

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 mai 2015****SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose, solution pour inhalation****Boîte de 1 cartouche de 60 doses avec inhalateur (CIP : 34009 381 920 3 2)**

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

DCI	Bromure de tiotropium
Code ATC (2015)	R03BB04 (bronchodilatateur anticholinergique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« SPIRIVA RESPIMAT est indiqué en 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. »

SMR	Important
ASMR	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 (≥ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent) à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action, et ayant présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.
Place dans la stratégie thérapeutique	SPIRIVA RESPIMAT est un traitement de seconde intention chez des patients ayant un asthme persistant sévère ayant présenté au moins une exacerbation de l'asthme dans l'année précédente malgré un traitement bien conduit associant un corticoïde inhalé (≥ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent) à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	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.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2015 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

Le laboratoire sollicite l'inscription de SPIRIVA RESPIMAT sur les listes Sécurité sociale et Collectivité dans l'extension d'indication au traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés ($\geq 800 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme. SPIRIVA RESPIMAT est le premier anticholinergique de longue durée d'action ayant une indication dans le traitement de l'asthme persistant sévère.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

SPIRIVA RESPIMAT est indiqué en 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. »

04 POSOLOGIE

« Voie inhalée exclusivement.

La cartouche ne peut être utilisée qu'avec le dispositif d'inhalation RESPIMAT (voir rubrique 4.2)¹.

Pososlogie

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

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Dans le traitement de l'asthme, le bénéfice complet peut n'apparaître qu'après plusieurs jours de traitement.

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) voir rubrique 4.4 et 5.2¹.

Insuffisance hépatique : en cas d'insuffisance hépatique, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'asthme sévère fait habituellement appel à l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs de longue durée d'action (bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé ou par voie orale) voire d'un anticholinergique de courte durée d'action en traitement de secours. Une corticothérapie orale en cure courte peut être prescrite en cas de réponse insuffisante à ces traitements.

L'omalizumab (anti IgE) en traitement additionnel à une association de corticoïde inhalé à forte dose et de bêta-2 agoniste de longue durée d'action peut être une alternative à la corticothérapie orale uniquement chez les patients atteints d'asthme persistant sévère allergique (confirmé par dosage d'IgE), mal contrôlé par les traitements habituels, corticoïde inhalé à forte dose et bêta-2 agoniste de longue durée d'action,

Les antileucotriènes n'ont pas d'AMM dans le traitement de l'asthme persistant sévère.

Le tiotropium est le premier anticholinergique de longue durée d'action ayant une AMM en traitement continu en cas de réponse insuffisante de l'association d'un corticoïde inhalé à forte dose à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Selon les recommandations du GINA (2015)² et de l'ATS/ERS (2014), le tiotropium peut être utilisé en traitement additionnel chez les patients non contrôlés par l'association d'un corticoïde inhalé à dose modérée ou forte et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Bien que l'AMM de la théophylline autorise son utilisation en traitement symptomatique continu dans l'asthme sévère, les recommandations ATS/ERS (2014)³ précisent que la théophylline, en association à des corticoïdes inhalés, améliore le contrôle de la maladie chez les patients atteints

¹ Du RCP

² Global Initiative for Asthma (actualisation 2015) : http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf

³ Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43:343-73.

d'un asthme modéré, mais qu'aucune donnée de la littérature ne permet de démontrer son intérêt dans l'asthme sévère. L'utilisation de la théophylline est par ailleurs limitée par sa marge thérapeutique étroite, sa forte variabilité pharmacocinétique inter-patient, ses multiples interactions médicamenteuses et une incidence élevée d'événements indésirables. Par ailleurs, la corticothérapie orale expose à un risque d'effets indésirables systémiques et ne peut être utilisée que ponctuellement en cure courte. Par conséquent, le besoin en cas de réponse insuffisante à une association de corticoïde inhalé ($\geq 800 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2 agoniste de longue durée d'action n'est que partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

SPIRIVA RESPIMAT n'a pas de comparateur dans sa classe pharmaco-thérapeutique. La théophylline et ses dérivés et les corticoïdes oraux en cure courte peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents, toutefois ces traitements sont difficiles d'emploi (voir ci-dessus).

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les spécialités à base de xanthine et de corticoïdes oraux peuvent être considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents au vu de la stratégie thérapeutique, toutefois ces traitements sont difficiles d'emploi.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays dans lesquels une prise en charge a été demandée	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Ecosse	Non : évaluation en cours	
Norvège	Non : évaluation en cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du tiotropium en traitement additionnel dans l'asthme persistant sévère chez des patients traités en continu par une association comportant corticoïde inhalé ($\geq 800 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et ayant eu au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations repose sur deux études de protocoles identiques (205.416 et 205.417) versus placebo et l'analyse groupée de ces deux études (prévue au protocole).

08.1 Efficacité

Etudes 205.416 et 205.417 ⁴ Versus placebo	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance à long terme (48 semaines) du tiotropium en solution pour inhalation ($5 \mu\text{g}/\text{jour}$) par rapport au placebo chez des patients adultes ayant un asthme sévère persistant non contrôlé, malgré un traitement usuel de CSI à hautes doses en association avec un LABA.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Âge compris entre 18 et 75 ans ;• Antécédent d'asthme depuis au moins 5 ans au moment de l'inclusion ;• Diagnostic d'asthme confirmé et effectué avant l'âge de 40 ans et documenté• Diagnostic d'asthme sévère persistant et symptomatique (score ACQ $> 1,5$) malgré des doses élevées et stables de CSI et un traitement par LABA pendant au moins 4 semaines avant la visite de sélection. Les doses élevées de CSI étaient définies selon les critères GINA 2007 ;• Antécédent d'au moins une exacerbation dans l'année précédente.• VEMS $\leq 80\%$ de la valeur de référence et CVF $\leq 70\%$• Les patients ne devaient pas avoir d'antécédents de tabagisme ou devaient avoir arrêté de fumer au moins 1 an avant l'inclusion (tabagisme de moins de 10 paquet-année).
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Patients avec affection significative en plus de l'asthme (à la discrétion de l'investigateur) ;• Exacerbation de l'asthme dans les 4 semaines précédant la V1 ;• Patients recevant des corticostéroïdes à une dose supérieure à 5 mg tous les 2 jours de prednisolone ou d'équivalent prednisolone ;• Patients ayant reçu du tiotropium, un bêtabloquant ou un bêta-2-adrénergique dans les 4 semaines précédant la visite de sélection V1 ou entre les visites V1 et V2.• Antécédent d'IDM dans les 6 mois;• Hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année;• Arythmie cardiaque instable ou engageant le pronostic vital dans l'année.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none">• Tiotropium : 2 bouffées de 2,5 μg le matin.• Placebo : 2 bouffées le matin.
Déroulement de l'étude	Durée de l'étude : 48 semaines
Traitements associés	Les traitements étudiés, tiotropium ou placebo, étaient pris en plus des traitements habituels qui comprenaient au minimum des CSI à doses élevées et des LABA. Seul le salbutamol était autorisé en traitement de secours.

⁴ Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. N Engl J Med 2012;367:1198-207.

Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> • VEMS_{0-3h} à S24 : variation par rapport à la valeur d'inclusion du VEMS mesuré dans les 3 heures suivant la dose après 24 semaines de traitement. Le VEMS de référence était mesuré 10 minutes avant la première dose de traitement reçu à V2. • VEMS pré-dose à S24 : variation par rapport à la valeur d'inclusion du VEMS mesuré 10 minutes avant la dernière administration après 24 semaines de traitement. • Délai de survenue de la première exacerbation sévère de l'asthme au cours des 48 semaines de traitement (pour l'analyse groupée des études uniquement).
Critères de jugement secondaires	De très nombreux critères de jugement secondaires ont été étudiés, toutefois, en l'absence de procédure de gestion de la multiplicité des tests et de l'inflation du risque α, il ne peut être tenu compte des résultats sur ces critères de jugement.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Pour le critère principal VEMS post-dose, une différence de 100 mL avec une déviation standard de 230 mL ont été considérées comme base de calcul. Concernant le critère principal VEMS pré-dose, une différence de 90 mL et une déviation standard de 220 mL ont été considérées comme base de calcul. Sur cette base, un échantillon de 150 patients par groupe permettait une analyse de ces deux critères principaux avec une puissance de 90,75% et un risque de première espèce bilatéral $\alpha = 0,05$.</p> <p>Concernant le critère principal de l'analyse groupée des deux études, le calcul de la taille de l'échantillon est basé sur les résultats obtenus dans deux essais réalisés avec l'omalizumab. Un échantillon d'environ 600 patients (300 par groupe de traitement) dans l'analyse groupée avec un risque de première espèce bilatéral $\alpha=0,05$ permettait de détecter un Hazard Ratio d'approximativement 0,562 avec une puissance d'un peu plus de 90 %. Si le <i>Hazard Ratio</i> dépassait 0,60 pour 65 patients avec au moins une exacerbation au moment de l'analyse intermédiaire, alors le nombre total de patients devait atteindre 600.</p>
Analyse statistique	<p>Analyse statistique des études individuelles 205.416 et 205.417 Il s'agissait d'une analyse hiérarchique des critères. La supériorité du traitement par tiotropium 5 μg par rapport au placebo a été évaluée sur les critères principaux selon les hypothèses suivantes (avec $\alpha=0,025$) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supériorité du tiotropium 5 μg en termes de VEMS post-dose • Supériorité du tiotropium 5 μg en termes de VEMS pré-dose : <p>L'analyse intermédiaire a été planifiée pour réajuster la taille de l'échantillon sur la base du <i>Hazard Ratio</i> observé sur les exacerbations sévères.</p> <p>Analyse statistique de l'étude groupée Le modèle de régression de Cox a été utilisé dans l'analyse primaire afin de calculer les <i>Hazard Ratio</i>. La supériorité du traitement par tiotropium 5 μg par rapport au placebo en termes de délai de survenue d'exacerbations sévères de l'asthme a été évaluée dans l'étude groupée sur la population ITT modifiée (population randomisée ayant reçu au moins une dose de traitement) en utilisant la méthode de Cui, Hung and Wang en raison de l'analyse intermédiaire.</p>

