



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 octobre 2009

**SPIRIVA RESPIMAT 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation :
Boîte de 60 doses avec inhalateur (CIP : 381 920-3)**

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Bromure de tiotropium monohydraté

Code ATC : R03BB04

Liste I

Date de l'AMM : 13 novembre 2007 (procédure décentralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Bromure de tiotropium monohydraté

1.2. Originalité

Le tiotropium est administré à l'aide d'un dispositif d'inhalation RESPIMAT, inhalateur multidose pour solution aqueuse fonctionnant de façon mécanique sans gaz propulseur.

1.3. Indication

« Le tiotropium est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

1.4. Posologie

« Voie inhalée uniquement.

La cartouche ne peut être utilisée qu'avec le dispositif RESPIMAT.

La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 µg de tiotropium, administrée à l'aide de l'inhalateur RESPIMAT soit deux bouffées une fois par jour, à heure fixe dans la journée.

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Populations particulières :

Sujets âgés : Le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie.

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 mL/min), le produit ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. A ce jour, il n'y a pas d'expérience à long terme chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique : Le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie.

Utilisation pédiatrique : en l'absence de données d'efficacité et de tolérance dans cette population de patients, l'utilisation de SPIRIVA RESPIMAT est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Pour garantir une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra s'assurer du bon usage de l'inhalateur par le patient. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

R	Système respiratoire
R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
R03B	Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation
R03BB	Anticholinergiques
R03BB04	Bromure de tiotropium

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicament strictement comparable

Autre spécialité inhalée à base de tiotropium indiqué dans le traitement symptomatique continu de la BPCO :

SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Bronchodilatateur bêta-2 agonsites de longue durée d'action sous forme inhalée indiqués dans le traitement symptomatique continu de la BPCO :

formotérol	ATIMOS 12 µg/dose FORMOAIR 12 µg/dose FORADIL 12 µg OXIS TURBUHALER 12 µg/dose
salmétérol	SEREVENT 25 et 50 µg/dose SEREVENT DISKUS 50 µg/dose SISEROL 25 et 50 µg/dose (non commercialisé) SISEROL DISKUS 50 µg/dose (non commercialisé)

Bronchodilatateurs anticholinergiques de courte durée d'action pouvant être utilisés comme traitement symptomatique continu de la BPCO :

ipratropium	ATROVENT 20 µg par dose
salbutamol + ipratropium	COMBIVENT 100/20 µg par dose
fénotérol + ipratropium	BRONCHODUAL 100/40 µg par dose

Les libellés des indications des différentes spécialités ne sont pas complètement superposables.

Les anticholinergiques de courte durée d'action sont indiqués dans le traitement symptomatique des exacerbations au cours de la BPCO, en complément d'un bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée et dans le traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la BPCO.

FORADIL est indiqué dans le traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres bronchopneumopathies obstructives réversibles.

ATIMOS, FORMOAIR et OXIS TURBUHALER sont indiqués dans la BPCO en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.

Les spécialités SEREVENT et SISEROL sont indiquées dans le traitement symptomatique de la BPCO (NB : Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur dans le traitement de la BPCO).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des associations corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action (SYMBICORT TURBUHALER 200/6 et 400/12 µg/dose et SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose), des bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de courte durée d'action et les méthylxanthines (théophylline).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande :

- 2 études de même protocole de phase III versus placebo (205.254 et 205.255) et leur analyse combinée (205.9922)
- 2 études de même protocole de phase III de non-infériorité versus SPIRIVA 18 µg (dispositif HANDIHALER), poudre pour inhalation en gélule (205.249 et 205.250) et leur analyse combinée).
- 1 étude de phase IV versus placebo

3.1. Efficacité

L'ensemble des études de phase III de SPIRIVA RESPIMAT a été réalisé dans une population de patients âgés de 40 ans au moins, atteints de BPCO modérée à sévère (VEMS initial $\leq 60\%$ de la valeur théorique et un rapport VEMS/CVF $\leq 70\%$), fumeurs ou anciens fumeurs (> 10 paquets-années). Deux posologies de SPIRIVA RESPIMAT ont été étudiées, 5 et 10 µg par jour en 2 prises par jour, toutefois, seuls les résultats relatifs à la dose de 5 µg (dose retenue par l'AMM) seront présentés ci-après.

Ne pouvaient être inclus dans ces études : les patients ayant eu un infarctus récent du myocarde, ceux ayant une arythmie cardiaque instable ou mettant en jeu le pronostic vital ou un glaucome à angle fermé et les patients chez lesquels des précautions d'emploi étaient prévus en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie.

3.1.1. Etudes versus placebo

L'efficacité de SPIRIVA RESPIMAT à la dose de 5 µg par jour a été démontrée versus placebo dans 2 études de même protocole de phase III, randomisées, en double aveugle, d'une durée d'un an, dans une population totale de 1.990 patients. La supériorité de SPIRIVA RESPIMAT par rapport au placebo a été observée sur les 4 co-critères de jugement principaux évalués de façon séquentielle (chaque critère est testé si le précédent a démontré sa supériorité, une analyse combinée a été réalisée) :

- variation du VEMS_{pré-dose} : différence de +127 mL par rapport au placebo ($p < 0,0001$), supérieure au seuil de pertinence clinique habituellement retenu de 100 mL ;
- qualité de vie (score total SGRQ¹) : différence de -3,4 par rapport au placebo statistiquement significative ($p < 0,0001$) mais non cliniquement pertinente ;
- dyspnée (score focal TDI²) : différence de 1,1 point par rapport au placebo ($p < 0,001$), supérieure au seuil de pertinence clinique (différence > 1 unité) ;

¹ Le SGRQ est un questionnaire de qualité de vie en cas de limitation chronique des voies aériennes. Trois catégories sont évaluées : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie). Une différence ≥ 4 unités est considérée comme cliniquement pertinente.

- réduction de la fréquence des exacerbations³ (0,93 exacerbation/patient/an versus 1,91 avec le placebo, odd ratio de 0,782, IC_{95%} = [0,687 ; 0,890], p = 0,0002).

L'efficacité de SPIRIVA RESPIMAT à la dose de 5 µg par jour a été évaluée dans un contexte de pratique courante dans une étude de phase IV versus placebo, randomisée, en double aveugle, d'une durée d'un an, chez 3.991 patients. La supériorité de SPIRIVA RESPIMAT par rapport au placebo a été observée sur les 2 co-critères de jugement principaux évalués de façon séquentielle :

- variation du VEMS_{pré-dose} : différence de +102 mL par rapport au placebo (p < 0,0001) cliniquement pertinente ;
- délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation : 169 jours versus 119 jours (p < 0,0001) ;

Par ailleurs, le pourcentage de patients ayant eu au moins une hospitalisation pour exacerbation (critère secondaire de jugement) a été statistiquement plus faible dans le groupe SPIRIVA RESPIMAT que dans le groupe placebo (8,3% versus 10,1% ; RR = 0,73, IC_{95%} = [0,59 ; 0,90], p = 0,0034).

3.1.2. Études versus SPIRIVA 18 µg (poudre pour inhalation en gélule avec dispositif HANDIHALER)

SPIRIVA RESPIMAT a été comparé à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule dans 2 études jumelles de phase III de non-infériorité, randomisées, en double aveugle, double placebo, d'une durée de 4 semaines, réalisées en cross-over dans une population totale de 749 patients. Les patients ont été répartis en 4 groupes : SPIRIVA RESPIMAT 5 µg et 10 µg par jour, SPIRIVA 18 µg et placebo.

La non-infériorité était acceptée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements en termes de variation du VEMS_{pré-dose} est supérieure au seuil de non-infériorité de -0,050 L. Les résultats de la population per protocole ont été analysés.

La non-infériorité de SPIRIVA RESPIMAT 5 µg/j en 2 prises à SPIRIVA 18 µg/j en une prise a été observée dans une étude sur deux et dans l'analyse combinée des deux études (voir tableaux ci-après, résultats de SPIRIVA RESPIMAT 10 µg/jour non présentés).

1 ^{ère} étude (205.249) population PP	SPIRIVA RESPIMAT 5 µg/j N = 93	SPIRIVA 18 µg/j N = 98	Placebo N = 79
Variation du VEMS _{pré-dose} (L)	0,130 ± 0,013	0,090 ± 0,013	0,018 ± 0,015
Différence vs placebo (L) IC _{95%}	0,112 ± 0,019 [0,075 ; 0,149]	0,072 ± 0,018 [0,036 ; 0,108]	-
Différence vs SPIRIVA 18 µg (L) IC _{95%}	0,040 ± 0,017 [0,005 ; 0,074]	-	-

² Le score TDI prend en compte 3 critères : « déficit fonctionnel », « amplitude de l'activité » et « amplitude de l'effort » provoquant la dyspnée. L'échelle de notation va de -3 (détérioration majeure) à +3 (amélioration majeure) pour chaque critère, par rapport au score initial. La somme des 3 scores définit le score focal TDI. Une différence supérieure à 1 est considérée comme cliniquement pertinente.

³ Exacerbations définies par une « survenue ou aggravation d'au moins deux événements/symptômes respiratoires suivants : essoufflement, expectoration, crachats purulents, toux, sibilants, oppression thoracique ; d'une durée d'au moins 3 jours nécessitant un changement de traitement ». Ce critère ne prend pas en compte la sévérité des exacerbations.

2 ^{ème} étude (205.250) Population PP	SPIRIVA RESPIMAT 5 µg/j N = 71	SPIRIVA 18 µg/j N = 68	Placebo N = 68
Variation du VEMS _{pré-dose} (L)	0,048 ± 0,013	0,063 ± 0,014	-0,063 ± 0,014
Différence vs placebo (L) IC _{95%}	0,111 ± 0,019 [0,073 ; 0,148]	0,126 ± 0,019 [0,088 ; 0,164]	-
Différence vs SPIRIVA 18 µg (L) IC _{95%}	-0,015 ± 0,019 [-0,052 ; 0,022]	-	-

Analyse combinée des 2 études (205.9993)	SPIRIVA RESPIMAT 5 µg/j N = 164	SPIRIVA 18 µg/j N = 166	Placebo N = 147
Variation du VEMS _{pré-dose} (L)	0,077 ± 0,011	0,059 ± 0,010	-0,038 ± 0,012
Différence vs placebo (L) IC _{95%}	0,115 ± 0,013 [0,089 ; 0,141]	0,097 ± 0,013 [0,071 ; 0,124]	-
Différence vs SPIRIVA 18 µg (L) IC _{95%}	0,018 ± 0,013 [-0,007 ; 0,043]	-	-

3.2. Tolérance

Le profil de tolérance de SPIRIVA RESPIMAT 5 µg/j en 2 prises par jour a été similaire à celui de SPIRIVA 18 µg/j en une prise. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec SPIRIVA RESPIMAT 5 µg/j ont été les exacerbations de la BPCO (9,6% vs 11,2%), la dyspnée (6,4% vs 4,3%), la rhinopharyngite (7,5% vs 5,9%) et la sécheresse buccale (1,6% dans les deux groupes).

RCP :

« En raison de son activité anticholinergique, le bromure de tiotropium doit être utilisé avec prudence en cas de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement du col de la vessie.

Les concentrations plasmatiques de bromure de tiotropium augmentent en cas d'altération de la fonction rénale ; par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min), le produit ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. A ce jour, il n'y a pas d'expérience à long terme chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Les éventuels événements indésirables imputables aux effets anticholinergiques systémiques sont la sécheresse buccale et pharyngée, la tachycardie, le flou visuel, l'augmentation de la pression intraoculaire, le glaucome, la dysurie, la tension urinaire et la constipation. La rétention urinaire, lorsqu'elle a été notifiée dans la base de données générale sur le tiotropium, a généralement été observée chez des hommes âgés présentant des facteurs prédisposants (telle que l'hypertrophie de la prostate). L'incidence de la sécheresse buccale et de la constipation peut augmenter avec l'âge.

Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent : constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire, bien qu'aucun n'ait été notifié au cours du développement de SPIRIVA RESPIMAT. »

Notes :

- Un infarctus récent du myocarde, une arythmie cardiaque instable ou mettant en jeu le pronostic vital et un glaucome à angle fermé étaient des critères de non-inclusion dans les études et des précautions d'emploi étaient prévues en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie.
- La population concernée par le traitement par tiotropium est une population âgée de plus de 50 ans pour laquelle le risque de pathologie urinaire et de glaucome est plus important.

3.3. Conclusion

Dans 2 études de même protocole dont les résultats ont été combinés, la non-infériorité de SPIRIVA RESPIMAT à la dose de 5 µg/j en 2 prises par rapport à SPIRIVA 18 µg/j en une prise a été démontrée chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère (VEMS initial ≤ 60% de la valeur théorique et un rapport VEMS/CVF ≤ 70%), fumeurs ou anciens fumeurs (> 10 paquets-années).

Chez ces patients sans facteurs de risque cardiaques, n'ayant pas de glaucome à angle fermé et chez lesquels des précautions étaient prévues en cas de d'hypertrophie bénigne de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie, les effets indésirables observés avec SPIRIVA RESPIMAT ont été similaires ceux observés avec SPIRIVA 18 µg : principalement des exacerbations de la BPCO, une dyspnée, une rhinopharyngite et une sécheresse buccale.

En raison du risque d'effets indésirables systémiques de type anticholinergique, le tiotropium doit être utilisé avec prudence en cas de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement du col de la vessie.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par la BPCO est majeur. La sous-population constituée par les patients pouvant bénéficier d'un traitement par tiotropium représente un fardeau important.

Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques à visée symptomatique existantes.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie pour cette spécialité.

En conséquence, au même titre que SPIRIVA 18 µg, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité SPIRIVA.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente.

Le traitement par cette spécialité ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par SPIRIVA RESPIMAT 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation, est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SPIRIVA RESPIMAT 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique

Le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de BPCO doit comporter une évaluation du stade de sévérité de la BPCO fondée sur l'examen des symptômes (toux chronique, dyspnée à l'effort, expectoration, exacerbations) et une exploration fonctionnelle respiratoire.

Aucun médicament ne permet de prévenir l'évolution à long terme de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique. La première mesure à mettre en œuvre est la réduction des facteurs de risques, en particulier l'arrêt du tabagisme. La réadaptation à l'effort et la kinésithérapie respiratoire contribuent à l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la participation aux activités quotidiennes.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO stable (en dehors des exacerbations) se fait par pallier en fonction du stade de sévérité et de la réponse au traitement. Les médicaments utilisés visent à diminuer les symptômes et à réduire la fréquence et la gravité des complications liées aux exacerbations.

Les bronchodilatateurs, pris à la demande ou en continu, constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO. Il s'agit essentiellement des bêta-2 agonistes et des anticholinergiques, disponibles sous forme inhalée. Les théophyllines peuvent être employées si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée ; leur utilisation est limitée par l'étroitesse de leur marge thérapeutique.

Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques), pris à la demande, sont recommandés en première intention.

Les bronchodilatateurs longue durée d'action (LA) sont recommandés lorsqu'un traitement symptomatique continu est nécessaire, c'est-à-dire lorsque la dyspnée persiste malgré l'utilisation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action plusieurs fois par jour.

Deux bêta-2 agonistes LA, formotérol et salmétérol, sont disponibles. Ils ont démontré un avantage par rapport au placebo.

Le tiotropium (anticholinergique de longue durée d'action) a démontré un avantage par rapport au placebo et à l'ipratropium (anticholinergique de courte durée d'action) mais, comparé aux bêta-2 agonistes LA, les différences observées n'ont pas été cliniquement pertinentes.

Ces trois médicaments entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO en première intention.

Les corticoïdes inhalés ne peuvent être employés que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients atteints de BPCO sévère avec un VEMS < 50% de la valeur théorique et des exacerbations répétées. Ils n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité (toutes causes confondues) et augmentent le risque de survenue d'infections respiratoires basses, en

particulier de pneumonies, chez des patients déjà à risques du fait de la sévérité de la maladie, de l'âge et des co-morbidités.

Le traitement par bronchodilatateur LA ou par une association bronchodilatateur LA et corticoïde inhalé est purement symptomatique. Il ne devra donc être poursuivi que si un bénéfice est observé sur les symptômes.

Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

L'oxygénothérapie est réservée aux patients ayant une hypoxémie diurne ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mm Hg), à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

4.3.2. Place de la spécialité

Le tiotropium est un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action recommandé comme traitement symptomatique continu de la BPCO lorsque les symptômes persistent malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action. Le traitement ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice.

4.4. 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 soit chez environ 1.150.000 patients.

Par conséquent, la population cible de SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose, solution pour inhalation peut être estimée à 1.150.000 patients.

4.5. 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 posologies de l'AMM.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%.