



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

2 novembre 2005

SPIRIVA 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule
Boîte de 3 plaquettes thermoformées de 10 gélules avec inhalateur (CIP: 368 692-0)

SPIRIVA 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule
Boîte de 9 plaquettes thermoformées de 10 gélules (CIP : 566 813-9)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

bromure de tiotropium monohydrate

Date de l'AMM : 8 juillet 2005

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 de tiotropium monohydrate

1.2. Originalité

Il s'agit du premier bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action indiqué dans le traitement continu de la BPCO.

1.3. Indications

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

1.4. Posologie

La posologie recommandée de bromure de tiotropium est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à heure fixe dans la journée (le contenu de la gélule est à inhaler à l'aide du dispositif Handihaler ; pour une information complète sur le mode d'utilisation, voir rubrique 6.6).

La poudre de bromure de tiotropium contenue dans la gélule devra être inhalée uniquement à l'aide du dispositif Handihaler.

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Ne pas avaler les gélules

Populations particulières

Sujets âgés :

Le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés à la dose recommandée.

Insuffisance rénale :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine \leq 50 ml/min) voir rubriques 4.4 et 5.2.

Insuffisance hépatique :

Le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Utilisation pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité du bromure de tiotropium sous forme de poudre pour inhalation en gélule, n'ont pas été établies en pédiatrie. Par conséquent, son utilisation est déconseillée chez les patients de moins de 18 ans.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

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. Médicaments de comparaison

Le tiotropium est un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action. Les médicaments de comparaison de la même classe pharmaco-thérapeutique, au sens strict, sont les spécialités, sous forme inhalée, contenant un anticholinergique. Les autres anticholinergiques disponibles ont une courte durée d'action.

On retiendra aussi comme médicaments de comparaison les autres bronchodilatateurs de longue durée d'action, sous forme inhalée, associés ou non à un corticoïde indiqués dans le traitement symptomatique continu de la BPCO.

- Bronchodilatateurs anticholinergiques :
 - ipratropium : ATROVENT 20 µg par dose
 - oxitropium : TERSIGAT 100 µg par dose
 - salbutamol + ipratropium : COMBIVENT 100/20 µg par dose
BRONCHODUAL 100/40 µg par dose
- Bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action :
 - formotérol : FORADIL 12 µg
OXIS TURBUHALER 12 µg par dose
 - salmétérol : SEREVENT 25 µg par dose
SEREVENT DISKUS 50 µg par dose, poudre pour inhalation
SISEROL 25 µg par dose (non commercialisé)
SISEROL DISKUS 50 µg par dose (non commercialisé)

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.

OXIS TURBUHALER est indiqué dans la BPCO en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.

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

- Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association avec un corticoïde :
 budésonide + formotérol : SYMBICORT TURBUHALER 200/6 et 400/12 µg par dose
 fluticasone + salmétérol : SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose

L'indication de ces associations dans la BPCO est limitée au traitement symptomatique des formes sévères (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par un bronchodilatateur.

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :

Anticholinergiques : COMBIVENT

Bêta-2 agonistes de longue durée d'action : SYMBICORT TURBUHALER (dosage 200/6 µg/dose + 400/12 µg/dose)

Le plus économique en coût de traitement :

Anticholinergiques : ATROVENT

Bêta-2 agoniste de longue durée d'action : FORADIL 12 µg/dose

Le dernier inscrit :

Anticholinergiques : BRONCHODUAL 100/40 µg/dose et COMBIVENT 100 µg/dose (JO du 28/07/96)

Bêta-2 agonistes de longue durée d'action : OXIS TURBUHALER (JO du 31/05/2005)

2.3. **Médicaments à même visée thérapeutique**

Il s'agit des bronchodilatateurs de courte durée d'action bêta-2 agonistes et les méthylxanthines (théophylline).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. **Efficacité**

Un total de 18 études contrôlées, randomisées, en double-aveugle et d'une durée de 1 à 12 mois ont été versées au dossier :

- 11 études versus placebo
- 2 études de même protocole ont comparé le tiotropium à l'ipratropium
- 2 études versus placebo et salmétérol
- 1 étude versus salmétérol
- 1 étude comparant l'association tiotropium + fomotérol au formotérol seul
- 1 étude versus placebo en association à la réhabilitation pulmonaire.

Ces études ont inclus des patients atteints de BPCO modérée à sévère (voir le détail des protocoles en annexe).

Résultats :

➤ Principaux résultats des études versus placebo

• Etudes versus placebo sans association à la réhabilitation

Effet sur le volume expiratoire maximum en 1 seconde (VEMS) post-dose et pré-dose (9 études de 3 à 12 mois)

Etude	Durée (mois)	N	VEMS initial (ml)	Variation du VEMS post-dose (effet maximal) (ml)			Variation du VEMS pré-dose [°] (efficacité résiduelle) (ml)		
				tiotropium	placebo	tiotropium - placebo	tiotropium	placebo	tiotropium - placebo
205.117#	12	442	1010	+260	+40	+220 [*]	+110	-50	+160 [*]
205.128#	12	404	1000	+260	+50	+210 [*]	+120	-30	+150 [*]
205.214	12	1010	1380	-	-	-	+90	-30	+120 [*]
205.266	6	1829	1040	-	-	-	+110	+20	+90 [*]
205.256	9	554	1360	-	-	-	+110	+10	+100 [*]
205.130#	6	381	1060	+320	+80	+240 ^{°(§)}	+110	-30	+140 [*]
205.137#	6	367	1110	+270	+80	+190 [*]	+70	-30	+110 [*]
205.284#	3	178	1020	+275	+10	+265 [*]	+185	+1	+184 [*]
205.257#	3	1639	1330	+190	+63	+128 [*]	+93	+14	+79 [*]

°: Pré-dose : 23-24h post-inhalation

: VEMS pré-dose critère principal de jugement de l'étude

§ : post-dose mesuré à 12h

* : différence significative

Dans 8 études sur 9, le tiotropium a amélioré de façon significative le VEMS pré- ou post-dose par rapport au placebo. Cette amélioration, de l'ordre de 200 ml (sauf dans l'étude 205.257), est cliniquement pertinente. Juste avant la prise du traitement suivante (efficacité résiduelle), il reste supérieur ou égal à 100 ml, sauf dans l'étude 205.257.

Effet sur la capacité vitale forcée (CVF) post-dose et pré-dose (9 études de 3 à 12 mois)

Dans les 9 études, le tiotropium a amélioré significativement la CVF par rapport au placebo de 176 à 460 ml au maximum de l'efficacité (CVF post-dose) et de 116 ml à 300 ml pour l'efficacité résiduelle (CVF pré-dose).

Effet sur la capacité inspiratoire (CI) de repos (4 études de 4 à 12 semaines)

Dans les 4 études, le tiotropium a amélioré de façon significative la CI post-dose de 210 ml à 380 ml (4 études) et la CI pré-dose de 100 ml à 220 ml (4 études) par rapport au placebo.

Effet sur la dyspnée : score focal de l'indice transitionnel de dyspnée (TDI) (5 études de 6 à 12 mois)

Dans 4 études sur 5, le tiotropium a amélioré de façon significative le score focal TDI de +1,02 à +1,21 par rapport au placebo (échelle de score allant de -9 à +9). Ces différences ont atteint le seuil de pertinence clinique (différence de + 1). Les effets observés peuvent être considérés comme modérés.

Effet sur la tolérance à l'exercice : amélioration du temps d'endurance (2 études de 6 semaines)

Une amélioration du temps d'endurance de 1,8 et 2,7 min a été observée sous tiotropium par rapport au placebo. Ces différences sont significatives mais peu cliniquement pertinentes.

Effet sur la qualité de vie : score SGRQ (7 études de 3 à 12 mois)

La qualité de vie a été significativement améliorée sous tiotropium par rapport au placebo avec une réduction cliniquement pertinente du score SGRQ (≥ 4 points) dans 4 études sur 7. Il est à noter que les différences les plus importantes (-6,50 et -6,52) ont été observées dans les 2 études ayant les plus faibles effectifs (une centaine de patients).

Effet sur la fréquence des exacerbations (7 études de 6 et 12 mois)

Les 3 études de 12 mois sont les plus pertinentes dans la mesure où la survenue des exacerbations a été peu fréquente.

Deux de ces études avaient un protocole identique. Prises individuellement, elles n'ont pas montré de différence significative entre tiotropium et placebo sur la fréquence des exacerbations toutes sévérités confondues. Leur analyse combinée, portant sur un total de 921 patients, a mis en évidence une différence significative de 0,19 exacerbation/patient/an soit 1 exacerbation évitée tous les 5 ans.

Dans la 3^{ème} étude, le tiotropium a réduit significativement de 0,32 le nombre d'exacerbations modérées à sévères par patient et par an par rapport au placebo, soit 1 exacerbation évitée tous les 3 ans.

Dans 1 étude d'une durée de 6 mois, pour laquelle la fréquence des exacerbations était le critère principal et portant sur 1829 patients, la différence de 0,20 exacerbation/patient/an observée en faveur du tiotropium a été statistiquement significative.

Ces différences, bien que statistiquement significatives, sont peu cliniquement pertinentes.

Effet sur la fréquence des hospitalisations pour exacerbation (6 études de 6 et 12 mois)

Trois études, dont 2 avec un protocole identique, incluant au total plus de 1900 patients étaient d'une durée de 12 mois.

Prises individuellement, les études jumelles n'ont pas montré de différence significative entre tiotropium et placebo sur la fréquence des hospitalisations pour exacerbation. Leur analyse combinée a mis en évidence une différence significative de 0,16 hospitalisation pour exacerbation/patient/an soit 1 hospitalisation pour exacerbation évitée tous les 6 ans. Cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

Dans la 3^{ème} étude, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes.

Effet sur le nombre de jours sous corticothérapie orale (2 études de 6 et 12 mois)

Dans les 2 études le nombre de jours sous corticothérapie orale a été significativement plus faible sous tiotropium que sous placebo :

- 6,25 jours sous tiotropium et 7,40 jours sous placebo soit une différence de 1,15 jours dans l'étude de 6 mois
- 11,9 jours sous tiotropium et 16,4 jours sous placebo soit une différence de 4,5 jours dans l'étude de 12 mois.

- **Etude versus placebo, en association avec la réhabilitation**

Après 6 mois de traitement dont les 13 premières semaines comportaient un programme de réhabilitation respiratoire associé, le temps d'endurance a été amélioré de 6,60 min chez les patients sous tiotropium par rapport au placebo. A 13 semaines, les patients du groupe tiotropium avaient amélioré leur temps d'endurance de 5,35 min par rapport au placebo (différence significative).

De même, le score focal TDI a été significativement amélioré dans le groupe tiotropium comparativement au placebo. La différence observée de 1,67 unité en faveur du tiotropium est supérieure au seuil de pertinence clinique (différence de 1 unité).

➤ Principaux résultats des études versus comparateur actif

- **Tiotropium versus ipratropium**

Deux études d'une durée de 12 mois ont comparé le tiotropium à l'ipratropium. Ces deux études ont été réalisées selon le même protocole.

Effet sur le VEMS versus ipratropium

Le tiotropium s'est montré supérieur à l'ipratropium sur le VEMS post-dose dans une 1 étude sur 2 avec une différence de 140 ml et sur le VEMS pré-dose dans les 2 études avec une différence de 130 ml et 180 ml. Ces différences peuvent être considérées comme cliniquement pertinentes.

Effet sur la CVF pré-dose* (ml) versus ipratropium

Dans les 2 études, la CVF résiduelle avant la prise suivante du traitement a été améliorée de façon significativement plus importante sous tiotropium que sous ipratropium avec une différence entre les groupes de l'ordre de 200 ml.

Effet sur la dyspnée dans la vie courante versus ipratropium

Une différence cliniquement pertinente (+1,21 unité) en faveur du tiotropium n'a été observée que dans une étude.

Effet sur la qualité de vie versus ipratropium

Une réduction du score total SGRQ statistiquement significative et cliniquement pertinente (réduction \geq 4 points) en faveur du tiotropium a été observée dans 1 étude sur 2.

Effet sur les exacerbations et les hospitalisations pour exacerbation versus ipratropium

La fréquence des exacerbations (toutes sévérités confondues) a été significativement plus faible sous tiotropium que sous ipratropium dans 1 étude sur 2. L'analyse combinée des deux études a mis en évidence une différence statistiquement significative (0,23 exacerbation/patient/an) (soit 1 exacerbation évitée tous les 4,3 ans) en faveur du tiotropium, cependant, cette différence est peu cliniquement pertinente. Dans ces études, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la fréquence des hospitalisations pour exacerbation.

- **Tiotropium versus salmétérol**

Effet sur le VEMS (ml) versus salmétérol

Etude	Durée (mois)	N	VEMS initial (ml)	Variation du VEMS post-dose # (ml)			Variation du VEMS pré-dose § (ml)		
				tiotropium	salmétérol	tiotropium - salmétérol	tiotropium	salmétérol	tiotropium - salmétérol
205.130	6	405	1060	+300	+210	+80*	+110	+50	+50*
205.137	6	369	1110	+270	+210	+70*	+70	+50	+20 (NS)
205.264	3	608	1051	+262	+216	+46*	+88	+71	+18 (NS)

Post-dose : 3 h post- inhalation

§ Pré-dose=tiotropium : 23-24h post-inhalation ; salmétérol : 12h post-inhalation

* différence significative

Dans les 2 études ayant étudié le VEMS post-dose, les différences observées entre le tiotropium et le salmétérol, bien que statistiquement significatives, n'ont pas de pertinence clinique.

Une différence significative en faveur du tiotropium mais sans pertinence clinique a été observée sur le VEMS pré-dose dans 1 étude sur 3.

