

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

méthacholine (chlorure de)

CHLORURE DE
METHACHOLINE
PANPHARMA 100 mg,poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur
Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 8 novembre 2023

- Diagnostic de l'hyperréactivité bronchique
- Adulte / Enfant (≥ 5 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « dans le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique chez l'adulte et l'enfant (âgé d'au moins 5 ans), en capacité d'effectuer une spirométrie reproductible, qui présente une spirométrie normale et qui ne présente pas d'asthme cliniquement apparent, mais qui a des antécédents médicaux suggérant cette affection. »

Place dans la stratégie thérapeutique	Le test de provocation à la méthacholine est un test direct de provocation bronchique qui a pour but de détecter une hyperréactivité bronchique non spécifique. Il ne constitue pas tout seul un test diagnostique de l'asthme, mais ce test est utile pour exclure un diagnostic d'asthme, conformément aux recommandations françaises.
Service médical rendu (SMR)	MODERE
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de l'usage de la méthacholine depuis plusieurs dizaines d'années pour le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique chez l'adulte et l'enfant (âgé d'au moins 5 ans), en capacité d'effectuer une spirométrie reproductible, qui présente une spirométrie normale et qui ne présente pas d'asthme cliniquement apparent, mais qui a des antécédents médicaux suggérant cette affection ;

	– de la démonstration de l'efficacité de la méthacholine sur des données bibliographiques ; – de la faible robustesse des résultats des études cliniques liée aux limites méthodologiques des études fournies ; – de la bonne tolérance de la méthacholine ; – du besoin médical partiellement couvert ; la Commission considère que CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA 100 mg, poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur (chlorure de méthacholine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique actuelle de l'hyperréactivité bronchique.
Population cible	La population cible est estimée à 8 000 patients .
Demande de données Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.2.1 Recommandations européennes	6
2.2.2 Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents, Anaes - Afssaps	7
2.2.3 Recommandations pour le test de provocation bronchique à la méthacholine (TPM) en pratique clinique (SPLF) et du diagnostic de l'asthme (SPLF)	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie diagnostique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	17
5.3 Service Médical Rendu	17
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	18
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées	méthacholine (V04CX03) CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA 100 mg, poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur – 6 flacons en verre brun de 100 mg (CIP : 34009 550 792 8 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PANPHARMA
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA est indiqué pour le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique chez l'adulte et l'enfant (âgé d'au moins 5 ans), en capacité d'effectuer une spirométrie reproductible, qui présente une spirométrie normale et qui ne présente pas d'asthme cliniquement apparent, mais qui a des antécédents médicaux suggérant cette affection (voir rubriques 4.2 et 5.1). »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 08/01/2021
Conditions et statuts	Liste I Réservé à l'usage hospitalier
Posologie dans l'indication évaluée	La méthode à volume courant suivante repose sur l'utilisation du nébuliseur à petit volume Hudson RCI MicroMist actuellement disponible, actionné à l'air comprimé sec, avec un régulateur de pression réglé sur 50 psi, un contrôleur de débit réglé sur 4,5 LPM (litres par minute) et une durée de nébulisation d'une minute. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un homologue β -méthyle de l'acétylcholine et diffère de celle-ci principalement par sa longue durée et sa sélectivité d'action.
Mécanisme d'action	Les muscles lisses des bronches présentent une innervation parasymphomimétique (cholinergique) importante. La justification pharmacologique d'un test de provocation au chlorure de méthacholine repose sur le fait que les patients asthmatiques sont nettement plus sensibles à une bronchoconstriction induite que les patients non asthmatiques.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Ce médicament est commercialisé dans le monde sous le nom de Provocholine. Il est pris en charge dans l'indication de l'AMM au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Irlande, en Espagne, Au Danemark, en suède et en Norvège. La première AMM de Provocholine a été accordée aux États-Unis le 31 octobre 1986. Le libellé de l'indication aux Etats-Unis est le suivant : "Provocholine is indicated for the diagnosis of bronchial airway hyperreactivity in subjects who do not have clinically apparent asthma".

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

→ Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique (HRB) est caractérisée par une augmentation de la sensibilité des voies aériennes à différents stimuli (par exemple : intubation endotrachéale, gaz irritants, allergènes, etc.). Cette hypersensibilité provoque plusieurs troubles pulmonaires telles que le bronchospasme, l'inflammation, l'hypersécrétion de mucus. L'HRB est principalement retrouvée dans l'asthme, mais aussi dans d'autres pathologies pulmonaires (par exemple : rhinites, bronchites chroniques, pathologies interstitielles pulmonaires, fibrose kystique, etc.) ou encore chez des patients qui ont subi une transplantation pulmonaire. L'hyperréactivité bronchique n'est pas pathognomonique de l'asthme.

→ Test de l'hyperréactivité bronchique non spécifique

L'hyperréactivité bronchique non spécifique est définie comme une réponse bronchique d'amplitude anormale à un stimulus broncho-constricteur :

- direct, c'est-à-dire avec un impact broncho-constricteur direct, comme avec la méthacholine ou l'histamine ;
- ou indirect, c'est-à-dire avec une induction de la réaction bronchique à la suite d'une cascade physiologique, comme avec le mannitol qui induit une hyperosmolarité endoluminale et modifie donc l'état d'hydratation bronchique par les transferts d'eau induits, ou l'inhalation d'aérosol d'eau salée hypertonique.

Il peut également être employé des moyens non pharmacologiques tel l'effort physique qui conduit à une modification de l'hydratation bronchique, et est utilisé en cas de suspicion d'asthme à l'exercice.

Il existe des méthodes plus spécifiques comme l'exposition à des allergènes, réalisée en centre spécialisé, utilisée par exemple en cas de suspicion d'asthme professionnel.

Le principe général des tests de provocation bronchique (TPB) non spécifique consiste en l'administration par voie inhalée de doses ou concentrations croissantes d'une substance induisant de façon directe la contraction du muscle lisse bronchique, avec pour conséquences des modifications du calibre des voies aériennes, une augmentation de leur résistance et une diminution du débit gazeux au travers de celles-ci.

L'agent broncho-constricteur le plus communément utilisé dans le cadre des tests de provocation bronchique non spécifique est la méthacholine, un analogue de l'acétylcholine.

Le chlorure de méthacholine agit comme un stimulus direct sur les récepteurs muscariniques des muscles lisses des voies respiratoires, entraînant une contraction des muscles lisses. Par conséquent, chez les individus sensibles, l'inhalation de chlorure de méthacholine entraîne une bronchoconstriction, donc une diminution du VEMS.

→ Test de provocation à la méthacholine

L'indication principale du test à la méthacholine est la confirmation d'un asthme.

La méthacholine est administrée de façon discontinue à l'aide d'un nébuliseur dosimétrique et de chiffrer la dose totale administrée.

Le test consiste à faire inhaler des doses croissantes de méthacholine, en débutant par la concentration la plus faible et en augmentant graduellement la dose jusqu'à une dose cumulée maximale. Une spirométrie est effectuée entre chaque changement de dose et le test est arrêté lorsque l'on observe une diminution significative du VEMS. Plus les voies aériennes sont réactives, plus elles réagiront à de faibles concentrations de méthacholine.

La dose et la concentration de provocation de CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA (chlorure de méthacholine) inhalée entraînant une diminution de 20% du VEMS s'expriment en DP20 (µg) et CP20 (mg/mL) respectivement. Un résultat négatif (normal) du test de provocation à la méthacholine se définit par une réduction du VEMS de moins de 20% après l'administration de toutes les doses.

2.2 Prise en charge actuelle

2.2.1 Recommandations européennes¹

Selon les recommandations de l'European Respiratory Society (ERS) publiées en 2017, le test de provocation bronchique (TPB), ou bronchoprovocation, est utilisé pour évaluer l'hyperréactivité des voies respiratoires, définie comme une sensibilité accrue et une réponse exagérée aux stimuli non allergènes qui provoquent un rétrécissement des voies respiratoires.

Les TPB sont effectués pour évaluer la présence et le degré de réactivité des voies respiratoires à un stimulus, mesuré par un indice de bronchoconstriction, à la suite de la contraction des muscles lisses ainsi que de l'œdème et de la fermeture des voies respiratoires.

Ces tests sont le plus souvent effectués pour exclure ou confirmer un diagnostic suspecté d'asthme. La démonstration par spirométrie de l'obstruction réversible des voies respiratoires est considérée comme confirmatoire ; cependant, la spirométrie n'est souvent pas disponible au moment des symptômes et peut ne pas être concluante lorsqu'elle est effectuée, en particulier chez les personnes dont les valeurs de la fonction pulmonaire sont normales ou presque normales. Si les symptômes, la spirométrie ou la réponse au traitement sont atypiques, un TPB est approprié et peut augmenter ou diminuer la probabilité. **Selon les recommandations, dans le cadre de symptômes cliniques persistants, un résultat négatif à un test avec une sensibilité relativement élevée, comme un test de provocation à la méthacholine, peut être utile pour rendre l'asthme actuel peu probable. En revanche, un test de provocation à la méthacholine positif, sauf à très faible dose, ne peut confirmer l'asthme.**

L'indication principale d'un test de provocation à la méthacholine est d'aider à déterminer si les symptômes respiratoires actuels peuvent être dus à l'asthme ou de rendre ce diagnostic beaucoup moins probable.

¹ Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH; Bronchoprovocation Testing Task Force: Kai-Håkon Carlsen; Diamant Z, Gauvreau G, Hall GL, Hallstrand TS, Horvath I, de Jongh FHC, Joos G, Kaminsky DA, Laube BL, Leuppi JD, Sterk PJ. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Respir J. 2017 May 1;49(5):1601526.

2.2.2 Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents, Anaes - Afssaps²

Selon les recommandations conjointes de l'ANAES et de l'AFSSAPS publiées en 2004, l'hyperréactivité bronchique est mesurée en utilisant des agents agonistes comme la méthacholine, l'acétylcholine, le carbachol ou l'histamine.

Le VEMS est le meilleur paramètre ventilatoire pour le suivi des épreuves de provocation. Une chute de 20% du VEMS est considérée comme la réponse seuil.

Les concentrations de méthacholine sont exprimées sur une échelle logarithmique. La pente de la courbe définit la réactivité bronchique, la dose seuil (DP20) est la plus petite dose qui entraîne une chute du VEMS de 20%. Le plateau est la dose où l'inhalation de concentrations croissantes n'induit pas de modification du VEMS.

Parmi les traitements de l'asthme, les corticoïdes (oraux et inhalés), les cromones et les bêta-2 mimétiques influencent l'hyperréactivité bronchique. Il est important de noter le délai entre la dernière prise de tels médicaments et l'heure de réalisation du test. Lors de la recherche d'une hyperréactivité bronchique on doit aussi tenir compte d'autres traitements, notamment les bêta-bloquants, les barbituriques et les benzodiazépines. Il est conseillé d'arrêter si possible ces médicaments 48 heures avant la réalisation du test.

2.2.3 Recommandations pour le test de provocation bronchique à la méthacholine (TPM) en pratique clinique (SPLF³) et du diagnostic de l'asthme (SPLF⁴)

Les recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) de 2018 sur l'utilisation du test de provocation bronchique non spécifique pour le diagnostic et le suivi de l'asthme sont synthétisées ci-dessous. Les recommandations ont été cotées en G1 niveau de preuve élevée et G2 niveau de preuve faible.

→ Utilisation du test de provocation bronchique non spécifique pour le diagnostic et le suivi de l'asthme

- La sensibilité du test de provocation à la méthacholine est insuffisante pour éliminer un asthme (G1)

Des taux de négativité de l'ordre de 10 à 30% ont été observés chez des patients présentant un diagnostic d'asthme, recevant ou non des corticoïdes inhalés. En dehors de possibles diagnostics par excès (vrais négatifs du test), il est vraisemblable qu'une proportion significative de ces sujets sans HRB corresponde à d'authentiques faux négatifs du test de provocation à

² Anaes – Afssaps. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. Argumentaire. Septembre 2004.

³ Plantier L, Beydon N, Chambellan A, Degano B, Delclaux C, Dewitte JD, Dinh-Xuan AT, Garcia G, Kauffmann C, Paris C, Perez T, Poussel M, Wuyam B, Zerah-Lancner F, Chenuel B; pour le groupe Fonction de la SPLF. Recommandations pour le test de provocation bronchique à la méthacholine en pratique clinique, à partir de l'âge scolaire [Guidelines for methacholine provocation testing]. Rev Mal Respir. 2018 Sep;35(7):759-775.

⁴ Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivesse C, De Oliveira A, Izadifar A, Lorenzo A, Nocent C, Oster JP, Padovani M, Perez T, Russier M, Steinecker M, Didier A. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue [Update of the 2021 recommendations for the management and follow-up of adult asthmatic patients under the guidance of the French Society of Pulmonology and the Paediatric Society of Pulmonology and Allergology. Long version]. Rev Mal Respir. 2021 Dec;38(10):1048-1083.

la méthacholine. La sensibilité et la valeur prédictive négative du TPM au-delà d'une dose cumulée de 1600 µg ne sont pas rapportées dans la littérature.

- Si l'HRB est importante ($DP_{20} < 200\mu g$), la probabilité d'asthme est très élevée (G2).

La valeur diagnostique positive d'un TPM est différente selon le niveau d'HRB et la probabilité pré-test d'asthme et doit au mieux être appréciée dans le cadre d'une analyse de type bayésien. La valeur prédictive positive d'un test de provocation non spécifique est de l'ordre de 50% dans la population générale pour une $CP_{20} < 8$ mg/mL (correspondant à une DP_{20} de l'ordre de 1500 µg). La spécificité d'un test de provocation non spécifique est très élevée pour le diagnostic d'asthme en cas d'HRB importante, c'est-à-dire de DP_{20} basse.

- Le test de provocation bronchique non spécifique est recommandé devant une probabilité pré-test d'asthme intermédiaire. Le test n'est pas recommandé en cas de suspicion clinique forte ou faible d'asthme (hors suspicion d'asthme professionnel). (Niveau de preuve non cotée)

La sensibilité du test de provocation bronchique est insuffisante pour éliminer formellement un asthme. La prévalence de l'HRB est élevée (environ 20% en France) dans la population générale. En dehors de l'asthme, d'autres maladies respiratoires et extra-respiratoires peuvent s'accompagner d'une HRB (BPCO, mucoviscidose, rhinite, obésité, infection virale, maladie inflammatoire digestive, insuffisance cardiaque gauche notamment) et la spécificité du test pour l'asthme est de l'ordre de 50%.

Pour ces raisons, il est recommandé de réserver la réalisation d'un test de provocation bronchique non spécifique aux situations où la probabilité d'asthme est jugée intermédiaire, le résultat du test apportant alors une information utile dans le cadre d'une analyse bayésienne tenant compte à la fois de la probabilité clinique pré-test et du niveau d'HRB.

- Compte tenu de l'impact potentiel des corticostéroïdes inhalés sur l'HRB, il est préférable d'effectuer un test avant la prescription d'une corticothérapie inhalée (G2). Si celle-ci est déjà introduite, il est préférable de l'interrompre et de respecter un délai d'au moins 3 semaines avant de réaliser le test de provocation (G2, avis d'expert).

Si une corticothérapie inhalée a été introduite, celle-ci peut modifier significativement le niveau d'HRB. Chez des patients naïfs de corticoïdes, la diminution de l'HRB est en moyenne d'une dose double après 2 à 8 semaines de traitement par un corticoïde inhalé. Le délai entraînant une diminution significative de l'HRB (2 à 8 semaines) laisse supposer qu'un délai d'arrêt des corticoïdes inhalés d'au moins 3 semaines est nécessaire avant de réaliser un test de provocation.

Il est nécessaire d'arrêter les bronchodilatateurs de courte durée d'action 6 h avant la réalisation d'un test de provocation à la méthacholine, les bronchodilatateurs de longue durée d'action 12 h avant le test, les bronchodilatateurs de très longue durée d'action 22 h avant le test.

- Il n'est pas recommandé de mesurer l'hyperréactivité bronchique non spécifique dans le suivi des patients asthmatiques (hors asthme professionnel) (G1).

Des études ont évalué l'intérêt de l'HRB dans le suivi et l'adaptation du traitement, en sus des éléments cliniques et fonctionnels habituels. Elles montrent un bénéfice nul ou très modeste d'une stratégie basée sur la surveillance de l'HRB.

→ Utilisation du test de provocation bronchique non spécifique pour le diagnostic de la bronchoconstriction induite par l'exercice

- Il est recommandé de réaliser un test de provocation bronchique en cas de diagnostic difficile d'asthme à l'exercice, en particulier en cas de symptômes isolés à l'exercice (G1).

Si le diagnostic d'un asthme est essentiellement clinique, associé à la mise en évidence d'une obstruction bronchique variable, le recours à la réalisation d'un test de provocation bronchique peut être utile dans les cas où la probabilité clinique d'asthme est jugée « intermédiaire ».

Pour le diagnostic d'une bronchoconstriction induite par l'exercice isolée (symptômes exclusivement à l'effort), l'absence de spécificité et la faible valeur diagnostique de la symptomatologie clinique d'exercice imposent le recours systématique à un test de provocation bronchique, a fortiori chez l'athlète.

