



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 janvier 2007

**ATROVENT 20 µg/dose solution pour inhalation en flacon pressurisé
1 flacon de 200 doses (CIP : 360 797-8)**

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Bromure d'ipratropium

Liste I

Date de l'AMM : 19 mars 2003

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Bromure d'ipratropium

1.2. Originalité

Cette nouvelle présentation d'ATROVENT avec HFA 134a (gaz propulseur à base d'hydrofluoroalcanes) vient en remplacement de la présentation avec CFC (chlorofluorocarbones) dans le cadre du règlement européen CE 3093/94 sur les substances détruisant la couche d'ozone.

1.3. Indication

Traitement symptomatique de la crise d'asthme, en complément d'un bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée.

Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), en complément d'un bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée.

Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

1.4. Posologie

Traitement de la crise d'asthme et des exacerbations en association à un bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée : dès les premiers symptômes, inhaler 1 à 2 bouffées. Cette dose est généralement suffisante. En cas de persistance des symptômes, elle peut être renouvelée quelques minutes plus tard.

Traitement symptomatique continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive : inhalation de 1 à 2 bouffées 2 à 4 fois par jour réparties régulièrement dans la journée.

La dose quotidienne ne doit habituellement pas dépasser 16 bouffées par 24 heures.

2 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité et Tolérance

Le laboratoire a fourni 3 études cliniques d'efficacité de phase III, comparant les deux formulations d'ATROVENT 20 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé :

- Une étude américaine randomisée, en double aveugle, contrôlée, dans la BPCO a montré une efficacité équivalente des 2 formulations d'ATROVENT¹.
- Une étude (U98-0008) réalisée en 1997, non publiée, chez des patients atteints de BPCO, a montré la non infériorité de l'efficacité d'ATROVENT 20 µg/dose avec HFA,

¹ Taylor J et al Ipratropium Bromide Hydrofluoroalkane Inhalation Aerosol is safe and effective in patients with COPD. Chest 2001; 120(4):1253-1261

par rapport à la formulation actuellement commercialisée avec d'ATROVENT 20 µg/dose avec CFC.

- Une étude (U98-0062) réalisée en 1996, non publiée, chez des patients adultes asthmatiques, a montré la non infériorité de l'efficacité d'ATROVENT 20 µg/dose avec HFA, par rapport à celle de la formulation actuellement commercialisée avec d'ATROVENT 20 µg/dose avec CFC.

Par ailleurs, deux études de tolérance (U98-0129 non publiée et Brazinsky²) ont comparé les deux formulations d'ATROVENT pendant une durée d'un an, l'une chez l'adulte dans la BPCO et l'autre dans l'asthme chez l'enfant. Les profils de tolérance ont été similaires.

2.2. Conclusion

Les 2 formulations d'ATROVENT utilisant comme gaz propulseur CFC ou HFA, sont équivalentes en terme d'efficacité et présentent des profils de sécurité similaires.

3 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

3.1. Service médical rendu

Traitement symptomatique de la crise d'asthme et des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de BPCO, en complément d'un bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée.

L'asthme se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital.

La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

ATROVENT entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Cette spécialité n'a qu'une place marginale dans le traitement de la crise d'asthme et des exacerbations au cours de la maladie asthmatique et de la BPCO.

Le service médical rendu par ATROVENT est faible.

Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO. Elle n'a pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

Il s'agit d'un traitement de deuxième intention. Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ATROVENT est important.

3.2. Amélioration du service médical rendu

ATROVENT 20 µg/dose solution pour inhalation en flacon pressurisé avec HFa n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la formulation actuellement commercialisée d'ATROVENT 20 µg/dose solution pour inhalation en flacon pressurisé avec CFC.

² Brazinsky SA et al One-year evaluation of the safety and efficacy of ipratropium bromide HFA and CFC inhalation aerosols in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Clin Drug Invest 2003; 23(3):181-191

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

3.3.1. Place de l'ipratropium dans la stratégie thérapeutique de la crise d'asthme et des exacerbations d'asthme

La prise en charge de l'asthme aigu repose sur l'administration de bronchodilatateurs de courte durée d'action. D'après les recommandations de l'ANAES (2004), les anticholinergiques par voie inhalée exercent un effet bronchodilatateur moins important que les bêta-2 mimétiques par voie inhalée et ne doivent par conséquent pas s'y substituer pour le traitement des symptômes aigus ou de la crise d'asthme.

En cas d'asthme aigu grave, c'est à dire ne cédant pas à l'administration d'un bêta-2 agoniste de courte durée d'action, il est recommandé d'associer d'emblée un bronchodilatateur anticholinergique dans le cadre d'une surveillance hospitalière. Dans ce contexte, les bronchodilatateurs sont utilisées sous formes nébulisées.

3.3.2. Place de l'ipratropium dans la stratégie thérapeutique des exacerbations de BPCO

Selon le consensus international GOLD, « Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease » (actualisation 2006), les bronchodilatateurs inhalés (particulièrement les bêta-2 mimétiques associés ou non à un anticholinergique) et les glucocorticoïdes sont des traitements efficaces des exacerbations de BPCO (grade A).

3.3.3. Stratégie thérapeutique dans la BPCO

Selon les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (2003) et le consensus international GOLD (actualisation 2006) :

La BPCO se définit comme une maladie chronique et lentement progressive caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens.

Aucune thérapeutique médicamenteuse ne permet de modifier le déclin à long terme de la fonction pulmonaire qui est la caractéristique spécifique de cette maladie. 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).

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 et la kinésithérapie ont 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 (bêta-2 agonistes et anticholinergiques) en prise à la demande ou en continu constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO (grade A). Les théophyllines peuvent être utilisées en cas de difficulté d'utilisation des bronchodilatateurs inhalés ou d'amélioration insuffisante de la dyspnée mais l'index thérapeutique de ces molécules est étroit.

Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action et les anticholinergiques sont recommandés chez les patients utilisant les bronchodilatateurs de façon pluriquotidienne (grade C).

L'évaluation du rapport bénéfice/risque des corticoïdes inhalés dans la BPCO est imparfaite. 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, ils sont indiqués en association avec un bronchodilatateur 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 ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg) diurne à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

3.3.4. Place de l'ipratropium inhalé continu dans la stratégie thérapeutique de la BPCO

Les anticholinergiques ont une place dans le traitement continu de la BPCO chez les patients utilisant les bronchodilatateurs de façon pluriquotidienne. L'ipratropium est un bronchodilatateur anticholinergique de relativement courte durée d'action. Les anticholinergiques de plus longue durée d'action sont utilisés en première intention.

3.4. Population cible

D'après les données épidémiologiques françaises disponibles, environ 3,5 millions de personnes seraient atteintes de bronchite chronique avec une évolution vers une BPCO dans un tiers des cas. Par conséquent, dans cette indication, la population cible peut être estimée à environ 1.150.000 patients.

3.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et la posologie de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription et de délivrance.

Taux de remboursement : 65 %