



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 novembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2006 (JO du 28 février 2008).

EUPHYLLINE L.A. 50 mg, gélule à libération prolongée
B/30 (CIP : 325 015-7)

EUPHYLLINE L.A. 100 mg, gélule à libération prolongée
B/30 (CIP : 325 016-3)

EUPHYLLINE L.A. 200 mg, gélule à libération prolongée
B/30 (CIP : 328 014-1)

EUPHYLLINE L.A. 300 mg, gélule à libération prolongée
B/30 (CIP : 325 018-6)

EUPHYLLINE L.A. 400 mg, gélule à libération prolongée
B/30 (CIP : 328 218-6)

Laboratoires NYCOMED FRANCE

Théophylline

Code ATC : R03DA04 (médicament systémique pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)

Date de l'AMM (procédure nationale):

EUPHYLLINE L.A. 50 mg, 100 mg et 200 mg : 09/11/1981

EUPHYLLINE L.A. 300 mg et 400 mg : 11/06/1985

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

« Traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres broncho-pneumopathies chroniques obstructives. »

Posologie : cf. R.C.P

Données d'utilisation :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011), les spécialités EUPHYLLINE ont fait l'objet de 115.000 prescriptions dont 48,5 % ont concerné le dosage 200 mg, 36,0 % le dosage 300 mg, 13,0 % le dosage 400 mg et 2,5 % le dosage 100 mg.

Ces spécialités ont été majoritairement prescrites dans l'asthme (50 %) et les « autres maladies pulmonaires obstructives chroniques » (25 %).

Actualisation des données disponibles :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance :

- Une étude randomisée en double aveugle ayant comparé la théophylline associée à la fluticasone inhalée versus la théophylline seule chez 49 patients atteints de BPCO en termes d'effet sur les marqueurs de l'inflammation, les paramètres fonctionnels respiratoires et la qualité de vie (Ford, 2010)¹.
- Une étude pilote randomisée en simple aveugle versus placebo ayant évalué l'effet additif de la théophylline en complément d'un traitement par formotérol et tiotropium sur les paramètres fonctionnels respiratoires, chez 36 patients atteints de BPCO modérée à sévère (Cazzola, 2007)².
- Une méta-analyse de 8 études randomisées en double aveugle ayant comparé l'efficacité de la théophylline par rapport à un placebo, en association à un bêta-2 agoniste de courte ou longue durée d'action (Zacarias, 2007)³. Ces études ont porté sur de petits effectifs (10 à 48 patients) excepté une étude (962 patients) et sont de courte durée (5 à 12 semaines). L'analyse de ces études a montré une amélioration statistiquement significative de la théophylline en association des bêta-2 agonistes par rapport au placebo sur la dyspnée et le VEMS.
- Une étude observationnelle prospective de tolérance ayant pour objectif d'évaluer l'apparition d'effets indésirables graves chez des patients atteints d'asthme ou de BPCO traités par théophylline à libération prolongée (Makino, 2006)⁴. Les effets indésirables graves sont apparus de façon plus fréquente chez ceux qui n'avaient pas été traités par théophylline avant le début de l'étude.

Le PSUR couvrant la période du 1^{er} novembre 2007 au 31 octobre 2008 a été fourni. Une modification du RCP concernant la rubrique surdosage est en cours pour signaler un risque de rhabdomyolyse en cas de surdosage de théophylline.

Par ailleurs, les données acquises de la science sur l'asthme et la BPCO et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{5,6}.

¹ Ford PA, et al. Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD 2010 Jun;137(6):1338-44. Epub 2010 Mar 18

² Cazzola M and Matera MG. The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD:A pilot study; *Resp Med* 2007 ;101:957-962

³ Zacarias EC et al. Effect of theophylline associated with short-acting or long acting inhaled β_2 -agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):152-160

⁴ Makino S et al. A prospective survey of safety of sustained- release theophylline in treatment of Asthma and COPD. *Allergology International* Vol. 55, N° – 2006

⁵ Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents – HAS (2004)

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la transparence du 4 octobre 2006.

Réévaluation du service médical rendu :

▪ **Dans le traitement symptomatique continu de l'asthme :**

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirable est modeste.

Ces spécialités sont des traitements de seconde intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par EUPHYLLINE L.A. 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg gélules à libération prolongée, **reste modéré**.

▪ **Dans le traitement symptomatique continu de la BPCO :**

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirable est modeste.

Ces spécialités sont des traitements de seconde intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par EUPHYLLINE L.A. 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg gélules à libération prolongée, **reste modéré**.

Recommandations de la Commission de la transparence :

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 30%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

⁶ Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO – SPLF, mise à jour 2009 – Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48