- En cas de symptômes respiratoires isolés à l'exercice, il est recommandé de réaliser un test de provocation bronchique indirect (test d'exercice en laboratoire, test de terrain, test d'hyperventilation isocapnique en particulier) plutôt qu'un test à la méthacholine (G1).

Les tests indirects de provocation semblent avoir une plus grande sensibilité chez le sujet sportif que le test de provocation bronchique direct à la méthacholine.

→ Utilisation du test de provocation bronchique non spécifique pour le diagnostic de l'asthme professionnel

- Il est proposé de réaliser un test de provocation bronchique non spécifique pour confirmer le diagnostic d'asthme professionnel (G2).

Les tests de provocation bronchique non spécifique dans le cadre des pathologies professionnelles présentent un intérêt dans les 4 situations identifiées que sont :

- la contribution au diagnostic positif de l'asthme professionnel,
- la modification de l'HRB selon l'activité professionnelle,
- la modification de l'HRB au décours d'un test de provocation spécifique,
- le suivi d'une HRB au décours d'une éviction professionnelle.

Le test doit être réalisé, si possible, dans un délai maximum de 24h après la dernière exposition à l'agent possiblement incriminé. Le diagnostic d'asthme induit par les irritants nécessite la persistance d'une HRB au moins 3 mois après l'éviction de l'exposition à l'agent responsable. L'absence d'HRB a une forte valeur prédictive négative quant au diagnostic d'asthme professionnel.

- Il est proposé de réaliser un test de provocation bronchique non spécifique en fonction de l'activité professionnelle pour rechercher une modification du seuil de positivité de l'examen (G2).

L'HRB peut apparaître ou s'aggraver au décours d'une exposition à l'agent responsable de l'asthme, justifiant la répétition d'un test de provocation bronchique non spécifique pendant et hors période d'exposition professionnelle. Dans ce cadre, il est impératif de s'assurer du bon respect des recommandations quant à la réalisation des tests de provocation pour autoriser une comparaison pertinente. Le seuil d'HRB de la période d'exposition professionnelle peut être comparé au seuil d'HRB obtenu au décours d'une période d'au moins 10 jours (si possible 14) d'éviction d'exposition. Une diminution du seuil (DP20) égale ou supérieure à 3 paliers (2 doublements de doses) entre ces 2 tests confirme le diagnostic d'asthme professionnel.

- Il est possible de renouveler le test de provocation bronchique non spécifique au cours du suivi, après mise en place de mesures de prévention (aménagement de poste, réduction ou éviction de l'exposition professionnelle) (G2).

L'HRB peut persister longtemps après la cessation de l'exposition au risque, mais une amélioration progressive est cependant attendue. Cette amélioration s'observe principalement dans les 2 premières années suivant l'éviction. La mesure répétée de l'HRB, en suivant une éventuelle diminution ou disparition de l'HRB au cours du temps, permet ainsi de juger de l'efficacité des mesures préventives instaurées comme un aménagement de poste, la réduction ou l'éviction de l'exposition professionnelle.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA est la seule spécialité à base de chlorure de méthacholine ayant une AMM dans le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique.

En France, la méthacholine est produite et commercialisée par la pharmacie centrale de Paris – APHP : MÉTHACHOLINE (chlorure) AP-HP 100 mg. Cette préparation hospitalière doit répondre aux spécifications de la monographie « Méthacholine (chlorure de) » de la Pharmacopée française.

METHACHOLINE (chlorure) AP-HP est indiquée pour confirmer le diagnostic d'hyperréactivité bronchique chez les malades qui n'ont pas d'asthme cliniquement diagnostiqué.

➔ Traitements non-médicamenteux

Il existe d'autres tests d'hyperactivité bronchique utilisés suivant des modalités diverses :

- test d'hyperventilation eucapnique
- test d'exercice physique intense
- test à l'AMP (adénosine monophosphate)
- test à l'eau salée hypertonique (solution de chlorure de sodium à 4,5%)

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer d'une spécialité pharmaceutique à base de méthacholine.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La méthacholine est utilisée depuis plusieurs décennies pour réaliser un test d'hyperréactivité bronchique non spécifique.

Pour l'octroi de l'AMM, un dossier bibliographique a été soumis conformément à l'article 10a de la Directive 2001/83/EC, en se fondant sur l'usage médical bien établi du chlorure de méthacholine dans l'Union Européenne depuis plus de 10 ans.

Le laboratoire n'a réalisé aucune nouvelle étude clinique ; il s'appuie uniquement sur des données bibliographiques, en particulier dans la population pédiatrique et chez les patients asthmatiques.

Une synthèse des données fournies est présentée ci-dessous.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Parmi les tests de provocation bronchique (TPB), les tests directs sont plus sensibles et moins spécifiques que les tests indirects (exercice, adénosine monophosphate, mannitol, etc.).⁵

Les tests directs (par exemple le test à la méthacholine) des voies respiratoires ont été largement utilisés et sont standardisés. Ils sont sensibles, mais non spécifiques à l'asthme et peuvent être utilisés pour exclure l'asthme.⁶

Selon Cockcroft et al⁴, les tests de provocation directe, qui agissent directement sur un récepteur musculaire lisse spécifique des voies respiratoires, sont les tests de provocation les plus couramment réalisés.

Le chlorure de méthacholine est un homologue β -méthyle de l'acétylcholine et diffère de celle-ci principalement par sa longue durée et sa sélectivité d'action. Cet agent parasymphaticomimétique active les récepteurs muscariniques M3 du muscle lisse bronchique qui entraîne une contraction du muscle lisse bronchique. Par conséquent, chez les individus sensibles, l'inhalation de chlorure de méthacholine entraîne une bronchoconstriction, qui à son tour entraîne une diminution du VEMS.

Chez les sujets ayant des symptômes cliniques actuels (quelques jours), un test de méthacholine normal (concentration provocatrice entraînant une chute de 20% du VEMS [CP20] > 16 mg/mL) exclut vraisemblablement un asthme. Un test positif dans la plage modérée ou supérieure (CP20 < 1 mg/mL) a une spécificité élevée et une valeur prédictive positive, comparable aux provocations indirectes.

Les valeurs entre ces niveaux sont compatibles avec l'asthme, mais non diagnostiques de celui-ci. La valeur prédictive positive (pour l'asthme clinique) augmente, plus la CP20 est proche de 1 mg/mL, plus les symptômes induits par la méthacholine ressemblent aux symptômes naturels.

Le TPM a une bonne sensibilité (donnée chiffrée non disponible)⁷; cependant, il a une valeur prédictive positive mauvaise car il n'est pas spécifique à l'asthme, l'hyperréactivité bronchique étant également observée dans une grande variété d'autres maladies (BPCO, insuffisance cardiaque congestive, fibrose kystique, bronchite et rhinite allergique).

Les concentrations provocatrices de méthacholine inhalée qui provoquent des baisses de 6% et 20% du VEMS ont été évaluées par Malo et al, 1983,⁸ dans une population de 100 personnes non fumeuses âgées de 20 à 60 ans. Chez ces sujets, le test avait une bonne reproductibilité ($r=0,92$).

D'autres facteurs doivent être pris en compte lors de l'interprétation du TPM⁹. La probabilité pré-test d'asthme, les symptômes actuels, la présence d'une obstruction initiale des voies respiratoires, la qualité des épreuves spirométriques, les symptômes signalés à la fin du test et le degré de récupération après l'administration du bronchodilatateur, doivent être pris en compte. Le TPM est mieux réalisé lorsque la probabilité pré-test d'asthme est de 30 à 70%. Une faible concentration de méthacholine

⁵ Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. Chest. 2010;138(2 Suppl):18S-24S.

⁶ Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlén B, DiMaria G, Foresi A, Hargreave FE, Holgate ST, Inman M, Lötvall J, Magnussen H, Polosa R, Postma DS, Riedler J; ERS Task Force. Indirect airway challenges. Eur Respir J. 2003; 21(6):1050-68

⁷ Porsbjerg C, Rasmussen L, Nolte H, Backer V. Association of airway hyperresponsiveness with reduced quality of life in patients with moderate to severe asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007 Jan; 98(1):44-50.

⁸ Malo J-L, Pineau L, Cartier A, et al. Reference values of provocative concentrations of methacholine that cause 6% and 20% changes in forced expiratory volume in one second in a normal population. Am Rev Resp Dis 1983; 128:8-11.

⁹ Birnbaum S, Barreiro TJ. Methacholine challenge testing: identifying its diagnostic role, testing coding, and reimbursement. Chest 2007; 131:1932-1935

provoquant une chute de 20% du VEMS (comme 2 mg/mL) confirme la présence d'asthme (ou un mauvais contrôle de l'asthme), tandis que l'absence de chute de 20% du VEMS à la concentration la plus élevée (16 à 32 mg/mL) élimine un diagnostic l'asthme.

En conclusion, la provocation par inhalation à la méthacholine est désormais une procédure standardisée afin de déterminer la nature et l'étendue de l'hyperréactivité des voies respiratoires. Le TPM peut être effectué chez des patients présentant une obstruction légère à modérée des voies respiratoires.

Données du RCP

Le RCP fait mention des données cliniques suivantes :

« Le test de provocation à la méthacholine a pour but de détecter l'hyperréactivité bronchique qui peut être associée à d'autres affections respiratoires ; il ne constitue pas un test diagnostique de l'asthme en lui-même. Toutefois, ce test est très utile pour exclure un diagnostic d'asthme. Chez 1 500 patients¹⁰ asthmatiques et 500 patients non-asthmatiques (atopiques et non-atopiques confondus), 90% des patients asthmatiques présentaient une réponse positive moyenne ou très élevée au chlorure de méthacholine. Moins de 5% des patients allergiques ou des sujets témoins non atopiques ont montré une réponse très positive. 27% des patients allergiques ont eu une réponse négative contre 49 % des sujets témoins. Les patients allergiques et non-allergiques ont présenté une incidence similaire de réponses positives. 30% des patients allergiques présentaient une réponse moyennement positive contre 18% des patients non allergiques ayant des antécédents familiaux d'asthme et contre 8% des sujets témoins sans antécédents familiaux. Des différences ont été observées chez les patients non allergiques sans antécédents familiaux d'asthme.

Parmi les patients asthmatiques, la sévérité de l'asthme déterminait la sensibilité au test de provocation à la méthacholine. La variation de la sensibilité allait de 100 à plusieurs milliers par rapport à celle des patients normaux. Cependant, chez les patients anciennement asthmatiques, le degré de bronchoconstriction était également lié à la sévérité des symptômes asthmatiques antérieurs. La sensibilité moyenne des patients anciennement asthmatiques était de l'ordre d'un dixième par rapport aux patients asthmatiques.

Dans les études démographiques, la prévalence de l'hyperréactivité au chlorure de méthacholine est comprise entre 8 et 15%. Si le taux de sensibilité des patients asthmatiques est similaire à celui des patients non asthmatiques, en revanche, les patients asthmatiques répondent à des doses plus faibles en moyenne. Les patients asthmatiques moins sensibles souffrent généralement de maladies modérées et plus stables.

Une étude cherchant à établir si la synthèse des prostaglandines résulte en une tolérance à la méthacholine a révélé que l'atténuation de l'effet de la méthacholine dans le cadre de tests répétés n'est pas due exclusivement à la synthèse des prostaglandines et implique en partie d'autres mécanismes, comme les changements dans le dépôt des particules de méthacholine, les interactions agonistes-récepteurs ou les réponses post-récepteurs. En outre, les inhibiteurs des prostaglandines peuvent augmenter la réactivité initiale à la méthacholine chez les patients non asthmatiques en bonne santé.

¹⁰Townley RG, Bewtra AK, Nair NM, Brodkey FD, Watt GD, Burke KM. Methacholine inhalation challenge studies. J Allergy Clin Immunol. 1979 Dec;64(6 pt 2):569-74.

Dans une étude visant à évaluer la méthacholine pour prédire la bronchoconstriction induite par l'effort et à établir un diagnostic clinique de l'asthme, une concentration maximale de méthacholine de 16 mg/mL a été utilisée et les participants à cette étude n'ont présenté aucune réaction indésirable grave.

Une étude¹¹ a évalué la sensibilité à la méthacholine chez 166 sujets jeunes (âge moyen 10 ans, plage de 5 à 22 ans) dont la spirométrie au repos était normale, mais qui présentaient des signes et des symptômes évocateurs d'une hyperréactivité des voies aériennes inférieures. Neuf concentrations de méthacholine (de 0,075 à 25 mg/mL) ont été utilisées. Le test de provocation a confirmé que la sévérité des symptômes d'asthme concordait avec la sensibilité à la méthacholine. Les enfants positifs étaient plus susceptibles de recevoir un traitement de l'asthme lors du suivi à 1 an. »

Autres données

Une étude¹² de 2017 a évalué chez des adultes canadiens ayant reçu un diagnostic d'asthme dans les 5 dernières années, si un diagnostic d'asthme actuel peut être exclu et les médicaments contre l'asthme arrêtés en toute sécurité. Les sujets utilisant des corticoïdes oraux à long terme et les participants ne pouvant pas être testés par spirométrie ont été exclus.

Un diagnostic d'asthme a été confirmé chez 382 participants à l'étude (62,3%) au cours de la période d'évaluation diagnostique de 4 visites. Le diagnostic d'asthme a été confirmé chez 86 de ces personnes (22,5%) en démontrant la réversibilité de l'obstruction des voies respiratoires après l'administration de salbutérol lors de la première visite d'étude, chez 287 (75,1%) en démontrant une hyperréactivité bronchique via un test de provocation bronchique lors des deuxième, troisième, ou quatrième visite d'étude, et chez 9 (2,4%) sur la base d'une aggravation aiguë des symptômes de l'asthme pendant la période de diminution du traitement médicamenteux.

Deux cent trente et un participants n'avaient aucun signe d'obstruction des voies respiratoires, d'hyperréactivité bronchique ou d'aggravation des symptômes après avoir cessé de prendre les médicaments contre l'asthme. Sur ces 231 participants, 213 (92,2%) ont été évalués par un pneumologue en consultation et 18 (7,8%) ont été évalués à distance par téléphone. Le pneumologue a diagnostiqué un asthme chez 28 participants.

L'asthme actuel a été exclu chez 203 des 613 participants à l'étude (33,1%). Après 1 an de suivi supplémentaire, 22 des 203 participants chez qui l'asthme actuel avait été exclu avaient un résultat positif au test de provocation bronchique à 6 ou 12 mois. Sur ces 22 participants, 16 étaient asymptomatiques et n'ont subi aucune exacerbation respiratoire, et ces participants n'ont pas repris l'utilisation de leurs médicaments contre l'asthme. Six participants ont présenté des symptômes respiratoires et ont repris un traitement avec des médicaments contre l'asthme ; 1 de ces participants a également été traité avec une brève cure de corticoïdes oraux. Les 181 participants restants (29,5%) n'ont présenté aucune preuve d'asthme au cours des 12 mois de suivi.

Une étude¹³ observationnelle aux États-Unis en 2011 a évalué la fréquence des TPM négatifs chez 304 adultes qui signalent un asthme diagnostiqué par un médecin. Sur les 304 sujets testés, 83 (27%) avaient un test à la méthacholine négatif. Plus de la moitié (60%) des personnes dont le test était

¹¹ Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Methacholine bronchial challenge in children. J Allergy Clin Immunol 1982;69:365-9.

¹² Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemière C, Field SK, McIvor RA, Hernandez P, Mayers I, Mulpuru S, Alvarez GG, Pakhale S, Mallick R, Boulet LP; Canadian Respiratory Research Network. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. JAMA. 2017 Jan 17;317(3):269-279

¹³ McGrath KW, Fahy JV. Negative methacholine challenge tests in subjects who report physician-diagnosed asthma. Clin Exp Allergy. 2011 Jan; 41(1):46-51

négligé ont signalé des symptômes hebdomadaires de type asthmatique (toux, dyspnée, oppression thoracique ou respiration sifflante), et 39% ont signalé des visites aux urgences pour des symptômes de type asthmatique.

Une étude¹⁴ de 1986 a évalué la prévalence de l'hyperréactivité bronchique à la méthacholine dans une cohorte d'enfants néo-zélandais. Sur les 766 enfants qui ont subi une provocation bronchique à la méthacholine, une chute du VEMS de plus de 20% a été observée chez 176 enfants après inhalation de méthacholine. Un médecin a soumis aux parents de l'enfant un questionnaire sur les sifflements, la toux et les autres symptômes respiratoires passés et présents. Aucun diagnostic d'asthme d'un médecin n'a été clairement établi. Les résultats de cette étude ne permettent pas d'évaluer un éventuel intérêt de la méthacholine dans le diagnostic d'asthme, ou pour écarter celui-ci.

Une étude de 2004¹⁵ a été réalisée chez des enfants nés sur l'île de Wight. Elle a la respiration sifflante atopique et non atopique chez des enfants âgés de 10 ans. Un test à la méthacholine a été effectué chez 784 d'entre eux. Selon les auteurs, une hyperréactivité bronchique a été observée chez plus d'enfants avec une respiration sifflante atopique que chez ceux avec une respiration sifflante non atopique (nombre d'enfants par groupe non disponible). Les résultats de cette étude ne permettent pas d'évaluer un éventuel intérêt de la méthacholine dans l'indication de l'AMM.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude¹⁶, de 2007, d'une cohorte française de 83 enfants qui a confirmé que l'hyperréactivité bronchique était liée à une altération de la fonction pulmonaire chez des enfants âgés d'environ 9 ans.

Une étude¹⁷ de 2012 a évalué l'évolution de l'hyperréactivité bronchique dans une cohorte d'enfants norvégiens âgés de 10 ans puis 16 ans. Les résultats de cette étude ne permettent pas d'évaluer un éventuel intérêt de la méthacholine dans l'indication de l'AMM.

3.3 Profil de tolérance

CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA (chlorure de méthacholine) est commercialisé dans le monde sous le nom de Provocholine. Le calcul de l'exposition des patients est basé sur le nombre de doses totales reçues par les patients pendant la période de commercialisation à partir du 21 mai 1998, date à laquelle Methapharm¹⁸ est devenu titulaire de l'AMM pour Provocholine. On considère que 35,8 mg équivalent à environ une dose complète par patient. Sur la base des chiffres de vente cumulés pour la période allant du 21 mai 1998 au 31 octobre 2022, le volume mondial de produit vendu est estimé à 336 761 117 mg, ce qui équivaut à 9 406 735 patients exposés à Provocholine dans le monde entier au cours des 24 années de commercialisation. Depuis le 21 mai 1998, 123 effets indésirables ont été notifiés cumulativement parmi lesquels 35 étaient graves. Parmi les 35 effets indésirables graves, on note 4 cas de bronchospasmes et 3 cas de dyspnée. Les autres cas d'effets indésirables graves ont été rapportés une ou deux fois.

¹⁴ Sears MR, Jones DT, Holdaway MD, et al. Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. *Thorax* 1986;41:283-9

¹⁵ Kurukulaarachy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10-year-old children. *Thorax*. 2004 Jul;59(7):563-8

¹⁶ Delacourt C, Benoist MR, Le Bourgeois M, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, de Blic J, Scheinmann P. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and impaired lung function after infantile asthma. *PLoS One*. 2007 Nov 14;2(11):e1180.

¹⁷ Riiser A, Hovland V, Mowinkel P, Carlsen KH, Carlsen KL. Bronchial hyperresponsiveness decreases through childhood. *Respir Med*. 2012 Feb;106(2):215-22.

¹⁸ Métafarm et ACIC sont des sociétés affiliées, toutes deux détenues/contrôlées par la même société mère. Métafarm et ACIC sont titulaires d'AMM de spécialités à base de chlorure de méthacholine :

- Pour Métafarm, il s'agit de Provocholine®. Métafarm a repris la titularité de l'AMM en date du 21/05/1998, à Hoffmann-La Roche, qui détenait l'AMM depuis octobre 1986, pour le marché nord-américain.

- Pour ACIC, il s'agit du Chlorure de méthacholine Panpharma 100 mg, enregistré notamment en France (AMM du 08/01/2021).

Au cours de la dernière année évaluée (1^{er} novembre 2021 au 31 octobre 2022), sur la base des chiffres de vente de l'intervalle, le volume de produit vendu est estimé à 13 394 280 mg, ce qui équivaut à 374 141 patients qui ont été exposés à Provocholine dans le monde pendant la période considérée.

Le RCP de CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA (chlorure de méthacholine) indique que les effets indésirables associés à 153 tests de provocation au chlorure de méthacholine par voie inhalée comprenaient, selon une fréquence qualifiée d'indéterminée, des céphalées, des étourdissements, des irritations de la gorge, des bronchoconstrictions, des bronchospasmes, des oppressions thoraciques, des toux, des respiration sifflante et des démangeaisons.

Le résumé des risques de la spécialité (version 0.3, du 31 octobre 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun.
Risques importants potentiels	Aucun.
Informations manquantes	Aucun.

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée d'utilisation.

3.5 Modification du parcours de soins

Ce médicament est à usage diagnostique. Les résultats obtenu au test de provocation bronchique à la méthacholine en pratique clinique sera utilisé pour le diagnostic et le suivi de l'asthme chez l'adulte et l'enfant (âgé d'au moins 5 ans), en capacité d'effectuer une spirométrie reproductible, qui présente une spirométrie normale et qui ne présente pas d'asthme cliniquement apparent, mais qui a des antécédents médicaux suggérant cette affection.

Le parcours de soins des patients pourra donc être modifié selon les résultats.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Le laboratoire n'a pas fourni de données cliniques spécifiques pour CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA (chlorure de méthacholine). Les données sont uniquement bibliographiques. Les tests de bronchoprovocation à la méthacholine pour la détection et le diagnostic de l'asthme sont utilisés depuis plusieurs décennies.

La mesure de la réactivité des voies respiratoires est utile chez les patients dont le diagnostic est cliniquement incertain et qui présentent des symptômes compatibles avec l'asthme mais qui ont une spirométrie normale. Chez ces patients, la démonstration d'une réactivité normale suggère qu'il n'y a pas d'asthme. La présence d'hyperréactivité suggère que les symptômes sont associés à l'asthme.

Les données de la littérature, parfois anciennes, sur l'utilisation du test de provocation à la méthacholine montrent qu'en conjonction aux tests de la fonction pulmonaire, ce test est un outil utile pour le diagnostic de l'asthme et de l'asthme professionnel.

