



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mai 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine la spécialité suivante :

ASTHMASEDINE, solution buvable
1 flacon de 90 ml (CIP : 300 801-9)

Laboratoire GENOPHARM

lobélie (extrait fluide de)
théophylline monohydratée

liste II

Date de l'AMM : 17/02/1998

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (65%) ; Collectivités

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lobélie (extrait fluide de)
théophylline monohydratée

La forme galénique de cette spécialité permet une libération immédiate de la théophylline.

1.2. Indication remboursable

traitement symptomatique de l'asthme persistant et des autres bronchopathies obstructives

1.3. Posologie

Réservé à l'adulte

La posologie sera adaptée à la susceptibilité individuelle en fonction de l'effet thérapeutique et des effets indésirables.

Le traitement sera débuté par une posologie initiale modérée afin de tester la tolérance individuelle, celle ci sera ensuite adaptée progressivement en augmentant ou en diminuant la dose par paliers jusqu'à obtention d'un effet thérapeutique sans effet indésirable.

Les taux plasmatiques atteignant un état d'équilibre au minimum après trois jours consécutifs de traitement bien conduit, ce délai minimum devra être respecté pour juger de l'effet thérapeutique avant chaque augmentation de dose.

En cas d'insuffisance thérapeutique et en l'absence de signes d'intolérance, la dose sera progressivement augmentée sous contrôle de la théophyllinémie, par paliers de 2 mg/kg/jour.

Les concentrations plasmatiques de théophylline efficaces sur la bronchodilatation se situent entre 8 et 20µg/ml.

Une cuillère à soupe (15 ml) contient 150 mg de théophylline.

A titre indicatif : chez l'adulte, la posologie habituellement efficace est de 7 à 12 mg/kg/jour sans dépasser 800 mg par jour.

La posologie quotidienne sera répartie en trois prises.

En cas d'obésité, la posologie sera adaptée au poids idéal (poids moyen rapporté à la taille mesurée sur les courbes de croissance staturo-pondérale standards).

2 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

Aucune donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire.

2.2. Effets indésirables (données RCP)

Essentiellement :

Nausées, vomissements, douleurs épigastriques,
Céphalées, excitation, insomnies,
Tachycardie

Ces effets indésirables peuvent être les premiers signes d'un surdosage. L'apparition de convulsions est le signe d'une intoxication confirmée, mais peut en être le premier signe notamment chez l'enfant.

Rarement possibilité d'ulcérations digestives avec hémorragie et syndrome occlusif.

3 SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité des l'affections traitées

L'asthme est une maladie inflammatoire caractérisée par une obstruction bronchique liée à divers phénomènes parmi lesquels bronchoconstriction et œdème de la muqueuse. Dans les cas graves et en l'absence de traitement efficace, ces phénomènes peuvent conduire à une insuffisance respiratoire mortelle.

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.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

En l'absence de données cliniques et en l'état actuel des connaissances, l'intérêt de la théophylline à libération immédiate n'est pas établi.

Les principaux effets indésirables observés sont : nausées, vomissements, douleurs épigastriques, céphalées, excitation, insomnies, tachycardie.

Ces effets indésirables peuvent être les premiers signes d'un surdosage

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est insuffisant au regard des autres thérapeutiques disponibles et compte tenu d'une marge thérapeutique étroite.

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

3.3.1. ASTHME

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de l'**asthme intermittent** ne requiert la prise de β -2 stimulants d'action brève inhalés que lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.

- Le traitement de l'**asthme persistant** est fonction du stade :

Un traitement de fond est associé au traitement des symptômes (β -2 stimulants d'action brève inhalés à la demande).

- **asthme léger** : traitement préventif anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose.

- **asthme modéré** :

- il faut, dans un premier temps, augmenter la posologie des corticoïdes inhalés afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire.

- dans un second temps, lorsque la consommation de β -2 stimulants d'action brève est pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un bronchodilatateur d'action prolongée (β -2 stimulant inhalé d'action prolongée ou β -2 stimulant oral à libération prolongée). Les récentes recommandations ANAES-AFSSAPS prévoient la possibilité de recourir d'emblée à l'association d'une corticothérapie inhalée et d'un β -2 stimulant inhalé d'action prolongée en cas de symptômes sévères ou de fonction respiratoire altérée.

Les anti-leucotriènes peuvent être utilisés comme traitement additionnel à la corticothérapie inhalée en tant qu'alternative aux β -2 stimulants d'action prolongée.

L'association de la **théophylline à libération prolongée** à de faibles doses de corticoïdes inhalés a montré un contrôle de l'asthme modéré identique à celui observé avec de fortes doses de corticoïdes inhalés.¹

Les **théophyllines à libération prolongée** peuvent être utilisées en cas de difficulté d'utilisation des corticoïdes inhalés chez l'enfant.²

La **théophylline à libération prolongée** représente donc une alternative aux β -2 stimulants d'action prolongée (qui sont utilisés préférentiellement), surtout lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, mais présente de nombreux inconvénients parmi lesquels la nécessité d'un suivi thérapeutique du fait de sa marge thérapeutique étroite, de ses nombreux effets indésirables et de ses nombreuses interactions médicamenteuses.³

➤ **asthme sévère** : il nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (β -2 stimulants inhalés d'action prolongée, **théophyllines à libération prolongée** ou β -2 stimulant oral à libération prolongée, voire d'un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire le recours à une corticothérapie orale continue minimale.

Chez les patients atteints d'asthme persistant sévère allergique (confirmé par dosage d'IgE), mal contrôlé par les traitements habituels, corticoïde inhalé à forte dose et β 2 stimulant de longue durée d'action, le traitement additionnel par omalizumab (anti IgE) peut être une alternative à la corticothérapie orale.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

La théophylline est un bronchodilatateur moins puissant et moins rapide que les β 2 stimulants. Son action anti-inflammatoire est modérée. **La théophylline à libération prolongée** peut être utilisée en complément d'une corticothérapie inhalée pour obtenir un meilleur contrôle de l'asthme. Toutefois, la théophylline reste moins efficace que les β 2 stimulants de longue durée d'action.

Seules les formes à libération prolongée ont un intérêt dans la stratégie thérapeutique. Elles permettent, en plus de la prise en charge habituelle, de prendre en charge l'asthme persistant tout au long du nyctémère.

ASTHASEDINE, théophylline à libération immédiate, n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.3.2. bronchite chronique et BPCO

Stratégie thérapeutique

bronchite chronique et BPCO: 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).⁴ La recherche et la prévention d'une éventuelle exposition respiratoire

¹ Management of asthma in adults : current therapy and future directions BMJ 2003

² Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children – Cochrane review 2006

³ Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma – Cochrane review 2006

⁴ recommandations de la Société de pneumologie de langue française (2003) et le consensus international GOLD, « Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease » (actualisation 2004)

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 modeste⁵ 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 uniquement 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 présentant une hypoxémie ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$) 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.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

ASTHMASEDINE, théophylline à libération immédiate, n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement des bronchopathies obstructives (BPCO et bronchite chronique).

3.4. 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,

cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5. Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans l'indication de l'AMM.

⁵ Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease – Cochrane review 2006