



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 les spécialités suivantes :

SURBRONC 15 mg/2 ml, solution injectable

B/12 ampoules de 2 ml (CIP : 330 401-9)

B/60 ampoules de 2 ml (CIP : 555 787-1)

SURBRONC 30 mg/4 ml, solution injectable

B/12 ampoules de 4 ml (CIP : 331 872-5)

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

ambroxol (chlorhydrate d')

liste II

Date de l'AMM :

SURBRONC 15 mg/2 ml, solution injectable - 12/11/1987

SURBRONC 30 mg/4 ml, solution injectable - 02/06/1989

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) ; Collectivités

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ambroxol (chlorhydrate d')

1.2. Indication remboursable

Traitement symptomatique des états d'encombrement des voies respiratoires liés à la présence de sécrétions lorsque la voie parentérale est nécessaire.

chez l'adulte lors :

des bronchites aiguës ;

des bronchopneumopathies aiguës ;

des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques.

Chez l'enfant lors :

des épisodes d'exacerbation aiguë de la mucoviscidose.

1.3. Posologie

Voies d'administration : IM, IV directe (5 minutes) ou perfusion.

Chez l'adulte : 45 à 90 mg par jour en 2 à 3 injections.

pour une dose de 45 mg en 3 prises : 3 fois 1 ampoule à 15 mg,

pour une dose de 60 mg en 2 prises : 2 fois 1 ampoule à 30 mg,

pour une dose de 90 mg en 3 prises : 3 fois 1 ampoule à 30 mg.

Dans la mucoviscidose : chez l'enfant à partir de 6 ans, la posologie journalière sera de 3 à 5 mg/kg de poids sans dépasser 120 mg, en 2 à 3 injections intraveineuses.

A titre indicatif :

Posologie journalière déterminée selon le poids corporel	Nombre de prises	Dose par prise
45 mg	3	1 ampoule à 15 mg
60 mg	2	1 ampoule à 30 mg
90 mg	3	1 ampoule à 30 mg
120 mg	2	2 ampoules à 30 mg

L'injection intraveineuse se fera lentement (au moins 5 minutes).

La durée de traitement habituelle est de 8 à 10 jours.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la Commission du 23 mars 2000

Le service médical rendu de cette spécialité a été apprécié en prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il

est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

Le niveau de service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

➤ Indication :

Traitement symptomatique des états d'encombrement des voies respiratoires liés à la présence de sécrétions lorsque la voie parentérale est nécessaire.

Chez l'adulte lors des bronchites aiguës, des bronchopneumopathies aiguës, des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques.

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

➤ Indication :

Traitement symptomatique des états d'encombrement des voies respiratoires liés à la présence de sécrétions lorsque la voie parentérale est nécessaire.

Chez l'enfant lors des épisodes d'exacerbation aiguë de la mucoviscidose

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude¹ randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité de SURBRONC versus placebo dans le traitement des poussées d'encombrement et de surinfections de la mucoviscidose chez 39 patients âgés de 3 à 18 ans.

Les méthodes de validation des outils de mesure des symptômes ne sont pas précisées.

Aucun critère principal de jugement n'est précisé.

L'évaluation a porté sur des critères multiples : un score clinique (défini par la somme des critères suivants : dyspnée, auscultation, toux spontanée, cyanose et coté de 0 à 10) et un score d'expectoration (défini par la somme des critères suivants : facilité à expectorer sous kinésithérapie, viscosité apparente, couleur et consistance et coté de 0 à 6). L'ensemble de ces critères a été évalué quotidiennement de J0 à J10. La multiplicité de ces évaluations augmente le risque de conclure à tort à une efficacité du produit.

Le nombre de patients par groupe n'est pas précisé.

L'analyse a été réalisée en per protocole.

	Score clinique		Score d'expectoration	
	J0	évolution (J10 - J0)	J0	évolution (J10 - J0)
SURBRONC	6,87	-4,40	5,27	-3,13
PLACEBO	5,74	-3,42	4,74	-2,53
p	NS	NS	NS	NS

Aucune différence significative n'a été observée sur les deux critères évalués.

Compte tenu des insuffisances méthodologiques de cette étude, ses résultats non significatifs ne peuvent être pris en compte par la Commission.

¹ G. Lenoir et al. Ambroxol et surinfections dans la mucoviscidose. Rev Nat Pédiatr. janvier 1990, n°197

3.2. Effets indésirables

Selon le RCP, des effets gastro-intestinaux mineurs à type de nausées, vomissements, gastralgies, pyrosis, dyspepsie ont été rapportés de manière peu fréquente.

Ont été décrits :

des cas de réactions cutané-muqueuses à type d'érythème, de rash, de prurit, d'urticaire ; très rarement des manifestations anaphylactoïdes avec survenue de choc et œdème de Quincke qui ont été d'évolution favorable dans les cas rapportés.

Dans ces cas, le traitement devra impérativement être interrompu.

Ont été également très rarement décrits des cas de céphalées et de vertiges.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

4.1. Caractère habituel de gravité des affections traitées

➤ **Indication :**

Traitement symptomatique des états d'encombrement des voies respiratoires liés à la présence de sécrétions lorsque la voie parentérale est nécessaire.

Chez l'adulte lors des bronchites aiguës, des bronchopneumopathies aiguës, des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques.

Bronchite aiguë

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. 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.

Bronchite chronique et BPCO

La bronchite chronique a une définition classique : toux et expectoration pendant au moins 3 mois par an et au moins deux années consécutives. Chez certains sujets, elle est ou devient associée à une obstruction bronchique chronique définissant la BPCO de stade ≥ 1 . Lorsqu'il n'existe aucune obstruction bronchique, la bronchite chronique est incluse dans le cadre de la BPCO en tant que stade 0 ou « à risque ». Cette particularité des classifications récentes a pour objectif de sensibiliser les médecins et les malades à la nécessité de chercher une obstruction bronchique chez tout sujet ayant une bronchite chronique. Elle ne signifie pas pour autant que toutes les bronchites chroniques évolueront vers une BPCO avec obstruction bronchique : le principal facteur de risque d'une telle évolution est le tabagisme, et non la bronchite chronique en elle-même. L'évolution vers la BPCO est le plus souvent réversible à l'arrêt du tabagisme.

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.

Exacerbations de bronchite chronique ou de BPCO

Les exacerbations sont définies par une majoration des symptômes respiratoires de ces affections (toux, expectoration, dyspnée). Elles sont en rapport avec une infection

bronchique dans un cas sur deux environ. Seule une minorité met en jeu le pronostic vital (décompensations, justifiant une prise en charge hospitalière).

➤ **Indication :**

**Traitement symptomatique des états d'encombrement des voies respiratoires liés à la présence de sécrétions lorsque la voie parentérale est nécessaire.
Chez l'enfant lors des épisodes d'exacerbation aiguë de la mucoviscidose**

La mucoviscidose est une maladie grave, sans traitement curatif, mais dont la prise en charge précoce et adaptée améliore le profil évolutif. Sont principalement touchés l'appareil respiratoire, le tube digestif et ses annexes (pancréas, foie et voies biliaires) mais également les glandes sudoripares et le tractus génital. L'atteinte des glandes à mucus conduit à la production de sécrétions visqueuses et collantes.

Les signes respiratoires et l'infection des voies aériennes dominent largement le tableau clinique dans la majorité des cas et conditionnent le pronostic vital.

Le syndrome respiratoire est peu spécifique : toux chronique, sèche, quinteuse, rapidement productive, bronchites infectieuses et/ou asthmatiformes.

Dans la mucoviscidose, la survenue d'exacerbations nécessite la mise en place d'un traitement rapide pour prévenir la constitution de lésions pulmonaires irréversibles.

4.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans la cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Compte-tenu des insuffisances méthodologiques de l'étude fournie par le laboratoire, une éventuelle quantité d'effet ne peut être précisée dans cette indication.

L'efficacité de ces spécialités n'est établie dans aucune des indications.

La tolérance est acceptable.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est mal établi.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

➤ **Indication :**

**Traitement symptomatique des états d'encombrement des voies respiratoires liés à la présence de sécrétions lorsque la voie parentérale est nécessaire.
chez l'adulte lors des bronchites aiguës, des bronchopneumopathies aiguës, des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques.**

Stratégie thérapeutique

Bronchite aiguë

Le traitement de la bronchite aiguë est symptomatique et repose sur les antalgiques et les antipyrétiques pour les symptômes associés au syndrome viral. Les antitussifs centraux (codéine, dextrométhorphan, pholcodine, noscapine) non associés peuvent avoir une utilité dans certaines situations en cas de toux non productive.

BPCO et bronchite chronique : 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).² La recherche et la prévention d'une éventuelle exposition respiratoire 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 modeste³ 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 avec un bronchodilatateur longue durée d'action que 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 avec 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 des spécialités dans la stratégie thérapeutique

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

L'efficacité de ces spécialités dans la prise en charge des affections visées est mal établie.

Les mucolytiques, administrés par voie orale ou injectable tels que SURBRONC, n'ont pas de place dans la prise en charge des affections visées, pour les formes légères à sévères.

L'utilisation des formes injectables en nébulisation n'est pas non plus recommandée, en l'absence d'étude spécifique.

➤ Indication :

Traitement symptomatique des états d'encombrement des voies respiratoires liés à la présence de sécrétions lorsque la voie parentérale est nécessaire.

Chez l'enfant lors des épisodes d'exacerbation aiguë de la mucoviscidose

Le traitement est long, à vie, symptomatique et contraignant.

La prise en charge respiratoire repose essentiellement sur la kinésithérapie et le traitement anti-infectieux.

La diminution de la clairance muco-ciliaire entraîne une stase des sécrétions responsables de l'obstruction. La kinésithérapie respiratoire a pour but de mobiliser puis d'éliminer ces sécrétions bronchiques par la toux, de façon à rétablir au mieux et de façon aussi prolongée que possible la perméabilité des voies aériennes.

² Recommandations de la Société de pneumologie de langue française (2003) et le consensus international GOLD, « Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease » (actualisation 2004)

³ Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease – Cochrane review 2006

Pour fluidifier les sécrétions, on utilise des aérosols pour hydrater les sécrétions par simple humidification ou la nébulisation de molécules mucolytiques (la rh DNase essentiellement) qui peuvent être utiles lorsque, malgré un encombrement manifeste, la toux est peu productive. Les vibrations manuelles, appliquées sur la paroi thoracique, sont également utilisées pour diminuer la viscosité des sécrétions en les fragmentant.

Les autres thérapeutiques utilisées sont l'antibiothérapie, les bronchodilatateurs (β -2 stimulants) et l'oxygénothérapie.

Aucun mucorégulateur autre que la rhDNase n'a prouvé son efficacité.

Il n'existe aucune étude de l'utilisation de l'ambroxol par voie parentérale dans les épisodes d'exacerbation aiguë de la mucoviscidose.

4.4. 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,
- ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans les indications de l'AMM.

Remarque de la Commission de la Transparence :

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans le traitement symptomatique des états d'encombrement des voies respiratoires liés à la présence de sécrétions lorsque la voie parentérale est nécessaire, chez l'adulte lors des bronchites aiguës, des bronchopneumopathies aiguës, des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques ; chez l'enfant lors des épisodes d'exacerbation aiguë de la mucoviscidose, pour l'ensemble de la population concernée par ces indications, quelque soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie.