doseur pressurisé (spray) avec chambre d'inhalation ou d'un dispositif inhalateur de poudre. Si cette prise en charge est insuffisante, ou en cas de signes de décompensation respiratoire, une prise en charge médicalisée et une hospitalisation s'imposent. Le traitement peut alors inclure de fortes doses de bronchodilatateur par nébulisations. Les traitements débutés lors de la prise en charge d'une exacerbation doivent être systématiquement réévalués et revus à la baisse dans les jours et les semaines suivants.

En cas de prise en charge hospitalière, les bêta2-agonistes de courte durée d'action sont efficaces et recommandés en première intention. Bien que les preuves de l'efficacité de cette association soit discutée, l'association d'un bêta-2 agoniste de courte durée d'action au bromure d'ipratropium est recommandée en deuxième intention si une amélioration rapide n'est pas obtenue avec un bêta-2 agoniste de courte durée d'action seul.

4.4. Population cible

La population cible correspond aux patients adultes susceptibles de bénéficier du bromure d'ipratropium en ville.

La population cible correspond aux patients dont la gravité de la crise d'asthme est prévisible du fait d'antécédents de crise d'asthme grave suraiguë. En l'absence de données épidémiologiques spécifiques de l'asthme grave suraigu, on peut extrapoler la population cible à partir du nombre d'hospitalisations par an pour asthme aigu grave estimée au maximum à 16 000. (Révision de la troisième conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence de 1998, L'Her E et al, 2002). Il faut cependant ramener cette population aux adultes de plus 15 ans, car il existe une forme spécifiquement adaptée aux enfants. Si on fait l'hypothèse que la proportion d'asthme aigu grave est équivalente chez l'adulte et chez l'enfant asthmatiques, la population cible est estimée à 12 500 adultes.

D'après les données épidémiologiques françaises disponibles [SPLF recommandations 1997, Huchon et al. (2002, Eur. Respir. J.) et Neukich et Perdrizet (1988, Rev. Mal. Resp.)], environ 3,5 millions de personnes seraient atteintes de bronchite chronique avec une évolution vers une BPCO dans un tiers des cas, soit chez environ 1,15 millions de patients. La proportion de ces patients susceptibles de présenter des poussées aiguës de BPCO et de tirer un bénéfice d'un traitement à domicile n'est pas connue.

Le plus souvent, dans les situations d'urgences, le médecin qui doit disposer d'un nébuliseur, fournit la spécialité acquise dans le cadre de sa trousse d'urgence. Une très faible proportion de ces patients devrait donc être concernée par la prescription de ce médicament, pour laquelle la situation d'urgence doit être anticipée. Il s'agit notamment des patients ayant des antécédents de crises sévères suraiguës d'asthme, pour lesquels le médecin aura prescrit de façon préventive médicament et nébuliseur.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement

Compte tenu des indications de l'AMM, la commission souhaite que les conditionnements soient limités à une semaine de traitement.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %