

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 juin 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine la spécialité suivante :

DIMOTAPP EXPECTORANT, adulte, sirop

Flacon de 250 ml

(Code CIP : .)

LABORATOIRES WYETH SANTE FAMILIALE

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale 35% et collectivités

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

1.1. Principe actif

Carbocistéine

1.2. Indication remboursable

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës

1.3. Posologie

Réservé à l'adulte.

750 mg par prise à raison de 3 prises par jour, soit 1 cuillère à soupe (15 ml) 3 fois par jour.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

La carbocistéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

Le laboratoire a déposé 4 études auprès de la Commission de la Transparence.

Malka, 1990 ¹

Méthodologie : Etude comparative contre placebo, randomisée en double insu.

Objectif principal : Etudier l'efficacité et la tolérance de la carbocistéine dans les bronchites aiguës de l'enfant.

Caractéristiques des patients : Enfants de 2 à 12 ans présentant une bronchite aiguë sans maladie respiratoire sous-jacente.

Traitement : carbocistéine sirop (RHINATHIOL) : 200 mg/j (âge < 5 ans) ou 300 mg/j (âge > 5 ans).

Nombre de patients : calculé a priori : ?, randomisés : 106, analysés : 106 (carbocistéine : 49, placebo : 57).

Durée du traitement : 7 jours

1 Malka. Intérêt d'un mucolytique, la carbocistéine dans la bronchite aiguë de l'enfant. La médecine infantile, n°8, décembre 1990.

En raison des insuffisances méthodologiques de cette étude :

- multiplicité des critères de jugements sans identification du critère de jugement principal
- de l'absence de plan d'analyse statistique fourni (type d'analyse non connu),
- d'une hétérogénéité des groupes de patients à l'inclusion et de la non comparabilité initiale assurée entre les 2 groupes (patients significativement plus dyspnéiques et fébriles dans le groupe carbocistéine)
- non respect du protocole de randomisation

cette étude ne peut être retenue par la Commission.

Grillage,1985²

Méthodologie : Etude comparative contre placebo, multicentrique, randomisée en double insu.

Objectifs : Etudier l'effet d'un traitement régulier ou intermittent par carbocistéine sur la fonction respiratoire de patients souffrant de bronchite chronique.
Etudier la tolérance de la carbocistéine dans la bronchite chronique.

Caractéristiques des patients : Patients de plus de 40 ans présentant une bronchite chronique avec augmentation du débit expiratoire de pointe de moins de 20% après inhalation de 200µg de salbutamol.

Traitement : carbocistéine en comprimés par voie orale : 750 mg 3 fois par jour.

Nombre de patients : calculé a priori : ?, randomisés : 109, analysés : 109 (carbocistéine : 54, placebo : 55).

Durée du traitement : 6 mois

Critères de jugement :

Efficacité : amélioration du débit expiratoire de pointe mesuré chaque mois
Nombre d'exacerbations aiguës

Sécurité : effets indésirables

Résultats :

Amélioration quantifiée du débit expiratoire de pointe dans le groupe carbocistéine par rapport au groupe placebo aux mois 1,2,3, et 5 ($p<0.05$). Absence de différence significative à 4 et 6 mois.

La comparaison du nombre d'exacerbations aiguës entre les deux groupes de patients ne montre pas de différence significative.

Il convient cependant de noter que le critère de jugement principal n'est pas précisé, le plan d'analyse statistique n'est pas fourni (type d'analyse non connu), la durée de traitement est de 6 mois alors qu'il est préconisé pour les spécialités à base de carbocistéine des durées de traitement brèves, ne devant pas excéder 8 à 10 jours.

2 Grillage M. Long-Term Oral Carbocisteine Therapy in Patients with chronic bronchitis. A double blind trial with placebo control. The British Journal of Clinical Practice, Octobre 1985.

Nakayama, 1977 (résumé tabulé de l'étude fourni)

Méthodologie : Etude comparative contre placebo, randomisée en double insu.

Objectifs : Etudier l'efficacité et la tolérance de la carbocistéine dans les bronchites aiguës de l'enfant.

Caractéristiques des patients : Enfants de 1 à 14 ans présentant une bronchite aiguë avec absence de maladie respiratoire sous jacente.

Traitement : carbocistéine sirop : 30 mg/kg/j

Nombre de patients : calculé a priori : inconnu, randomisés : 140, analysés : 140 (carbocistéine : inconnu , placebo : inconnu).

Durée du traitement: 7 jours

Critères de jugement :

Efficacité : expectoration, dyspnée, appréciation globale

Cependant en raison de :

- la multiplicité des critères de jugements sans identification du critère de jugement principal,
- l'absence de précision sur le nombre de patients par groupe,
- de l'absence de plan d'analyse statistique fourni,

cette étude ancienne ne peut être retenue par la Commission.

Allegra, 1996³

Méthodologie : Etude comparative, randomisée en double insu contre placebo.

Objectifs : Etudier l'effet d'un traitement régulier ou intermittent par carbocistéine sur la fonction respiratoire de patients souffrant de bronchite chronique.
Etudier la tolérance de la carbocistéine dans la bronchite chronique.

