

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

22 juin 2005

BRICANYL 5 mg/2ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
Boîte de 50 récipients unidoses de 2 ml (CIP: 365 733-8)

Laboratoire ASTRAZENECA

Sulfate de terbutaline

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 : 20 novembre 1992

19 novembre 2004 : modification des conditions de prescriptions et délivrance

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Sulfate de terbutaline

1.2. Originalité

Cette spécialité est un bronchodilatateur de la classe des bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée, utilisé en inhalation par nébulisation.

1.3. Indications

Traitement symptomatique des asthmes aigus graves.

Traitement des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

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

Adulte : 5 mg à 10 mg soit 1 à 2 doses de 2 ml par nébulisation

Enfant et nourrisson : 0,1 à 0,2 mg/kg par nébulisation

La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30 minutes en fonction du résultat clinique et de la tolérance du traitement.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

R	: SYSTEME RESPIRATOIRE
R03	: MÉDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AÉRIENNES
R03A	: ADRENERGIQUES POUR INHALATION
R03AC	: AGONISTES SELECTIFS BÊTA 2 ADRENERGIQUES
R03AC03	: Terbutaline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des spécialités à base de bronchodilatateur bêta-2 agoniste, administrées par nébulisation :

- TERBUTALINE ARROW 5mg/2ml solution pour inhalation par nébuliseur

- VENTOLINE 2,5mg/2,5ml ; 5mg/2,5ml ; 1,25mg/2,5ml ; 0,5 pour cent (5mg/ml) solution pour inhalation par nébuliseur
- SALBUTAMOL ARROW 2,5mg/2ml et 5mg/2,5ml solution pour inhalation par nébuliseur
- SALBUTAMOL MERCK 2,5mg/2,5ml ; 5mg/2,5ml solution pour inhalation par nébuliseur
- SALBUTAMOL UNITHER 2,5mg/2,5ml ; 5mg/2,5ml solution pour inhalation par nébuliseur

Ces spécialités sont uniquement agréées aux collectivités. Les spécialités VENTOLINE, TERBUTALINE ARROW, SALBUTAMOL MERCK et SALBUTAMOL ARROW 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 et des poussées aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) sont : les bêta-2 agonistes sous forme d'aérosol doseur + chambre d'inhalation, l'oxygénothérapie et les corticoïdes systémiques, les anticholinergiques administrés par nébulisation et en cas d'échec, les bêta-2 agonistes par voie intra-veineuse.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé un dossier bibliographique qui comprend des résultats d'études cliniques effectuées depuis l'obtention de l'AMM et des recommandations.

3.1.1 Crise d'asthme aiguë grave

- Les études dans l'asthme aigu grave

Les nouvelles données bibliographiques présentées par le laboratoire sont les suivantes :

Chez l'adulte : une nouvelle étude (Adoun, 2004), randomisée, contrôlée, en double aveugle, croisée et ayant inclus 37 patients a comparé le DEP dans des crises d'asthme aigu grave, traitées par terbutaline (5 mg) en nébulisation ou par adrénaline en nébulisation (3 mg). Le DEP a été augmenté après la première nébulisation (+ 37 % sous terbutaline et +21% sous adrénaline), sans différence significative entre les deux groupes.

Crise d'asthme aiguë de l'enfant : quatre nouvelles études (cf. tableau ci-après) ont été présentées, effectuées chez l'enfant de 5 à 16 ans dont deux études comparatives versus bêta-2 agoniste par voie nébulisée : Scalabrin 1996 (terbutaline versus salbutamol et versus fénotérol par voie nébulisée) et Lin (2002, terbutaline versus fénotérol par voie nébulisée).

Etudes dans la crise d'asthme aiguë chez des enfants de 5 à 16 ans traités aux urgences

	Scalbrin 1996	Lin 1995	Lin1996	Lin 2002
Objectif	Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de 3 bêta-2 agonistes de courte durée d'action : terbutaline, salbutamol (5 mg) et fénotérol (0,083mg/kg)	Comparer la terbutaline (0,75mg) administrée en aérosol-doseur + chambre d'inhalation et terbutaline nébulisée	Comparer la terbutaline nébulisée et l'adrénaline sous cutanée	Comparer la terbutaline et le fénotérol (1,25 mg) par voie nébulisée
protocole	Etude contrôlée, randomisée, en simple aveugle et groupes parallèles	Etude contrôlée, randomisée, ouverte, en groupes parallèles	Etude contrôlée, non randomisée, ouverte, en groupes parallèles	Etude contrôlée, randomisée, en double aveugle et groupes parallèles
Nombre de patient inclus	37 épisodes chez 21 enfants	111	90	108
Age	7-14	5-16	5-12	5-14
Posologie Nombre d'administration	0,1 mg/kg 1 nébulisation	5 mg 1 nébulisation	5 mg 1 nébulisation	5 mg 1 nébulisation
Critères d'évaluation de l'efficacité	VEMS	VEMS, DEP, score clinique	VEMS	VEMS, CVF, DEP
Efficacité	Augmentation significative du VEMS par rapport à l'état initial. Pas de différence entre les groupes	Augmentation significative, du VEMS par rapport à l'état initial. Pas de différence entre les groupes Augmentation significative du DEP par rapport à l'état initial, après aérosol doseur mais pas après nébulisation. Pas de différence entre les 2 groupes. Amélioration significative du score clinique dans les 2 groupes, pas de différence entre les 2 groupes.	Augmentation significative, du VEMS par rapport à l'état initial. Pas de différence entre les groupes	Augmentation significative, du VEMS par rapport à l'état initial dans les 2 groupes. Différence significative en faveur du fénotérol pour le VEMS à 30 mn et DEP à 15 et 30 mn

Chez le nourrisson hospitalisé pour épisode de sifflement : une étude (Daugbjerg 1993) a comparé sur le nombre d'échecs thérapeutiques¹, différents traitements associant la terbutaline en nébulisation aux corticoïdes sous différentes formes, à un placebo chez 123 nourrissons de 1,5 à 18 mois. Le nombre d'échecs thérapeutiques a été significativement supérieur sous placebo, mais pas différent en fonction des formes utilisées.

En conclusion, ces études ont confirmé l'efficacité de la terbutaline par voie nébulisée, mais les résultats divergeants des études ayant comparé différents bêta-2 agonistes par voie nébulisée n'ont pas permis de mesurer d'éventuelles différences d'efficacité entre les bêta-2 agonistes.

1 L'échec thérapeutique était défini par la sortie du protocole en raison d'une détérioration de l'état respiratoire

- Recommandations

Révision de la 3ème 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). »

3.1.2 Poussées aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives

- **Les études dans la BPCO**

Poussée de BPCO chez l'adulte : le laboratoire n'a pas présenté de nouvelle étude.

Traitement continu de la BPCO sévère et de l'asthme sévère à l'état stable : quatre études issues d'une recherche bibliographique ont été présentées en dehors des indications de l'AMM et n'ont donc pas été retenues.

- **Recommandations**

Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, 2001

« Les bêta-2 mimétiques de courte durée d'action sont les broncho-dilatateurs utilisés préférentiellement dans le traitement des exacerbations aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives. (Grade A) »

3.2. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques, aussi bien dans l'asthme que dans la BPCO, la fréquence cardiaque et la tension artérielle moyennes n'ont pas été augmentées. Des tremblements ont été signalés.

Selon le RCP, les effets indésirables sont des tremblements des extrémités, crampes musculaires, palpitations et tachycardies sinusales, céphalées, hypokaliémie (à forte dose), comme pour les autres bêta-2 agonistes. La rubrique «effets indésirables » n'a pas été modifiée depuis l'AMM.

3.3. Conclusion

Les études présentées en complément du dossier d'AMM n'apportent pas d'éléments permettant d'apprécier l'efficacité et la tolérance des bêta-2 agonistes inhalés dans les indications de l'asthme aigu grave et les poussées aiguës de BPCO. L'efficacité des bêta-2 agonistes de courte durée d'action est toutefois clairement établie dans ces indications.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'asthme aigu grave et les poussées aiguës de BPCO peuvent engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement de l'asthme aigu grave et des poussées aiguës de BPCO.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention dans le traitement de l'asthme aigu grave et des poussées aiguës de BPCO.

Il existe des alternatives.

Les poids de santé publique induits par l'asthme et la BPCO sont respectivement important et 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 de la spécialité BRICANYL solution pour inhalation par nébuliseur.

Le service médical rendu dans les deux indications, traitement symptomatique de l'asthme aigu grave et des poussées aiguës de BPCO, par la spécialité BRICANYL solution pour inhalation par nébuliseur est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans la prise en charge de l'asthme aigu grave et des poussées aiguës de BPCO en ambulatoire, BRICANYL conserve un intérêt thérapeutique important 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 bêta-2 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 avec le 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

Dans l'asthme, la population cible correspond aux patients dont la gravité de la crise d'asthme est prévisible du fait d'antécédent de crise d'asthme grave suraiguë. En l'absence de données épidémiologiques spécifiques de l'asthme grave suraiguë, 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).

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 1.150.000 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 %