On ne dispose pas de données sur le VEMS mesuré par l'aire sous la courbe sur 24h, critère plus pertinent dans la mesure où les 2 produits n'ont pas le même rythme d'administration.

Effet sur la CVF versus salmétérol

Etude	Durée (mois)	N	CVF initial (ml)	Variation de la CVF post-dose # (ml)			Variation de la CVF pré-dose § (ml)		
				tiotropium	salmétérol	tiotropium - salmétérol	tiotropium	salmétérol	tiotropium - salmétérol
205.130	6	405	2540	+580	+410	+170*	+230	+120	+110*
205.137	6	369	1110	+530	+380	+140*	+150	+100	+60 (NS)
205.264	3	608	1051	+493	+374	+120*	+149	+85	+64*

Post-dose : 3 h post- inhalation, 205.264 : ASC 0-12h/12h

§ Pré-dose=tiotropium : 23-24h post-inhalation ; salmétérol : 12h post-inhalation

* différence significative .

Une différence significative a été observée en faveur du tiotropium sur la CVF post-dose (+120 ml à +170 ml), cependant, la pertinence clinique de ces résultats est limitée.

Le tiotropium s'est montré significativement supérieur au salmétérol sur la CVF résiduelle avant la prise suivante du traitement dans 2 études sur 3. Les différences observées (+110 ml et +64 ml) n'ont pas de pertinence clinique.

Effet sur la dyspnée versus salmétérol : score focal TDI (unité)

Etude	Durée (semaines)	N	Tiotropium	Salmétérol	Placebo	Différence tiotropium vs placebo	Différence salmétérol vs placebo	Différence Tiotropium vs salmétérol
205.130	6	363	+0,39	-0,39	-0,63	+1,02*	+0,24 (NS)	+0,78*
205.137	6	325	+0,80	+0,35	-0,42	+1,21*	+1,26*	-0,05 (NS)

* différence significative

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre tiotropium et salmétérol sur la dyspnée.

Effet sur la tolérance à l'exercice versus salmétérol : test de la navette* (distance parcourue)

Dans les 2 études, aucune différence significative n'a été observée entre tiotropium et salmétérol ou entre tiotropium et placebo sur la distance parcourue au test de la navette.

Effet sur la qualité de vie versus salmétérol

Dans les 2 études, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le tiotropium et le salmétérol sur la qualité de vie évaluée par le score total SGRQ.

Effet sur les exacerbations et les hospitalisations liées aux exacerbations versus salmétérol

Dans les 2 études, aucune différence significative n'a été observée entre le tiotropium et le salmétérol ni sur la fréquence des exacerbations (toutes sévérités confondues), ni sur celle des hospitalisations pour exacerbation.

• Tiotropium versus formotérol et l'association tiotropium + formotérol

Dans cette étude, le tiotropium 18 µg seul a été administré 1 fois par jour, le formotérol 12 µg seul 2 fois par jour et l'association tiotropium 18 µg + formotérol 12 µg 1 fois par jour. La dose de formotérol recommandée par l'AMM étant de 12 µg 2 fois par jour, les résultats concernant cette association ne sont pas pertinents.

Effet sur le VEMS_{ASC24h/24h} (aire sous la courbe sur 24h/24h) versus formotérol

Le VEMS_{ASC24h/24h} a été amélioré de 136 ml par rapport à l'état initial sous tiotropium et de 95 ml sous formotérol. La différence entre les groupes (41 ml), bien que significative, n'est pas cliniquement pertinente.

Effet sur la CVF pré-dose versus formotérol

Aucune amélioration cliniquement pertinente de la capacité vitale forcée n'a été observée sous tiotropium ni sous formotérol (+17 ml sous tiotropium et – 57 ml sous formotérol).

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Dans les études, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été de la sécheresse buccale (légère et transitoire généralement), de la constipation, des candidoses, des sinusites, des pharyngites et de l'épistaxis.

Des cas sévères mais rares de constipation et de rétention urinaire ont été rapportés. Il est à noter qu'une fonction rénale altérée, une hypertrophie prostatique, un infarctus récent et un glaucome à angle fermé étaient des critères de non-inclusion dans les études. Le tiotropium devra être utilisé avec prudence en cas d'hypertrophie de la prostate, de rétrécissement du col de la vessie, de glaucome à angle fermé et d'infarctus récent. Or, la population concernée par le traitement par tiotropium est une population tabagique et âgée (>50 ans) pour laquelle le risque de pathologie urinaire, de pathologie cardiaque et de glaucome est plus important.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine \leq 50 ml/min), le produit ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel.

3.3. Conclusion

Les données cliniques disponibles sur l'efficacité et la tolérance du tiotropium sont nombreuses (18 études) et issues d'études comparatives (dont 11 versus placebo), randomisées, réalisées en double-aveugle. Les patients inclus avaient une BPCO modérée à sévère.

Tiotropium versus placebo :

Dans la majorité des études ayant comparé le tiotropium au placebo (durée de 3 à 12 mois), il a été observé une supériorité du tiotropium en termes de VEMS, de CVF et de capacité inspiratoire (au pic d'efficacité et avant l'administration suivante). Les effets observés sont faibles à modérés.

Parallèlement à l'amélioration des paramètres spirométriques, les résultats ont montré une amélioration significative et cliniquement pertinente en termes de :

- dyspnée (score focal TDI de 1,02 à 1,21, supérieur au seuil cliniquement pertinent de 1,00)
- qualité de vie avec une réduction du score total du « St George Hospital Respiratory Questionnaire » supérieure à 4 points dans 4 études sur 7.
- tolérance à l'exercice (+1,8 min et +2,7 min d'amélioration du temps d'endurance à l'exercice).

Ces effets sont toutefois modérés.

Une différence statistiquement significative mais peu cliniquement pertinente a été mise en évidence sur la fréquence des exacerbations toutes sévérités confondues entre les groupes tiotropium et placebo.

Trois études prises individuellement n'ont pas montré de différence significative entre tiotropium et placebo sur la fréquence des hospitalisations pour exacerbation. L'analyse combinée de deux de ces trois études a mis en évidence une différence statistiquement significative mais non cliniquement pertinente.

Dans deux études, une différence statistiquement significative entre tiotropium et placebo a été montrée sur le nombre de jours sous corticothérapie orale.

L'intérêt de l'association du tiotropium à la réhabilitation pulmonaire versus la réhabilitation associée au placebo a été montré, dans une étude, en termes de tolérance à l'exercice (temps d'endurance augmenté de 6,6 min sous tiotropium par rapport au placebo) et de dyspnée (amélioration de 1,67 unités du score focal TDI). Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne la comparaison avec la réhabilitation pulmonaire associée à un autre bronchodilatateur.

Tiotropium versus ipratropium :

Le tiotropium a été comparé à l'ipratropium dans 2 études. Dans les 2 études, le tiotropium s'est montré supérieur à l'ipratropium sur le VEMS et la CVF résiduels avant l'administration suivante et dans 1 étude sur 2 sur le VEMS et la CVF au pic d'efficacité. Pour la dyspnée (score focal TDI) et la qualité de vie (score total SGRQ) le tiotropium a été supérieur à l'ipratropium dans 1 étude sur 2, les différences observées étant cliniquement pertinentes. Il n'a pas été observé de différence significative entre les 2 traitements pour la fréquence des hospitalisations pour exacerbation.

Tiotropium versus salmétérol :

Trois études ont comparé le tiotropium au salmétérol. Les résultats n'ont pas montré de différence cliniquement pertinente entre tiotropium et salmétérol, que ce soit sur les paramètres spirométriques (VEMS, CVF), la dyspnée, la tolérance à l'exercice, la qualité de vie ou la fréquence des hospitalisations pour exacerbation.

Tiotropium versus formotérol :

De même, il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement pertinente entre tiotropium et formotérol sur le VEMS et la CVF (1 étude). Aucune donnée n'est disponible versus formotérol pour les autres critères.

Tolérance :

Les effets indésirables sont principalement de type cholinergique avec notamment une sécheresse buccale et une constipation parfois sévère. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant un glaucome à angle fermé, un antécédent d'infarctus récent et une hypertrophie de la prostate ou un rétrécissement de col de la vessie en raison d'un risque de rétention urinaire. 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.

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, 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 est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SPIRIVA partage l'amélioration du service médical rendu de niveau IV des bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action dans la prise en charge habituelle des patients atteints de BPCO.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (2003) et le consensus international GOLD, « Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease » (actualisation 2004) :

La BPCO se définit comme une maladie chronique et lentement progressive caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens. On distingue 3 stades de sévérité en fonction du VEMS et du rapport VEMS/CV.

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.

4.3.2. Place de la stratégie thérapeutique

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. Par conséquent, dans cette indication, la population cible peut être estimée à environ 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 la posologie de l'AMM.

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

Taux de remboursement : 65 %

ANNEXE : Protocole des études

Etude	Durée	N total	Tiotropium 18 µg 1x/j	Comparateurs	Inclusion des patients	Critère principal	Critères secondaires
205.117 U99-3169 Casaburi 2002	1 an	470	279	Placebo	Obstruction bronchique relativement stable, modérément sévère à sévère (VEMS≤65% de la valeur théorique et VEMS/CVF≤70%) ; âge≥40 ans ; antécédents de tabagisme (>10 paquets-années)	Volume expiratoire maximal mesuré en 1 seconde mesuré en pré-dose (VEMS pré-dose) correspondant à la moyenne de 2 mesures du VEMS environ 23-24 heures après l'inhalation	Index de dyspnée TDI (seuil cliniquement pertinent>1 unité); exacerbations et hospitalisations liées aux exacerbations ; questionnaire de qualité de vie SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire : le seuil cliniquement pertinent est la réduction score total≥4 points) ; VEMS moyen post-dose et maximal post-dose ; capacité vitale forcée (CVF) pré-dose, moyenne post-dose et maximale post-dose
205.128 U99-3170-01 Casaburi 2002	1 an	451	271	Placebo			
205.214 U04-1252 Mistral Study : Dusser 2004a et b	1 an	1010	500	Placebo	Diagnostic de BPCO avec une obstruction bronchique stable modérée à sévère, 30% ≤VEMS≤65% de la valeur théorique, VEMS/CVF≤70% ; âge≥40 ans ; antécédents de tabagisme≥10 paquets-années ; antécédents d'au moins une exacerbation dans l'année mais aucune dans les 6 mois précédant l'inclusion	Débit expiratoire de pointe du matin (DEPmatin) (moyenne hebdomadaire)	Incidence, sévérité et durée des exacerbations ; nombre de jours d'hospitalisation pour exacerbation ; traitement de secours ; nombre de cures /jours d'antibiotiques /corticoïdes ; critères spirométriques
205.266 U03-3575 Veterans Study Group : Niewoehner et al 2004	6 mois	1829	914	Placebo	Obstruction bronchique relativement stable, modérément sévère à sévère (VEMS≤60% de la valeur théorique et VEMS/CVF≤70%) ; âge≥40 ans ; antécédents de tabagisme (>10 paquets-années)	% de patients avec au moins une exacerbation ou une hospitalisation pour exacerbation	Nombre d'exacerbations ; nombre d'hospitalisations liées à une exacerbation ; délai de survenue de la première exacerbation /hospitalisation ; nombre de jours d'exacerbation /hospitalisation ; nombre de jours de corticoïdes oraux/antibiotiques pour une exacerbation ; VEMS et CVF pré-dose et 90mn post-dose
205.256 Data on file Tonnel 2005	9 mois	554	266	Placebo	Diagnostic de BPCO : VEMS pré et post-bronchodilatateur entre 20% et 70%de la valeur théorique ; âge≥40 ans ; antécédents de tabagisme>10 paquets-années	% de patients répondeurs SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire)	Scores SGRQ ; exacerbations ; VEMS, CV et CI (capacité inspiratoire) mesurés 23-24h post-dose
205.257 U03-1924	3 mois	1639	1236	Placebo	BPCO à différents stades de gravité	VEMS moyen 0-2h et pré-dose (en fonction du stade de sévérité)	

Etude	Durée	N total	Tiotropium 18 µg 1x/j	Comparateurs	Inclusion des patients	Critère principal	Critères secondaires
205.215 U02-1622	3 mois	100	46	Placebo	Age ³ 40 ans ; diagnostic de BPCO (VEMS≤50% de la valeur théorique, VEMS/CVL≤70%) et distension pulmonaire (VR≥125% de la valeur théorique)	CVF mesurée dans l'intervalle 22-24 heures post-dose	Changements des critères fonctionnels VEMS, CVF, CVL (capacité vitale lente), CI ; test de la navette ; index de dyspnée TDI ; score SGRQ
205.218 U02-3256 Celli 2003	28 jours	81	40	Placebo	Obstruction bronchique relativement stable avec VEMS compris entre 30% et 65% de la valeur théorique ; distension pulmonaire avec CRF ≥ 120% de la valeur théorique	Capacité inspiratoire moyenne sur 3 heures (CI 0-3h)	CI pré-dose et maximale post-dose 0-3h ; capacité résiduelle fonctionnelle, capacité vitale et VEMS (pré-dose, maximal post-dose, moyens 0-3h)
205.131 U02-1202 O'Donnell, Flüge 2004	6 semaines	198	98	Placebo	BPCO avec VEMS≤65% et distension pulmonaire avec CRF≥120% ; âge≥40 et≤70 ans ; antécédents de tabagisme>10 paquets-années	Temps d'endurance à charge constante (test sur cyclo-ergomètre à 75% de la puissance maximale) à J42 (2h15 post-dose)	Capacité inspiratoire, volume courant, volume résiduel au repos et au cours de l'exercice, capacité résiduelle fonctionnelle, capacité vitale et VEMS, échelle de dyspnée de Borg
205.223 U04-3016 O'Donnell 2004	6 semaines	261	131	Placebo	BPCO stable modérée à sévère avec VEMS≤65% et distension pulmonaire avec CRF≥120% ; âge ≥40 et ≤75 ans ; antécédents de tabagisme>10 paquets-années	Temps d'endurance à charge constante (test sur cyclo-ergomètre à 75% de la puissance maximale) à J42 (2h15 post-dose)	Capacité inspiratoire au repos et au cours de l'exercice, capacité résiduelle fonctionnelle, capacité vitale forcée, échelle de dyspnée de Borg
205.230 U03-3251 Casaburi 2005	25 semaines dont 8 de réhabilitation	108	55	Placebo +réhabilitation	Diagnostic de BPCO, VEMS≤60% ; âge≥40 ans ; antécédents tabagisme≥10 paquets-années	Temps d'endurance mesuré sur tapis roulant à 80% de la puissance maximale)	Dyspnée, VEMS, CVF, capacité inspiratoire, capacité résiduelle fonctionnelle, qualité de vie (SGRQ)
205.284 U04-3374 Kesten 2004	3 mois	196	100	Placebo	Diagnostic de BPCO, VEMS≤65% ; VEMS/CVF≤70% ; âge≥40 ans ; antécédents tabagisme≥10 paquets-années	VEMS pré-dose après 12 semaines de traitement	Autres critères spirométriques, recours au salbutamol en traitement de secours, évaluation globale des symptômes
205.126 A U00-3113 Vincken 2002	1 an	288	191	lpratropium (40µg 4X/j)	Obstruction bronchique relativement stable, modérément sévère à sévère (VEMS≤65% de la valeur théorique et	VEMS pré-dose correspondant à la moyenne de 2 mesures du VEMS environ 23-24 heures après l'inhalation	Index de dyspnée TDI (seuil cliniquement pertinent>1 unité); exacerbations et hospitalisations liées aux exacerbations ; qualité de vie (SGRQ, seuil cliniquement pertinent : réduction>4 points) ; VEMS moyen post-dose et maximal post-dose ; CVF pré-dose, moyenne post-dose et maximale post-dose
205.126 B U00-3114 Vincken 2002	1 an	247	165	lpratropium (40µg 4X/j)	VEMS/CVF≤70%) ; âge≥40 ans ; antécédents de tabagisme (>10 paquets-années)		

Etude	Durée	N total	Tiotropium 18 µg 1x/j	Comparateurs	Inclusion des patients	Critère principal	Critères secondaires
205.130 U01-1236-2 Donohue 2002 Brusasco 2003	6 mois	623	209	Placebo Salmétérol (50µg 2X/j)	Obstruction bronchique relativement stable, modérément sévère à sévère (VEMS≤65% de la valeur théorique et VEMS/CVF≤70%) ; âge≥40 ans ; antécédents de tabagisme (>10 paquets-années)	VEMS pré-dose correspondant à la moyenne de 2 mesures du VEMS environ 23-24 heures après l'inhalation ; une différence entre les groupes de traitements actifs de 50ml était définie comme cliniquement significative Index de dyspnée TDI (seuil cliniquement pertinent ≥1 unité)	Exacerbations et hospitalisations pour exacerbation; qualité de vie (SGRQ : réduction cliniquement pertinente ≥4 points) ; Test d'endurance (test de la navette) ; VEMS moyen et maximal post-dose ; CVF pré-dose, moyenne et maximale post-dose
205.137 U01-1231-02 Brusasco 2003	6 mois	584	193	Placebo Salmétérol (50µg 2X/j)			
205.264 U03-3445 Briggs 2005	3 mois	653	328	Salmétérol (50µg 2X/j)	BPCO avec VEMS≤60% de la valeur théorique et VEMS/CVF<70%	VEMS ASC 0-12h/12h et au pic (ASC : aire sous la courbe)	
1184.3 U03-1209 Van Noord 2003	3 x 6 semaines (cross-over)	74	74	Formotérol (F) (12µg 2X/j) Tiotropium (T) +formotérol (F) (18µg 1x/f / 12µg 1x/j)	BPCO avec VEMS<60% de la valeur théorique et VEMS/CVF≤70%	VEMS ASC 0-12h/12h VEMS ASC 0-24h/24h	VEMS ASC12-24h/12h, VEMS 0-3h, VEMS pré-dose ; CVF 0-3h, CVF pré-dose ; DEP matin et soir ; consommation de salbutamol,

*Placebo=Traitement usuel : les patients étaient autorisés à prendre durant l'étude des bêta2 agonistes de courte durée d'action (traitement de secours) et de longue durée d'action [étude 205.266], des corticoïdes inhalés (dose stabilisée), des corticoïdes oraux (<10 mg/j d'équivalent prednisone), des théophyllines.

Echelles de score :

Indice Transitionnel de dyspnée (TDI) : Il permet d'évaluer l'évolution de l'indice de dyspnée basal (BDI) dans le temps. Cet indice porte sur 3 domaines : handicap fonctionnel, amplitude de l'activité et amplitude de l'effort causant la dyspnée. Chaque domaine est coté de 0 (dyspnée sévère) à 4 (dyspnée absente). Le TDI mesure les changements de score dans chacun des domaines par rapport à l'état basal pouvant aller de +3 (amélioration majeure) à -3 (détérioration majeure).

Le score focal correspond à la somme des scores dans les 3 domaines cotée de 0 à 12 (BDI) avec des changements allant de +9 à -9 (TDI). L'augmentation du score focal TDI de 1 unité représente la différence minimale cliniquement pertinente. Cette variation peut signifier qu'un patient qui était dyspnéique en marchant sur du plat ou en se lavant devient dyspnéique en grim pant une côte ou en transportant un charge légère sur du plat.

Echelle de Borg modifiée :

Elle permet d'évaluer la dyspnée ressentie au cours d'un exercice standardisé. C'est une échelle non linéaire, ouverte, cotée de 0 à 10, utilisée dans des conditions standardisées et basée sur des données psychométriques qui permet d'évaluer le degré de dyspnées perçue par le patient (0=dyspnée absente ; 10=dyspnée maximale). L'échelle de Borg a été utilisée pour juger de l'amélioration de la dyspnée à l'exercice maximal (cyclo-ergomètre ou test de marche) ou à « isotemps » au cours d'un exercice d'endurance à charge constante sous-maximale (cyclo-ergomètre).

« St-George's hospital Respiratory Questionnaire » (SGRQ) :

Il mesure l'évolution au cours du temps de la qualité de vie liée à l'état de santé chez des patients atteints de maladies respiratoires chroniques. L'échelle comprend 50 questions et 76 réponses pondérées dans 3 domaines : symptômes, activité et impact psycho-social. Le score total SGRQ est coté de 0 à 100, 100 étant le niveau le plus altéré de qualité de vie. Un changement de 4 points est considéré comme cliniquement pertinent. Un tel changement peut signifier que le patient ne marche pas plus lentement que les autres, n'est plus essoufflé en se lavant ou en s'habillant, est capable de monter une charge dans les escaliers, peut avoir des activités ménagères sans pause, peut sortir pour se distraire, peut monter des escaliers sans s'arrêter, s'habille et se lave en moins de temps.

Définition des exacerbations :

Etude	Exacerbation	Exacerbation légère	Exacerbation modérée	Exacerbation sévère
205.117 205.128 205.126A et B	Apparition ou aggravation d'au moins 2 symptômes (toux, dyspnée, crachats, sibilants) persistant au moins 3 jours et rapportés par l'investigateur comme effet indésirable.			
205.214	Modification thérapeutique : -↑β2 agoniste -antibiotique -corticoïde ou ↑corticoïde -broncodilatateur ou ↑bronchodilatateur Et au moins 1 des symptômes suivants, les 24 dernières heures : -↑dyspnée -↑toux (fréquence et sévérité) -↑crachats -apparition de mucosités purulentes -fièvre<38°C -anomalie aux rayons-X	Modification du traitement avec moins de 3 des symptômes cités	Exacerbation légère ni sévère	Hospitalisation nécessaire Ou ↓VEMS ou DEP <30% par rapport à la valeur basale pendant 2 jours consécutifs ou ↓PaO ₂ ≥10 mmHg ou PaO ₂ ≤60 mmHg ou ↑de la PACO ₂ ≥5 mmHg ou PaCO ₂ ≤45 mmHg
205.256	Aggravation aiguë et soutenue de l'état du patient (par rapport à son état stable et en dehors des variations normales d'un jour à l'autre) et nécessitant un modification du traitement médicamenteux.			
205.266	Apparition ou aggravation d'au moins 2 des symptômes respiratoires (toux, crachats, sibilants, dyspnée oppression thoracique) persistant pendant au moins 3 jours : Et traitement antibiotique et/ou corticoïde systémique et/ou hospitalisation	Traitement antibiotique mais ne nécessitant pas de consultation à l'hôpital.	Consultation à l'hôpital y compris aux urgences ou traitement corticoïde systémique (mais sans admission à l'hôpital).	Admission à l'hôpital classique ou séjour aux urgences de plus de 24 heures.
205.130 205.137	Complexe de plusieurs événements pulmonaires déclarés comme effets indésirables pendant au moins 3 jours.			