

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

22 juin 2005

**VENTOLINE 0,5 POUR CENT (5 mg/ml), solution pour inhalation par nébulisateur
Flacon de 10 ml (CIP : 350 647-3)**

**VENTOLINE 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
Boîte de 60 récipients unidoses de 2,5 ml (CIP : 353 211-1)**

**VENTOLINE 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
Boîte de 60 récipients unidoses de 2,5 ml (CIP : 353 207-4)**

**VENTOLINE 1,25 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient
unidose
Boîte de 20 récipients unidoses de 2,5 ml (CIP: 365 780-6)**

**Laboratoire GLAXOSMITHKLINE
sulfate de salbutamol**

Liste I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie.
Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou
dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire
(article R. 5143-5-8 du code de la santé publique).

Date de l'AMM : :

VENTOLINE 0,5 POUR CENT (5 mg/ml) solution pour inhalation par nébulisateur : 28/10/1996

VENTOLINE 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose : 17/01/2000

VENTOLINE 2,5 mg/2,5 ml solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose : 17/01/2000

VENTOLINE 1,25 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose : 27/02/2001

Modification des conditions de prescriptions et délivrance :

VENTOLINE 0,5 POUR CENT (5 mg/ml) solution pour inhalation par nébulisateur : 19/11/2004

VENTOLINE 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose : 03/12/2004

VENTOLINE 2,5 mg/2,5 ml solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose : 03/12/2004

VENTOLINE 1,25 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose : 03/12/2004

Motif de la demande : *Inscription sur liste Sécurité Sociale / sortie de réserve hospitalière*

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sulfate de salbutamol

1.2. Originalité

Ces spécialités sont des bronchodilatateurs de la classe des bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée, utilisé en inhalation par nébulisation.

1.3. Indications

- VENTOLINE 0,5 POUR CENT (5 mg/ml), solution pour inhalation par nébulisateur
- VENTOLINE 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- VENTOLINE 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

Traitement symptomatique des asthmes aigus graves.

Traitement des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

- VENTOLINE 1,25 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
Traitement symptomatique des asthmes aigus graves de l'enfant et du nourrisson.

Remarque: l'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs. Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être envisagées en association au traitement bronchodilatateur.

1.4. Posologie

- VENTOLINE 0,5 POUR CENT (5 mg/ml), solution pour inhalation par nébulisateur

20 gouttes (1 ml) contiennent 5 mg de salbutamol,
1 goutte (0,05 ml) contient 0,25 mg de salbutamol.

Adulte : 5 à 10 mg (1 à 2 ml) soit 20 à 40 gouttes par nébulisation,

Enfant et nourrisson : 50 à 150 µg/kg (0,01 ml/kg à 0,03 ml/kg) soit 2 à 6 gouttes pour un enfant de 10 kg sans généralement dépasser 20 gouttes par nébulisation.

La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30 minutes en fonction du résultat clinique et de la tolérance du traitement.

- VENTOLINE 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

Adulte : 5 à 10 mg de salbutamol soit 1 à 2 unidoses de 2,5 ml par nébulisation,

Enfant et nourrisson : 50 à 150 µg de salbutamol/kg (soit 0,025 à 0,075 ml/kg de cette solution) sans généralement dépasser 5 mg (1 unidose de 2,5 ml) de salbutamol par nébulisation.

La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30 minutes en fonction du résultat clinique et de la tolérance du traitement.

- VENTOLINE 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

Adulte : 5 à 10 mg de salbutamol soit 2 à 4 unidoses de 2,5 ml par nébulisation,
Enfant et nourrisson : 50 à 150 µg de salbutamol/kg (soit 0,05 à 0,15 ml/kg de cette solution) sans généralement dépasser 5 mg (2 unidoses de 2,5 ml) de salbutamol par nébulisation.
La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30 minutes en fonction du résultat clinique et de la tolérance du traitement.

- VENTOLINE 1,25 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

Cette présentation faiblement dosée n'est pas adaptée au traitement de l'adulte, mais à celui de l'enfant et du nourrisson.