Caractéristiques des patients : Patients de 20 à 70 ans présentant une bronchite chronique obstructive avec au moins deux exacerbations dans l'année précédente et un VEMS compris entre 40 et 70% de la valeur normale théorique.

Traitement : carbocistéine 2,7g/j par voie orale (granulés solubles) en continu
carbocistéine 2,7g/j par voie orale (granulés solubles) en alternance
une semaine sur deux avec le placebo

3 Allegra L. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine Lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Respiration, 1996;63:174-180.

Nombre de patients : calculé à priori : ?, randomisés : 662, analysés : 662

- carbocistéine en traitement continu : 223
- carbocistéine en traitement intermittent : 221
- placebo : 218
-

Durée du traitement : 6 mois

Critère de jugement principal : nombre de patients sans exacerbation aiguë bronchique

Type d'analyse : intention de traiter et per protocole

Résultats :

146 patients (22%) sont sortis de l'étude :

- 52/223 dans le groupe carbocistéine en continu,
- 57/221 dans le groupe carbocistéine en traitement intermittent et
- 37/218 dans le groupe placebo.

15 sorties d'étude sont liés à des effets indésirables dont 10 dans les groupes avec la carbocistéine et 5 dans le groupe placebo.

Incidence de patients sans exacerbation – analyse en intention de traiter

	nombre patients évaluables	Incidence de patients sans exacerbation (%)	significativité
carbocistéine en traitement continu	171/ 223	157/223 (70,4%)	p = 0.001
carbocistéine en traitement intermittent	164/221	126/221(57%)	NS
placebo	181/218	118/218 (54.1%)	

NS : non significatif

Durée de traitement antibiotique (critère secondaire)

La moyenne des jours de traitement antibiotique par patient ayant suivi le traitement pendant 6 mois a été de 6,3+/-9,2 dans le groupe placebo, 3,8+/-7,4 dans le groupe carbocistéine en continu ($p<0.02$) , 6,5+/-11,7 dans le groupe carbocistéine en traitement intermittent (non significatif).

La distribution des durées de traitement, les valeurs médianes et le nombre de cures antibiotiques ne sont pas connus.

Remarques :

- les posologies de carbocistéine ne sont pas celles de l'AMM (2,7 g de carbocistéine par jour dans l'étude contre 2,25 g dans l'AMM),
- la durée de traitement est de 6 mois alors qu'il est préconisé pour les spécialités à base de carbocistéine des durées de traitement brèves, ne devant pas excéder 8 à 10 jours,
- la forme pharmaceutique étudiée (granulés solubles) est différente de celle de la spécialité étudiée (sirop)

2.2. Effets indésirables

Des phénomènes d'intolérance digestive (gastralgies, nausées, diarrhées) ont été décrits.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. 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.

Les bronchopneumopathies chroniques sont des affections invalidantes qui peuvent évoluer vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Les études fournies afin de démontrer son efficacité sont anciennes, de méthodologies souvent critiquable, réalisées sur des effectifs de patients trop limités et dont les caractéristiques initiales étaient insuffisamment décrites.

Les données disponibles dans cette indication ont été jugées insuffisantes pour apprécier l'efficacité de cette spécialité.

Par conséquent, l'efficacité de cette spécialité peut être considérée comme mal établie.

La tolérance est acceptable.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité peut être qualifié de mal établi.

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'expectoration est un symptôme fréquent des bronchites aiguës. Elle est due à une augmentation de la sécrétion bronchique lors de l'état inflammatoire. Le plus souvent elle est de type muqueux. L'apparition d'une expectoration purulente lors d'une bronchite aiguë du sujet sain est sans relation avec une surinfection bactérienne.

Le but théorique d'un traitement mucolytique serait de fluidifier les sécrétions bronchiques et d'aider ainsi à leur élimination lors de la toux.

L'efficacité de cette spécialité dans la prise en charge des affections bronchiques aiguës avec toux, productive ou non, est mal établie.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi des mucolytiques dans la prise en charge des épisodes aigus des bronchopneumopathies chroniques.

Les données disponibles ne permettent pas d'établir une place dans la stratégie thérapeutique de ces spécialités.

Il est rappelé, pour les bronchites aiguës, l'intérêt de l'antibiothérapie n'est pas démontré, ni sur l'évolution de la maladie ni sur la survenue de complications (Grade B). La démonstration qu'un traitement antibiotique prévienne les surinfections n'est pas faite. Aussi l'abstention de toute prescription antibiotique en cas de bronchite aiguë de l'adulte sain est la règle.¹ La fièvre persistante au delà de 7 jours doit faire reconsidérer le diagnostic (Accord professionnel)¹. La prescription d'AINS à dose anti-inflammatoire ou de corticoïdes par voie générale n'est pas recommandée.¹

3.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu du rapport efficacité / effets indésirables mal établi et de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité n'a pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5. Recommandation de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans son indication.

1 Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses. » Afssaps, janvier 1999. Réactualisation 2002.