Le test de provocation à la méthacholine est un outil qui permet d'évaluer l'hyperréactivité des voies respiratoires chez les enfants symptomatiques (plus de 5 ans) et les adultes avec une spirométrie normale.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les limites méthodologiques globalement liées à :

- l'absence de groupe contrôle ;
- le manque de précision sur les posologies employées ;
- l'absence de connaissance sur la reproductibilité de la reproductibilité de la spirométrie ;
- des critères d'inclusion et de non inclusion manquant de précision ;
- des critères d'évaluation mal définis ;
- l'absence d'indications précises sur les analyses statistiques effectuées ;
- l'absence de gestion du risque alpha lors des analyses multiples des résultats.

Il n'y a pas d'étude comparative disponible versus d'autre test pour mesurer la réactivité des voies respiratoires.

La représentativité des populations des études publiées par rapport à celle de la population française cible est mal connue.

Le profil de tolérance de la méthacholine est connu. Les données de pharmacovigilance après commercialisation n'ont pas fait apparaître d'effets indésirables supplémentaires par rapport à ceux mentionnés dans le RCP.

Au total, CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA (chlorure de méthacholine) a suggéré l'efficacité de la méthacholine sur le fondement de données bibliographiques chez des patients pour le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique chez l'adulte et l'enfant (âgé d'au moins 5 ans).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA (chlorure de méthacholine) sur le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique chez l'adulte et l'enfant (âgé d'au moins 5 ans), qui ne présente pas d'asthme cliniquement apparent, mais qui a des antécédents médicaux suggérant cette affection.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie diagnostique

Le test de provocation à la méthacholine est un test direct de provocation bronchique qui a pour but de détecter une hyperréactivité bronchique non spécifique. Il ne constitue pas un test diagnostique de l'asthme en lui-même, mais ce test est utile pour exclure un diagnostic d'asthme, conformément aux recommandations françaises.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le seul comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu est MÉTHACHOLINE (chlorure) AP-HP 100 mg.

En France, la méthacholine est uniquement produite et commercialisée par la pharmacie centrale de Paris – APHP sous le nom MÉTHACHOLINE (chlorure) AP-HP 100 mg. Il s'agit d'une préparation hospitalière qui n'a jamais été évaluée par la Commission de Transparence, indiquée pour confirmer le diagnostic d'hyperréactivité bronchique chez les malades qui n'ont pas d'asthme cliniquement diagnostiqué.

5.3 Service Médical Rendu

- L'hyperréactivité bronchique est une tendance du muscle lisse de l'arbre bronchique à se contracter plus intensément en réponse à un stimulus donné par rapport à la réponse obtenue chez des sujets en bonne santé. Elle est observée chez la plupart patients ayant un asthme. L'asthme peut avoir un retentissement majeur sur la qualité de vie et est associé à un risque d'exacerbations sévères qui peuvent engager le pronostic vital.

L'hyperréactivité bronchique peut être aussi associée à des pathologies non respiratoires (insuffisance cardiaque, maladies inflammatoires digestives, reflux gastro-œsophagien, maladies systémiques). Les symptômes de l'hyperréactivité bronchique sont banals, consistant en une dyspnée, éventuellement sibilante et une toux irritative.

- Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles (Cf 5.1) pour le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique chez l'adulte et l'enfant (âgé d'au moins 5 ans), en capacité d'effectuer une spirométrie reproductible, qui présente une spirométrie normale et qui ne présente pas d'asthme cliniquement apparent, mais qui a des antécédents médicaux suggérant cette affection.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie diagnostiquée et de sa prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la *réponse partielle* au besoin identifié avec :
 - un impact supplémentaire attendu sur le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique chez l'adulte et l'enfant (âgé d'au moins 5 ans), qui ne présente pas d'asthme cliniquement apparent, mais qui a des antécédents médicaux suggérant cette affection ;
 - l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;
 - l'absence d'impact attendu sur le parcours de soins et/ou de vie ;

CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA (chlorure de méthacholine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA 100 mg, poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur (chlorure de méthacholine) est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA 100 mg, poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur (chlorure de méthacholine) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'usage de la méthacholine depuis plusieurs dizaines d'années pour le diagnostic de l'hyper-réactivité bronchique non spécifique chez l'adulte et l'enfant (âgé d'au moins 5 ans), en capacité d'effectuer une spirométrie reproductible, qui présente une spirométrie normale et qui ne présente pas d'asthme cliniquement apparent, mais qui a des antécédents médicaux suggérant cette affection ;
- de la démonstration de l'efficacité de la méthacholine sur des données bibliographiques ;
- de la faible robustesse des résultats des études cliniques liée aux limites méthodologiques des études fournies ;
- de la bonne tolérance de la méthacholine ;
- du besoin médical partiellement couvert ;

la Commission considère que CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA 100 mg, poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur (chlorure de méthacholine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique actuelle de l'hyperréactivité bronchique.

5.5 Population cible

La population cible de CHLORURE DE METHACHOLINE PANPHARMA (chlorure de méthacholine) correspond aux patients, adulte et enfant âgé d'au moins 5 ans, ayant un diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique en capacité d'effectuer une spirométrie reproductible, qui présentent une spirométrie normale et qui ne présentent pas d'asthme cliniquement apparent, mais qui ont des antécédents médicaux suggérant cette affection.

La population des patients nécessitant un test de provocation d'hyperréactivité bronchique est très difficile à estimer dans la mesure où il n'existe pas de données épidémiologiques relatives à ces patients.

Aujourd'hui, le nombre d'actes du PMSI liés au test de provocation d'hyperactivité bronchique fait l'objet d'enregistrements et se situe entre 6 000 à 8 000 actes sur les 5 dernières années, de 2018 à 2022.

Compte tenu des tensions d'approvisionnement récurrentes de METHACHOLINE AP-HP et de l'existence de préparations magistrales effectuées par certains établissements pour pallier les besoins, la population cible serait de 8 000 patients.

La population cible est estimée à 8 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.