

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

22 juin 2005

ATROVENT 0,25 mg/1 ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

Boîte de 30 récipients unidoses de 1 ml (CIP : 365 813.1)

ATROVENT 0,25 mg/2 ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

Boîte de 10 récipients unidoses de 2 ml (CIP: 365 731.5)

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 :

ATROVENT 0,25 mg/1 ml ENFANTS : AMM 19 juin 2002, rectificatifs

ATROVENT 0,25 mg/2 ml ENFANTS : AMM 20 novembre 1992,

Rectificatifs des conditions de prescription et délivrance 13 décembre 2004 et 19 novembre 2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités / 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 de l'enfant 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 0,25 mg/1 ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

Chez l'enfant la dose usuelle est de 0,25 mg par nébulisation soit 1 dose unitaire de 1 ml diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 4 ml.

ATROVENT 0,25 mg/2 ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

Chez l'enfant la dose usuelle est de 0,25 mg par nébulisation soit 1 dose unitaire de 2 ml diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 4 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 4 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

2.2. 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 ENFANTS 0,25/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- IPRATROPIUM AGUETTANT 0,25/2 ml ENFANTS solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- IPRATROPIUM MERCK 0,25/2 ml ENFANTS solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- IPRATROPIUM BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose (non commercialisé)

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans la prise en charge de l'asthme aigu grave de l'enfant 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 aigu grave de l'enfant, 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 de l'enfant

- **Etudes**

Le laboratoire a présenté 2 nouvelles études comparatives par rapport au salbutamol nébulisé seul :

Etude Schuh 1995 :

Objectif	Nombre de patients inclus Caractéristique de l'étude	salbutamol +ipratropium	salbutamol	p
Comparaison de l'évolution du VEMS sous nébulisation de : -salbutamol seul -salbutamol associé à 1 dose d'ipratropium -salbutamol associé à 3 doses d'ipratropium	120 enfants de 5 à 17 ans étude randomisée en double aveugle en 3 groupes parallèles	Amélioration du VEMS par rapport à l'état initial (exprimé en % de la valeur théorique)		
		+18% avec 1 nébulisation d'ipratropium + 23% avec 3 nébulisations d'ipratropium	13%	0.0001
		Taux d'hospitalisation chez les patients les plus sévères (VEMS <30%)		
		56 % avec ipratropium 1 nébulisation : + 27 % avec ipratropium 3 nébulisations :	83 %	0,027

Qureshi 1998 :

Objectif	Nombre de patients inclus Caractéristique de l'étude	ipratropium + salbutamol nébulisés + prednisolone	salbutamol nébulisé+ prednisolone	p
Comparaison du taux d'hospitalisation dans 2 groupes traités par -ipratropium + salbutamol nébulisés + prednisolone - salbutamol nébulisé+ prednisolone seuls	434 enfants de 2 à 18 ans atteints d'exacerbations sévères étude randomisée en double aveugle en 2 groupes parallèles	Taux d'hospitalisation		
		27,4%	36,5%	0,05
		Taux d'hospitalisation chez les patients les plus sévères (DEP<50%)		
		37,5%	52,6%	0,02

La méta-analyse de Plotnick (1998) sur 10 essais cliniques contrôlés randomisés réalisés dans un service d'urgence (dont les 2 études ci-dessus) et ayant inclus au total 819 patients âgés de 18 mois à 17 ans, a montré que l'association de doses multiples de bromure d'ipratropium en inhalation aux bêta-2 mimétiques a permis d'éviter 1 admission pour 11 enfants traités pour un asthme sévère.

- **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 and 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 à une plus grande amélioration du VEMS et de la DEP (Grade B). Des données similaires sont rapportées dans la littérature pédiatrique (Grade A). Cependant, une fois hospitalisé, l'addition d'ipratropium nébulisé aux bêta-2 agonistes et aux corticoïdes injectables n'apparaît pas apporter de bénéfice supplémentaire aux enfants hospitalisés pour un asthme, après un traitement intensif dans un service d'urgence.

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

L'efficacité de l'association ipratropium + bêta-2 agoniste dans l'asthme aigu grave de l'enfant est essentiellement établie par deux études qui montrent une variation du VEMS par rapport à l'état initial, de 10 % en pourcentage de la valeur théorique (1 étude) et une différence entre les groupes sur les taux d'hospitalisations de 11 % et de 15 % dans le sous groupe des patients sévères (DEP initial <50%) (1 étude). Les recommandations internationales appuient cette efficacité.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'asthme aigu grave peut engager le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités associées à un bêta-2 agoniste sont des traitements de première intention.

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 ENFANTS solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

Le service médical rendu par les spécialités ATROVENT ENFANTS solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose, est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, 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 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.

4.4. Population cible

La population cible correspond aux enfants dont la gravité de la crise d'asthme est prévisible du fait d'antécédent d'asthme grave suraigu. 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). Parmi ces patients, 3 500 enfants de moins de 15 ans sont pris charge pour asthme aigu grave chaque année.

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 %