Enfant et nourrisson : 50 à 150 µg de salbutamol/kg (soit 0,1 à 0,3 ml/kg de cette solution) sans généralement dépasser 5 mg (4 unidoses de 2,5 ml) de salbutamol par nébulisation.
La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30 minutes en fonction du résultat clinique et de la tolérance du traitement.

2 RAPPEL MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

R : SYSTEME RESPIRATOIRE
R03 : MÉDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AÉRIENNES
R03A : ADRENERGIQUES POUR INHALATION
R03AC : AGONISTES SELECTIFS BÊTA 2 ADRENERGIQUES
R03AC02 : Salbutamol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des spécialités à base de bronchodilatateur bêta-2 agoniste, administrées par nébulisation :

- TERBUTALINE ARROW 5mg/2ml solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- BRICANYL 5mg/2ml solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- SALBUTAMOL ARROW 2,5mg/2ml et 5mg/2,5ml solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
- SALBUTAMOL MERCK 2,5mg/2,5ml ; 5mg/2,5ml solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

Ces spécialités sont uniquement agréées aux collectivités. Les spécialités BRICANYL, TERBUTALINE ARROW, SALBUTAMOL MERCK et SALBUTAMOL ARROW ont fait une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans la prise en charge de l'asthme aigu grave et des poussées aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) sont : les bêta-2 agonistes sous forme d'aérosol doseur + chambre d'inhalation, l'oxygénothérapie et les corticoïdes systémiques, les anticholinergiques administrés par nébulisation, et en cas d'échec, les bêta-2 agonistes par voie intra-veineuse.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée par le laboratoire. Cependant, l'efficacité des bêta-2 agonistes inhalés dans ces indications est bien établie et reconnue à travers les recommandations existantes :

- Révision de la 3ème Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence de 1998 (2002) : prise en charge de l'asthme aigu grave de l'adulte et de l'enfant (à l'exclusion du nourrisson).

« Les bêta-2 mimétiques sont les broncho-dilatateurs les plus puissants et les plus rapides. Ils ont un index thérapeutique élevé et constituent indiscutablement la priorité du traitement de la crise d'asthme (Grade1-a). La voie inhalée est prioritaire dans tous les cas, en raison de son efficacité liée à la pénétration locale et de ses effets systémiques (Grade1-a). »

- Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, 2001

« Les bêta-2 mimétiques de courte durée d'action sont les broncho-dilatateurs utilisés préférentiellement dans le traitement des exacerbations aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives. (Grade A)

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Le recul sur l'utilisation du salbutamol est important : le produit est utilisé depuis plus de 30 ans en France et dans le monde, très peu d'effets graves ont été signalés.

Le RCP signale des tremblements des extrémités, des crampes musculaires, des tachycardies sinusales, des palpitations, des céphalées, des hypokaliémies (à forte dose). La rubrique « effets indésirables » n'a pas été modifiée depuis 1996.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance des bêta-2 agonistes inhalés dans les indications de la crise d'asthme et la poussée de BPCO sont bien établies.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'asthme aigu grave et les poussées aiguës de BPCO peuvent engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement de l'asthme grave en phase aiguë et des poussées aiguës de BPCO.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans le traitement de l'asthme aigu grave et des poussées aiguës de BPCO.

Il existe des alternatives.

Les poids de santé publique induits par l'asthme et la BPCO sont respectivement important et majeur. Ce médicament étant actuellement disponible à l'hôpital, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité lié à son passage en ville. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique lié à la sortie en ville des spécialités VENTOLINE solution pour inhalation par nébuliseur.

Le service médical rendu dans les deux indications, traitement symptomatique de l'asthme aigu grave et des poussées aiguës de BPCO, par les spécialités VENTOLINE solution pour inhalation par nébuliseur, est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans la prise en charge de l'asthme aigu grave et des poussées aiguës de BPCO en ambulatoire, VENTOLINE solution pour inhalation par nébuliseur, conserve un intérêt thérapeutique important dans la prise en charge habituelle des patients.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique dans l'asthme aigu grave

La prise en charge de l'asthme aigu repose sur l'administration de bronchodilatateurs de courte durée d'action. Les bêta-2 agonistes de courte durée d'action sont les bronchodilatateurs utilisés en première intention.

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 (bromure d'ipratropium).

L'asthme aigu grave est une situation d'urgence dans laquelle l'hospitalisation est indispensable pour traiter la détresse vitale (oxygénothérapie, corticothérapie intra-veineuse, possibilité d'intubation ...). La voie nébulisée permet alors une administration rapide de fortes doses sans nécessiter la collaboration du patient ni une surveillance étroite par le personnel infirmier.

En ville, compte tenu de l'urgence et de l'existence d'un risque vital à court terme, il peut être impératif dans certains cas (éloignement géographique ne permettant pas un accès rapide aux soins médicalisés, crises suraiguës fréquentes) de débiter le traitement bronchodilatateur avant l'admission aux urgences hospitalières. En fonction de l'état clinique du patient, la voie nébulisée peut être alors envisagée.

4.3.2 Stratégie thérapeutique dans les poussées aiguës de BPCO

D'après les « Recommandations pour la prise en charge de la BPCO » (SPLF 2003), la très grande majorité des exacerbations peuvent et doivent être prises en charge au domicile avec des séances de kinésithérapie bronchique (Grade C) et la poursuite ou l'augmentation temporaire des doses de bronchodilatateur (à 2-mimétique ou anticholinergique) au moyen d'un aérosol doseur pressurisé (spray) avec chambre d'inhalation ou d'un dispositif inhalateur de poudre. Si cette prise en charge est insuffisante, ou en cas de signes de décompensation respiratoire, une prise en charge médicalisée et une hospitalisation s'imposent. Le traitement peut alors inclure de fortes doses de bronchodilatateur par nébulisations. Les traitements

débutés lors de la prise en charge d'une exacerbation doivent être systématiquement réévalués et revus à la baisse dans les jours et les semaines suivants.

En cas de prise en charge hospitalière, les bêta-2 agonistes de courte durée d'action sont efficaces et recommandés en première intention. Bien que les preuves de l'efficacité de cette association soit discutée, l'association d'un bêta-2 agoniste de courte durée d'action avec le bromure d'ipratropium est recommandée en deuxième intention si une amélioration rapide n'est pas obtenue avec un bêta-2 agoniste de courte durée d'action seul.

4.4. Population cible

Dans l'asthme, la population cible correspond aux patients dont la gravité de la crise d'asthme est prévisible du fait d'antécédent de crise d'asthme grave suraiguë. En l'absence de données épidémiologiques spécifiques de l'asthme grave suraiguë, on peut extrapoler la population cible à partir du nombre d'hospitalisations par an pour asthme aigu grave estimée au maximum à 16 000. (Révision de la troisième conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence de 1998 L'Her E et al, 2002).

D'après les données épidémiologiques françaises disponibles [SPLF recommandations 1997, Huchon et al. (2002, Eur. Respir. J.) et Neukich et Perdrizet (1988, Rev. Mal. Resp.)], environ 3,5 millions de personnes seraient atteintes de bronchite chronique avec une évolution vers une BPCO dans un tiers des cas, soit chez environ 1.150.000 patients. La proportion de ces patients susceptibles de présenter des poussées aiguës de BPCO et de tirer un bénéfice d'un traitement à domicile n'est pas connue.

Le plus souvent, dans les situations d'urgences, le médecin qui doit disposer d'un nébuliseur, fournit la spécialité acquise dans le cadre de sa trousse d'urgence. Une très faible proportion de ces patients devrait donc être concernée par la prescription de ce médicament, pour laquelle la situation d'urgence doit être anticipée. Il s'agit notamment des patients ayant des antécédents de crises sévères suraiguës d'asthme, pour lesquels le médecin aura prescrit de façon préventive médicament et nébuliseur.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM

4.5.1 Conditionnement

Compte tenu des indications de l'AMM, la commission souhaite que les conditionnements soient limités à une semaine de traitement et que seuls les conditionnements unidoses soient mis à disposition.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %