

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
10 avril 2019***Date d'examen par la Commission : 3 octobre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 17 octobre 2018**a fait l'objet d'une audition le 3 avril 2019.**L'avis définitif a été adopté le 10 avril 2019.****bromure de tiotropium*****SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose, solution à inhaler****Boîte de 1 cartouche de 60 doses avec inhalateur (CIP : 34009 381 920 3 2)**

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Code ATC	R03BB04
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Extension d'indication « SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu <u>chez des patients de 6 ans et plus</u> atteints d'asthme sévère qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Faible
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la démonstration de la supériorité de tiotropium comparativement au placebo dans une étude réalisée chez des enfants de 6 à 11 ans avec une amélioration statistiquement significative du VEMSau pic0-3h à 12 semaines, • l'absence de gain démontré de tiotropium comparativement au placebo sur le VEMSau pic0-3h à 12 semaines (critère de jugement principal) dans une étude réalisée chez les adolescents de 12 à 17 ans ; • l'absence d'effet démontré sur le contrôle de l'asthme, la survenue d'exacerbations et le recours à des traitements de secours ; • l'efficacité reconnue et démontrée de tiotropium chez l'adulte en traitement additionnel chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé par l'association de CSI à dose élevée et d'un LABA ; • le besoin médical non couvert chez les enfants et adolescents atteints d'un asthme sévère non contrôlé par l'association d'un CSI et d'un LABA, <p>La commission de la transparence considère que SPIRIVA RESPIMAT 2,5µg/dose n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'asthme persistant sévère qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.</p>
ISP	SPIRIVA RESPIMAT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie	SPIRIVA RESPIMAT est un traitement additionnel continu chez les patients de 6 ans et plus atteints d'asthme sévère, qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme malgré un traitement continu associant une corticothérapie inhalée à dose moyenne ou élevée et un LABA.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	13/11/2007 : AMM initiale (procédure décentralisée) dans le traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) 17/12/2014 : extension d'indication au traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) ($\geq 800 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme. 03/04/2018 : extension de l'indication dans l'asthme à la population pédiatrique âgée de 6 à 17 ans
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	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 Tiotropium bromure

02 CONTEXTE

SPIRIVA RESPIMAT est un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action pris en charge depuis 2010 dans le traitement de la BPCO et depuis 2015 dans l'asthme sévère chez l'adulte (avis CT du 07/10/2009 et du 20/05/2015).

Le laboratoire sollicite l'inscription de SPIRIVA RESPIMAT sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés aux collectivités dans une extension d'indication **dans le traitement de l'asthme sévère chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans.**

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« SPIRIVA RESPIMAT 2,5 μg /dose est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients de 6 ans et plus¹ atteints d'asthme sévère qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme (voir rubriques 4.2 et 5.1) »

¹ Indication précédente limitée à l'adulte

04 POSOLOGIE

Dans l'asthme chez les patients âgés de 6 à 17 ans :

« La posologie recommandée chez les patients âgés de 6 à 17 ans est de 5 microgrammes de tiotropium, soit 2 bouffées consécutives administrées à l'aide de l'inhalateur RESPIMAT, en une prise par jour, à heure fixe dans la journée.

Chez les adolescents (12-17 ans) atteints d'asthme sévère, le tiotropium doit être utilisé en association à un CSI (> 800-1600 µg de budésonide/jour ou équivalent) et un traitement de contrôle ou en association à un CSI (400-800 µg de budésonide/jour ou équivalent) et deux traitements de contrôle.

Chez les enfants (6-11 ans) atteints d'asthme sévère, le tiotropium doit être utilisé en association à un CSI (> 400 µg de budésonide/jour ou équivalent) et un traitement de contrôle ou en association à un CSI (200-400 µg de budésonide/jour ou équivalent) et deux traitements de contrôle.

La sécurité et l'efficacité de SPIRIVA RESPIMAT chez les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'asthme modéré n'ont pas encore été établies. La sécurité et l'efficacité de Spiriva Respimat chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être établie. »

05 BESOIN MEDICAL

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène, dont la prévalence est estimée en France à 10 % chez l'enfant et l'adolescent².

L'asthme, chez l'enfant comme chez l'adulte est caractérisé par une hyperréactivité des voies respiratoires qui conduit à des épisodes récidivants de spasmes bronchiques avec sibilants, de dyspnée, d'oppression thoracique et de toux survenant essentiellement au cours de la nuit et au petit matin. L'asthme sévère est responsable d'un handicap important pour les malades et d'un retentissement majeur sur la qualité de vie.

La stratégie thérapeutique de l'asthme chez l'enfant et chez l'adulte repose sur une escalade thérapeutique. Le traitement de l'asthme sévère fait habituellement appel à l'association de corticoïdes inhalés (CSI) et de bronchodilatateurs bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé (LABA). En cas de non contrôle par ce traitement, il est recommandé d'ajouter un second traitement additionnel.

Trois options thérapeutiques sont citées dans les recommandations^{3,4} : le tiotropium, le montelukast (hors-AMM et dont l'intérêt thérapeutique en ajout d'une association CSI+LABA n'est pas évalué), et chez l'enfant de plus de 12 ans, la théophylline LP mais dont l'usage est limité compte-tenu de son efficacité modeste et de sa marge thérapeutique étroite⁵.

L'escalade thérapeutique fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies. Cependant, chez l'enfant et l'adolescent, la corticothérapie orale ne peut être utilisée que ponctuellement en cure courte compte-tenu du risque d'effets indésirables et parmi les

² Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Chardon O, Fuhrman C. Évolution de la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France : enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003-2008. Bull Epidemiol Hebd 2014;20:360-5.

³ Updated guidelines (2015) for management and monitoring of asthmatic patients. Revue des Maladies Respiratoires (2016) 33, 279—325

⁴ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018.

⁵ Avis de transparence du 21/02/2018 sur les spécialités à base de théophylline, EUPHYLLINE, DILATRANE, THEOSTAT

biothérapies, seul l'omalizumab [XOLAIR] est autorisé chez l'adolescent à partir de 12 ans dans l'asthme sévère allergique⁶.

Il existe un besoin médical à disposer de traitements permettant un contrôle de la maladie chez les enfants et adolescents atteints d'un asthme sévère non contrôlé par l'association d'un corticoïde inhalé et d'un bronchodilatateur inhalé bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

D'après les recommandations de la SPLF³, deux classes thérapeutiques sont disponibles en traitement additionnel chez les patients ayant un asthme non contrôlé par l'association d'un CSI et d'un LABA : les théophyllines LP, le montelukast (hors AMM). Toutefois, l'effet de ces traitements chez les patients atteints d'asthme sévère en traitement additionnel d'une association CSI + LABA n'est pas évalué et le recours à la théophylline LP⁵, compte-tenu de ses effets indésirables et de sa marge thérapeutique étroite, est autant que possible évité. Les théophylline LP et le montelukast ne sont donc pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents de SPIRIVA RESPIMAT.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Indication	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).
Date de l'avis (motif de la demande)	7 octobre 2009 (Demande d'inscription pour SPIRIVA RESPIMAT 2,5µg)
SMR (libellé)	Le service médical rendu par SPIRIVA RESPIMAT 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation est important.
ASMR (libellé)	SPIRIVA RESPIMAT 2,5µg/dose, solution pour inhalation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à SPIRIVA 18µg, poudre pour inhalation en gélule.

Indication	Traitement bronchodilatateur additionnel continu chez les patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) ($\geq 800\mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta2-agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.
Date de l'avis (motif de la demande)	20 mai 2015 (Demande d'inscription d'extension d'indication de SPIRIVA RESPIMAT® 2,5µg)
SMR (libellé)	Le service médical rendu par SPIRIVA RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation est important.
ASMR (libellé)	SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose, solution pour inhalation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique des patients adultes asthmatiques traités en continu par l'association d'un corticoïde inhalé (CSI ($\geq 800\mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta2-agonistes de longue durée d'action (LABA) et ayant présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.

⁶ les deux autres biothérapies actuellement commercialisées dans l'asthme à éosinophiles mepolizumab et reslizumab, sont uniquement autorisées chez l'adulte

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité clinique et de la tolérance de SPIRIVA RESPIMAT dans le traitement de l'asthme sévère chez les enfants et adolescents repose sur deux études cliniques versus placebo d'une durée de 12 semaines :

- l'étude 205.446 réalisée chez des enfants âgés de 6 à 11 ans ;
- l'étude 205.456 réalisée chez des enfants âgés de 12 à 17 ans.

8.1.1 Méthodologie

Les deux études cliniques avaient un objectif et une méthodologie très similaires excepté l'âge d'inclusion des patients : enfants âgés entre 6 et 11 ans pour l'étude 205 446 et adolescents âgés entre 12 et 17 ans dans l'étude 205.456.

Référence	205.446 ⁷	205.456 ⁸
Type d'étude	Etude internationale multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle versus placebo.	
Durée de l'étude	12 semaines	
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du tiotropium en solution pour inhalation (2,5 µg/jour ; 5 µg/jour administré le soir) par rapport au placebo pendant 12 semaines chez des enfants âgés de 6 à 11 ans (étude 205.446) et 12 à 17 ans (étude 205.456) présentant un asthme sévère persistant malgré l'utilisation d'un traitement usuel de l'asthme.	

⁷ Stanley J. Szefer, MD,a Kevin Murphy, MD,b Thomas Harper III, MD,c Attilio Boner, MD,d Istv_an Laki, MD,e Michael Engel, MD,f Georges El Azzi, MD,f Petra Moroni-Zentgraf, MD,g Helen Finnigan, MSc,h and Eckard Hamelmann, MDi,j A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. J Allergy Clin Immunol 2017;140:1277-87.

⁸ Eckard Hamelmann,, Jonathan A. Bernstein, Mark Vandewalker, Petra Moroni-Zentgraf, Daniela Verri, Anna Unseld, Michael Engel and Attilio L. Boner. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. ERJ Express. Published on November 3, 2016 Eur Respir J 2017; 49: 1601100

Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none"> - Age compris entre 6 et 11 ans (étude 205.446) et 12 à 17 ans (étude 205.456) - Antécédent d'asthme depuis au moins 6 mois (étude 205.446) ou 3 mois (étude 205.456) au moment de l'inclusion ; - Patients ayant reçu pendant au moins 4 semaines avant la visite de sélection un traitement par (doses définies selon les critères GINA) : <ul style="list-style-type: none"> o des doses élevées⁹ et stables de CSI en association avec un traitement de contrôle de l'asthme (un LABA ou un anti-leucotriène) o ou avec des doses modérées⁹ et stables de CSI en association avec deux traitements de contrôle de l'asthme (un LABA, un anti-leucotriène ou de la théophylline à libération prolongée). - Patients symptomatiques à la V1 et avant l'inclusion (V2) (score moyen ACQ-IA¹⁰ > 1,5) ; - VEMS pré-bronchodilatateur compris entre ≥60% et ≤ 90% de la valeur de référence à la V1 ; - Variation des valeurs absolues de VEMS entre les visites V1 (pré-bronchodilatateur) et V2 (pré-dose) de ±30% ; - Diagnostic de l'asthme confirmé au moment de la V1 (augmentation/réversibilité du VEMS post-bronchodilatateur) 	
Cadre et lieu de l'étude	92 centres et 17 pays (hors France)	68 centres et 14 pays (hors France)
Produits étudiés	Tiotropium 5 µg : 2 bouffées de 2,5 µg le soir. Tiotropium 2,5 µg : 2 bouffées de 1,25 µg le soir (hors AMM) Placebo : 2 bouffées le soir. L'ensemble des patients recevaient un traitement de fond par : <ul style="list-style-type: none"> - des doses élevées⁹ de CSI en association avec un traitement de contrôle de l'asthme (un LABA ou un anti-leucotriène) - ou avec des doses modérées⁹ et stables de CSI en association avec deux traitements de contrôle de l'asthme (un LABA, un anti-leucotriène ou de la théophylline à libération prolongée). 	
Critère principal d'évaluation	Variation par rapport à la valeur d'inclusion du VEMS au pic0-3h après 12 semaines de traitement.	
Critères secondaires d'évaluation	Critère secondaire hiérarchisé : variation par rapport à la valeur d'inclusion du VEMS _{pré-dose} après 12 semaines de traitement. Autres critères secondaires d'évaluation : contrôle de l'asthme évalué par le score total de l' <i>Asthma Control Questionnaire</i> (ACQ), analyse des répondeurs à partir des scores ACQ (réponse/aucun changement/aggravation).	
Taille de l'échantillon	A partir du t-test à deux groupes avec une puissance de 80%, une probabilité d'erreur de type I de 2,5% (unilatéral), et en supposant un écart-type de 420mL pour le critère principal, 125 patients par groupe étaient nécessaires pour détecter une différence entre les groupes de traitement de 150mL.	
Méthode d'analyse des résultats	Il s'agissait d'une analyse hiérarchique du critère principal et du principal critère secondaire : la supériorité du tiotropium 2,5µg par rapport au placebo n'était testée que si la supériorité du tiotropium 5µg par rapport au placebo était démontrée. Chaque test n'était considéré comme confirmatoire que si le test précédent était significatif au niveau α unilatéral de 2,5%. Sinon, le test était considéré comme descriptif. Analyse principale (VEMS _{au pic0-3h} à 12 semaines de traitement par rapport à	

⁹ Etude 205.446 : une forte dose de CSI a été définie comme une dose > 400 µg de budésonide/jour ou équivalent, une dose modérée comme une dose de 200-400 µg de budésonide/jour ou équivalent. Etude 205.456 : une forte dose de CSI a été définie comme une dose > 800-1600 µg de budésonide/jour ou équivalent ; une dose modérée comme une dose de 400-800 µg de budésonide/jour ou équivalent. De plus, les patients âgés de 12 à 14 ans pouvaient recevoir une dose de CSI > 400 µg de budésonide/jour ou équivalent et au minimum un traitement de contrôle ou une dose de CSI ≥ 200 µg de budésonide/jour ou équivalent et au minimum deux traitements de contrôle.

¹⁰ Le questionnaire ACQ-6 (Asthma Control Questionnaire) qui permettait l'auto-évaluation du niveau de contrôle des symptômes d'asthme sur la semaine écoulée (réveils nocturnes, symptômes diurnes, limitation des activités, essoufflement, utilisation de bronchodilatateurs de courte durée d'action...). Chaque item du questionnaire a un score variant de 0 à 6, le score le plus élevé indiquant un contrôle insuffisant de l'asthme. Le score total est la moyenne de tous les items. Un score > 1,5 indique un asthme non contrôlé et une variation individuelle de 0,5 est considérée comme cliniquement significative. Pour les enfants de 6 à 10 ans, compte-tenu des possibles difficultés de lecture et de compréhension des questions pour les enfants de cet âge, une version administrée par l'intervieweur (ACQ-IA) a été mise au point.

l'inclusion) : modèle mixte à mesures répétées (MMRM) basé sur le maximum de vraisemblance restreint (REML).

Analyses secondaires non hiérarchisées :

- Critères relatifs à la fonction pulmonaire (dont le VEMS pré-dose à 12 semaines), au recours à un médicament de secours, au nombre de jours sans symptôme et au score ACQ et ACQ6 ont été menés à l'aide d'un MMRM,
- Les critères portant sur les questionnaires ACQ-IA et ACQ6-IA : modèle MMRM (scores analysés en tant que valeurs absolues),
- Les critères relatifs aux mesures recueillies par les patients à leur domicile via le dispositif électronique AM3® : modèle MMRM ; une structure autorégressive de premier ordre a été utilisée pour modéliser les erreurs des patients,
- Les critères relatifs aux exacerbations : modèle de régression de Cox.

L'analyse principale était basée sur la population FAS, définie par les patients randomisés à qui le traitement de l'étude a été dispensé et ayant reçu au moins une dose de traitement consignée

8.1.2 Résultats chez des enfants âgés de 6 à 11 ans (étude 205.446)

► Caractéristiques des patients

Au total, 401 patients ont été randomisés ; 392 patients (98,0%) ont complété les 12 semaines de traitement et 8 (2,0%) ont interrompu leur traitement prématurément. La raison principalement évoquée pour ces arrêts étaient la survenue d'événements indésirables (TioR5 : 2 patients ; placebo : 2 patients).

Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement tiotropium respimat 5 µg (TioR5), tiotropium respimat 2,5 µg (TioR2,5) et le groupe placebo (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients de l'étude 205.446 – population FAS

	Placebo	TioR2,5	TioR5	Total
Nombre de patients	134	136	130	400
Sexe, masculin, N (%)	93 (69,4)	96 (70,6)	90 (69,2)	279 (69,8)
Age moyen, année (EC)	9,1 (1,6)	8,8 (1,7)	9,2 (1,6)	9,0 (1,6)
IMC moyen, kg/m ² (EC)	17,9 (3,6)	17,8 (3,5)	18,6 (3,7)	18,1 (3,6)
Exposition à un tabagisme passif, N (%)	9 (6,7)	10 (7,4)	12 (9,2)	31 (7,8)
Durée moyenne de l'asthme (années)	4,77 (2,39)	4,96 (2,47)	5,07 (2,59)	4,93 (2,48)
VEMS _{pré-bronchodilatateur} à V1				
Actuel [L]	1,469 (0,291)	1,442 (0,314)	1,512 (0,316)	1,474 (0,308)
Actuel (% référence)	76,225 (8,081)	76,761 (7,714)	76,623 (8,009)	76,537 (7,918)
Réversibilité à V1 (%)	27,127 (13,549)	27,543 (13,150)	27,615 (13,132)	27,427 (13,427)
VEMS _{pré-bronchodilatateur} à V2				
Actuel [L]	1,552 (0,350)	1,569 (0,336)	1,595 (0,353)	1,572 (0,346)
Actuel (% référence)	80,346 (11,557)	83,587 (10,854)	80,943 (11,756)	81,641 (11,450)
CVF				
Actuel [L]	2,013 (0,457)	2,057 (0,494)	2,093 (0,474)	2,054 (0,475)
Actuel (% référence)	90,275 (13,602)	94,668 (12,861)	92,026 (14,058)	92,337 (13,597)
VEMS / CVF (%)	77,831 (10,078)	77,373 (10,359)	76,877 (9,977)	77,364 (10,123)
DEM _{25-75%} (L/sec)	1,405 (0,610)	1,386 (0,537)	1,388 (0,567)	1,393 (0,571)
Score ACQ-IA	1,992 (0,362)	1,904 (0,297)	2,003 (0,406)	1,966 (0,359)
Dose ICS				
Traitements concomitants à l'inclusion de l'étude, N (%)				
LABA	101 (75,4)	113 (83,1)	100 (76,9)	314 (78,5)
Anti-leucotriènes	113 (84,3)	113 (83,1)	113 (86,9)	339 (84,8)

► Critère de jugement principal

Le tiotropium 5 mg a été associé à une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo du VEMS_{au pic0-3h} après 12 semaines de traitement (cf. tableau 2). Le pourcentage médian d'observance au traitement (recueilli à l'aide d'un dispositif connecté) était de 85,1 %.

Tableau 2 : critère de jugement principal : VEMS_{au pic0-3h} évalué à 12 semaines (analyse MMRM) – population FAS

Traitement	N	Réponse moyenne ajustée		Différence moyenne ajustée (traitement actif – placebo)			
		[L]	(EC)	[L]	(EC)	IC95%	Valeur de p pour la supériorité
Placebo	130	0,252	(0,025)				
TioR2,5	135	0,287	(0,025)	0,035	(0,032)	(-0,028, 0,099)	0,2724
TioR5	128	0,391	(0,026)	0,139	(0,033)	(0,075, 0,203)	<0,0001

► Critères de jugement secondaires

Tableau 3 : critères de jugement secondaires évalués à 12 semaines

	Placebo	TioR2,5	TioR5
Critère secondaire hiérarchisé			
VEMS pré-dose			
N	130	135	128
m (EC)	0,136 (0,027)	0,154 (0,026)	0,223 (0,027)
Différence, m (EC)		0,018(0,034)	0,087(0,034)
IC 95 %		[-0,048 ; 0,085]	[0,019 ; 0,154]
Valeur de p		0,5898	0,0117
Critères secondaires exploratoires			
Score ACQ-IA			
N	130	136	126
m (EC)	1,026 (0,060)	1,046 (0,059)	0,948 (0,061)
Différence, m (EC)		0,020 (0,078)	-0,079 (0,079)
IC 95 %		[-0,133 ; 0,173]	[-0,233 ; 0,076]
Valeur de p		NS	NS
Répondeurs			
N	134	136	130
N répondeurs, %	103 (76,9)	108 (79,4)	105 (80,8)
Exacerbations d'asthme			
N	134	136	130
N patients avec exacerbations, %	47 (35,1)	29 (21,3)	35 (26,9)
HR		0,52	0,69
IC 95 %		[0,33 ; 0,82]	[0,44 ; 1,06]
Valeur de p		0,0055	NS
Exacerbations sévères			
N	134	136	130
N patients avec exacerbations sévères, %	8 (6,0)	3 (2,2)	7 (5,4)
HR		0,40	1,01
IC 95 %		[0,1 ; 1,55]	[0,35 ; 2,88]
Valeur de p		NS	NS
Traitements de secours (moyenne hebdomadaire à 12 semaines)			
N	128	136	127
m (EC)	-0,570 (0,096)	-0,553 (0,094)	-0,660 (0,097)
Différence, m (EC)		0,017 (0,124)	-0,089 (0,126)
IC 95 %		[-0,227 ; 0,261]	[-0,336 ; 0,158]
Valeur de p		NS	NS

8.1.3 Résultats chez des enfants âgés de 12 à 17 ans (étude 205.456)

► Caractéristiques des patients

Au total, 392 patients ont été randomisés ; 388 patients (99,0%) ont complété les 12 semaines de traitement et 4 (1,0%) ont interrompu leur traitement prématurément. Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement TioR5 , TioR2,5 et le groupe placebo (cf. tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques des patients de l'étude 205.456 – population FAS

	Placebo	TioR2,5	TioR5	Total
Nombre de patients, N (%)	135 (100,0)	127 (100,0)	130 (100,0)	392 (100,0)
Sexe, masculin, N (%)	79 (58,5)	80 (63,0)	83 (63,8)	242 (61,7)
Age moyen, année (EC)	14,1 (1,7)	14,4 (1,8)	14,3 (1,6)	14,2 (1,7)
IMC moyen, kg/m ² (EC)	21,1 (4,8)	21,1 (4,1)	21,4 (4,5)	21,2 (4,5)
Exposition à un tabagisme passif, N (%)	6 (4,4)	8 (6,3)	10 (7,7)	24 (6,1)
Durée moyenne de l'asthme (années)	8,02 (3,74)	8,02 (3,90)	7,25 (3,95)	7,76 (3,87)
VEMS _{pré-bronchodilatateur} à V1				
Actuel [L]	2,312 (0,510)	2,436 (0,609)	2,479 (0,593)	2,408 (0,574)
Actuel (% référence)	74,968	75,913	76,191	75,680
Réversibilité à V1 (%)	29,536	29,697	28,340	29,192
VEMS _{pré-bronchodilatateur} à V2				
Actuel [L]	2,451	2,546	2,580	2,525
Actuel (% référence)	79,351	79,806	79,430	79,524
CVF				
Actuel [L]	3,280	3,280	3,386	3,315
Actuel (% référence)	93,396	89,805	91,544	91,618
VEMS / CVF (%)	75,291	78,552	76,863	76,869
DEM _{25-75%} (L/sec)	2,086	2,264	2,334	2,226
Score ACQ	2,15	2,15	2,10	2,13
Traitements concomitants à l'inclusion de l'étude, N (%)				
LABA	116 (85,9)	101 (79,5)	107 (82,3)	324 (82,7)
Anti-leucotriènes	109 (80,7)	104 (81,9)	102 (78,5)	315 (80,4)

► Critère de jugement principal

Après 12 semaines de traitement, la supériorité du tiotropium 5 mg comparativement au placebo sur la variation du VEMS_{au pic0-3h} n'a pas été démontrée (cf. tableau 5).

Il est à noter que le pourcentage médian d'observance au traitement (recueilli à l'aide d'un dispositif connecté) était de 87,8 % et était légèrement inférieur dans le groupe TioR5 comparativement aux groupes TioR2,5 et placebo (Tio R5 : 85,5 %, TioR2,5: 89,0 % et placebo : 89,2 %).

Tableau 5 : critère de jugement principal : VEMS au pic0-3h évalué à 12 semaines (analyse MMRM) – population FAS

Traitement	N	Réponse moyenne ajustée		Différence moyenne ajustée (traitement actif – placebo)			
		[L]	(EC)	[L]	(EC)	IC95%	p
Population FAS (MMRM)							
Placebo	132	0,438	(0,045)				
TioR2,5	126	0,550	(0,046)	0,111	(0,055)	(0,002, 0,220)	0,0457
TioR5	130	0,528	(0,045)	0,090	(0,055)	(-0,019, 0,198)	0,1039

► Critères de jugement secondaires

Tableau 6 : critères de jugement secondaires évalués à 12 semaines

	placebo	TioR2,5	TioR5
Critère secondaire hiérarchisé			
VEMS pré-dose			
N	132	126	130
m (EC)	0,230 (0,048)	0,345 (0,059)	0,284 (0,048)
Différence, m (EC)		0,115 (0,059)	0,054 (0,058)
IC 95 %		(-0,000, 0,231)	(-0,061, 0,168)
Valeur de p		0,0509	0,3605
Critères secondaires exploratoires			
Score ACQ			
N	132	126	130
m (EC)	1,234 (0,064)	1,292 (0,066)	1,270 (0,065)
Différence, m (EC)		0,058 (0,082)	0,036 (0,081)
IC 95 %		[-0,102 ; 0,219]	[-0,123 ; 0,196]
Valeur de p		NS	NS
Répondeurs			
N	135	127	130
N répondeurs, %	99 (73,3)	95 (74,8)	95 (73,1)
Exacerbations d'asthme			
N	135	127	130
N patients avec exacerbations, %	25 (18,5)	18 (14,2)	15 (11,5)
HR		0,75	0,60
IC 95 %		[0,41 ; 1,38]	[0,32 ; 1,14]
Valeur de p		NS	NS
Exacerbations sévères			
N	135	127	130
N patients avec exacerbations sévères, %	1 (0,74)	1 (0,79)	2 (1,54)
HR		1,06	2,06
IC 95 %		[0,07 ; 16,95]	[0,19 ; 22,70]
Valeur de p		NS	NS
Traitements de secours (moyenne hebdomadaire à 12 semaines)			
N	131	124	130
m (EC)	-0,482 (0,118)	-0,483 (0,122)	-0,540 (0,120)
Différence, m (EC)		-0,001 (0,153)	-0,058 (0,151)
IC 95 %		[-0,301 ; 0,300]	[-0,335 ; 0,239]
Valeur de p		NS	NS

08.2 Qualité de vie

Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie dans les études cliniques 205.446 et 205.456.

08.3 Effets indésirables

8.3.1 Données issues des études cliniques 205.446 et 205.456

Dans l'étude 205.446, aucune différence n'a été observée entre les groupes tiotropium et le placebo sur l'incidence des événements indésirables (principalement infections des voies respiratoires et asthme). Les événements indésirables imputables au traitement ont concerné 3 patients dont 1 patient du groupe TioR5 (0,8 %) et 2 patients du groupe placebo (1,5 %). Il s'agissait d'étourdissements chez le patient du groupe TioR5.

Dans l'étude 205.456, aucun événement indésirable imputable à tiotropium n'a été rapporté.

8.3.2 Données du RCP

La base de données de sécurité inclut 560 patients pédiatriques (296 patients âgés de 1 à 11 ans et 264 patients âgés de 12 à 17 ans) inclus dans cinq études cliniques contrôlées contre placebo ayant eu des périodes de traitement de 12 semaines à 1 an. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique ont été similaires à ceux observés chez les adultes. Les effets indésirables peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) associés à tiotropium dans l'asthme selon le RCP sont : étourdissements, céphalées, insomnies, palpitations, toux, pharyngites, dysphonie, bronchospasme, sécheresse buccale, candidose oropharyngée, éruption cutanée.

08.4 Résumé & discussion

L'efficacité clinique de tiotropium chez les enfants âgés de 6 ans et plus a été évaluée au cours de deux études de phase III de méthodologie similaire randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo sur une durée de 12 semaines. Les patients inclus étaient des enfants et adolescents atteints d'asthme sévère symptomatiques (score ACQ-IA ou ACQ $> 1,5$) malgré un traitement de fond par CSI à forte dose avec un traitement de contrôle (LABA ou anti-leucotriène) ou par CSI à dose moyenne avec deux traitements de contrôle.

Tiotropium a été administré à la dose de 2,5 μg ou 5 μg (dose retenue par l'AMM) sous forme de deux bouffées consécutives le soir en traitement additionnel au traitement de fond.

Dans l'étude 205.446 ayant inclus 400 enfants âgés de 6 à 11 ans, SPIRIVA RESPIMAT 5 μg a démontré une amélioration significative du VEMS au pic par rapport au placebo à 12 semaines (0,139 litres ; IC 95 % [0,075 ; 0,203] ; $p < 0,0001$) (critère de jugement principal). De même, SPIRIVA RESPIMAT 5 μg a démontré une amélioration significative du VEMS pré-dose par rapport au placebo à 12 semaines (0,087 litres ; IC 95 % [0,019 ; 0,154] ; $p = 0,0117$). Aucune différence n'a été observée entre SPIRIVA RESPIMAT et le placebo sur le niveau de contrôle de l'asthme évalué par le score ACQ-IA, le recours à des traitements de secours et la survenue d'exacerbations (analyses exploratoires).

Dans l'étude 205.456 ayant inclus 392 patients âgés de 12 à 17 ans, la différence entre SPIRIVA RESPIMAT 5 μg et le placebo sur la variation du VEMS au pic à 12 semaines (critère de jugement principal) n'a pas été statistiquement significative (0,090 litres ; IC 95 % [-0,019 ; 0,198] ; NS). De même, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre SPIRIVA RESPIMAT 5 μg et le placebo sur le VEMS pré-dose, le contrôle de l'asthme évalué par le score ACQ, le recours à des traitements de secours et la survenue d'exacerbations (analyses exploratoires).

Le profil d'événements indésirables de SPIRIVA RESPIMAT est connu et similaire à celui observé chez l'adulte.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, et de leurs limites en raison de :

- la démonstration d'un gain de tiotropium versus placebo sur le VEMS au pic uniquement dans une étude sur les deux analysées,
- de l'absence de démonstration d'un effet de tiotropium versus placebo sur le recours à des traitements de secours ou la survenue d'exacerbations, dans un contexte où le court terme de l'étude (12 semaines) ne permettaient pas une telle démonstration,
- l'intérêt clinique limité du critère de jugement choisi, le VEMS,

il n'est pas attendu d'impact de SPIRIVA RESPIMAT sur la morbi-mortalité des enfants âgés de 6 ans et plus. Néanmoins et prenant en compte les données obtenues chez l'adulte, SPIRIVA RESPIMAT pourrait apporter une réponse partielle au besoin médical non couvert chez les enfants et adolescents.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Comme chez l'adulte, l'objectif principal de la prise en charge thérapeutique de l'asthme chez l'enfant de 6 ans et plus réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et les exacerbations, la limitation des effets secondaires dus aux traitements pharmacologiques et la réduction des limitations dans la vie quotidienne.

Le traitement de fond répond à une approche par palier avec escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de la maladie^{11,12}. La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA pour l'adulte et l'enfant de 6 ans et plus est synthétisée sur le tableau 7.

Tableau 7 : recommandations GINA 2018 pour la prise en charge thérapeutique de l'asthme chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus

Type d'asthme	Intermittent		Persistant		
Niveau de sévérité de l'asthme	Léger	Léger	Modéré	Sévère	
Stade de traitement selon GINA 2017	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
Traitement de choix	-	CSI à faible dose	CSI+LABA à faible dose	CSI/LABA** à dose moyenne/ élevée	adresser au spécialiste pour un traitement d'appoint. Par exemple : tiotropium*#, omalizumab, mepolizumab
Autres options de contrôle	envisager une dose faible de CSI	LTRA théophylline à faible dose	CSI à dose moyenne/ élevée CSI/LTRA à faible dose (ou +théophylline*)	addition de tiotropium*# CSI/LTRA à dose élevée (ou +théophylline*)	ajouter une dose faible de CSO
traitement aigu	← SABA à la demande →		← SABA à la demande ou CSI/formoterol à faible dose →		

SABA : bêta-agonistes à action courte

LABA ; bêta-agoniste à action prolongée

CSI : corticoïdes inhalés

CSO : corticoïdes oraux

LTRA : Antagonistes des leucotriènes

*ne pas utiliser chez les patients de moins de 12 ans

**chez les patients âgés de 6 à 11 ans, le traitement de stade GINA3 préféré est les CSI à dose moyenne

#le tiotropium administré par inhalateur est un traitement d'appoint pour les patients présentant des antécédents d'exacerbations.

Place de SPIRIVA RESPIMAT dans la stratégie thérapeutique :

SPIRIVA RESPIMAT est un traitement additionnel continu chez les patients de 6 ans et plus atteints d'asthme sévère, qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme malgré un traitement associant une corticothérapie inhalée à dose moyenne ou élevée et un LABA.

¹¹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, *Global Initiative for Asthma (GINA) 2017*.

¹² Updated guidelines (2015) for management and monitoring of asthmatic patients. *Revue des Maladies Respiratoires* (2016) **33**, 279—325

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'asthme entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▶ SPIRIVA RESPIMAT entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de l'asthme sévère, en traitement additionnel chez des patients traités par une association de CSI à doses moyennes à élevées et un LABA.
- ▶ SPIRIVA RESPIMAT est un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action. Compte-tenu de la démonstration de la supériorité de tiotropium versus placebo dans une étude réalisées chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans mais de l'échec à démontrer la supériorité de tiotropium comparativement au placebo dans une étude chez les adolescents de 12 à 17 ans et de l'absence d'effet démontré sur le contrôle de l'asthme, la survenue d'exacerbations et le recours à des traitements de secours, le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents de SPIRIVA RESPIMAT.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
 - Compte tenu :
 - de la gravité de la maladie,
 - de la prévalence de l'asthme sévère chez l'enfant et l'adolescent estimée à environ 27 000 enfants et adolescents,
 - du besoin médical non couvert,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPIRIVA RESPIMAT est faible.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients de 6 ans et plus atteints d'asthme sévère qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme ».

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 15 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de tiotropium comparativement au placebo dans une étude réalisée chez des enfants de 6 à 11 ans avec une amélioration statistiquement significative du VEMS au pic0-3h à 12 semaines,
- l'absence de gain démontré de tiotropium comparativement au placebo sur le VEMS au pic0-3h à 12 semaines (critère de jugement principal) dans une étude réalisée chez les adolescents de 12 à 17 ans;
- l'absence d'effet démontré sur le contrôle de l'asthme, la survenue d'exacerbations et le recours à des traitements de secours ;

- l'efficacité reconnue et démontrée de tiotropium chez l'adulte en traitement additionnel chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé par l'association de CSI à dose élevée et d'un LABA ;
- le besoin médical non couvert chez les enfants et adolescents atteints d'un asthme sévère non contrôlé par l'association d'un CSI et d'un LABA,

La commission de la transparence considère que SPIRIVA RESPIMAT 2,5µg/dose n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'asthme persistant sévère qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.

010.3 Population cible

La population cible de SPIRIVA RESPIMAT correspond aux enfants à partir de 6 ans et adolescents atteints d'asthme sévère qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme malgré un traitement associant une corticothérapie inhalée à dose moyenne ou élevée et un LABA.

D'après l'enquête nationale de santé en milieu scolaire 2003-2008¹³, la prévalence de l'asthme actuel chez des enfants de CM2 et de 3^{ème} était de l'ordre de 10 %¹⁴, soit, appliqué à la population des 6-17 ans, entre 850 000 et 1 millions d'enfants et adolescents atteints d'asthme en France. Dans cette enquête, plus d'un tiers des enfants avaient un asthme considéré comme non contrôlé (ayant eu au moins un des critères suivants pour l'année écoulée : au moins 4 crises de sifflements, avoir été réveillé en moyenne au moins une nuit par semaine par une crise de sifflements ou avoir eu une crise grave s'accompagnant de troubles de l'élocution). Cependant dans cette enquête, la part des enfants ayant un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement associant un CSI à dose moyenne ou élevée et un LABA n'est pas connue.

La prise en charge pour une ALD 14 (insuffisance respiratoire chronique grave) en 2017 permet une estimation du nombre d'enfants et d'adolescents pris en charge pour un asthme sévère en France. D'après les données du régime général, 27 110 enfants et adolescents entre 5 et 19 ans ont eu une prise en charge pour une ALD 14 en 2017¹⁵. La part des enfants qui relèveraient d'un traitement par SPIRIVA RESPIMAT n'est pas connue.

Au total, la population cible de SPIRIVA RESPIMAT chez les enfants à partir de 6 ans et les adolescents atteints d'asthme sévère n'est pas précisément quantifiable. Le nombre d'enfants et adolescents pris en charge pour une ALD 14 estimé à 27 000 peut être considéré comme une fourchette haute de cette population.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

¹³ Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Chardon O, Fuhrman C. Évolution de la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France : enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003-2008. Bull Epidemiol Hebd 2014;20:360-5

¹⁴ 9,7 % IC 95 % 8,9 – 10,5 chez des enfants de CM2 et 9,7 % IC 95 % 8,9 – 10,4 chez des enfants de 3^{ème}

¹⁵ <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>