Résultats :

➤ Etude 205.416

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion :

Un total de 459 patients a été randomisé dont 237 dans le groupe tiotropium 5 μ g et 222 dans le groupe placebo.

Le pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude a été de 11,0 % dans le groupe tiotropium 5 μ g et de 9,0 % dans le groupe placebo. La raison principale d'arrêt prématuré de l'étude dans les deux groupes a été la survenue d'un événement indésirable (2,5 % dans le groupe tiotropium et 2,7 % dans le groupe placebo).

Il a été observé un pourcentage important de déviation majeures au protocole : 25,7 % dans le groupe tiotropium 5 μ g et 23,0 % dans le groupe placebo, principalement en lien avec la non observance du traitement étudié ou la randomisation (9,7 % et 7,7 %).

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires entre les groupes. Les patients inclus étaient âgés de 53,4 ans en moyenne, les femmes représentaient la majorité des patients (63 %). L'ancienneté médiane de l'asthme était de 30 ans (moyenne de 31,5 ans). La grande majorité des patients (83,2 %) avait au moins une comorbidité lors de la visite de sélection V1. Dans les deux groupes de traitement, l'hypertension était la comorbidité la plus fréquente (28,8 %), puis la rhinite allergique (19,4 %), le reflux gastro-œsophagien (10,7 %) et l'hypersensibilité (10,5 %).

A l'inclusion, 99,8 % des patients étaient sous corticoïdes inhalés, 97,6 % sous bêta-2 agoniste de longue durée d'action, 25,7 % sous antileucotriène et 21,8 % sous xanthine.

Le VEMS pré-bronchodilatateur moyen dans le groupe tiotropium 5 µg était de 1,596 L soit 5,52 % de la valeur théorique et dans le groupe placebo de 1,558 L soit 55,76 % de la valeur théorique.

Le VEMS était < 60 % chez 57,3 % des patients, de 60 à 80 % chez 41,2 % des patients, de 80 à 90 % chez 6 patients et > 90 % chez 1 patient.

La réversibilité était de 14,37 % dans le groupe tiotropium 5 µg et de 16,41 % dans le groupe placebo.

Les patients avaient un asthme mal contrôlé avec un score ACQ⁵ moyen de 2,7 points. Les patients avaient recours en moyenne à 3,04 bouffées par jour de traitement de secours.

Critères de jugement principaux (voir tableau 1) :

Variation du VEMS_{0-3h} par rapport à l'inclusion à S24 :

L'addition du tiotropium 5 µg au traitement habituel comportant une association CSI à des doses modérées à fortes + bêta-2 agoniste de longue durée d'action, a permis d'augmenter le VEMS post-dose à S24 par rapport à l'inclusion de 410 mL dans le groupe tiotropium 5 µg et de 315 mL dans le groupe placebo soit une différence de 86 mL en faveur du tiotropium 5 µg (p = 0,0110).

Variation du VEMS pré-dose par rapport à l'inclusion à S24 :

L'addition du tiotropium 5 µg au traitement habituel comportant une association CSI à des doses modérées à fortes + bêta-2 agoniste de longue durée d'action, a permis d'augmenter le VEMS pré-dose à S24 par rapport à l'inclusion de 144 mL dans le groupe tiotropium 5 µg et de 56 mL dans le groupe placebo soit une différence de 88 mL en faveur du tiotropium 5 µg (p = 0,0110).

Tableau 1 : Résultats des critères principaux d'évaluation VEMS_{au pic} et VEMS_{pré-dose} évalués à 24 semaines dans les populations ITT modifiées des études 205.416 et 205.417

	Etude 205.416		Etude 205.417	
	Placebo (n=211)	Tiotropium 5 µg (n=217)	Placebo (n=218)	Tiotropium 5 µg (n=205)
VEMS_{0-3h}				
Réponse moyenne ajustée [L] (ET)	0,315 (0,026)	0,410 (0,025)	0,248 (0,024)	0,401 (0,025)
Différence moyenne ajustée (Tio – placebo) [L] (ET) IC95%, p	0,086 (0,034) [0,020, 0,152] p=0,0110		0,154 (0,032) [0,091, 0,217] p<0,0001	
VEMS_{pré-dose}				
Réponse moyenne ajustée [L] (ET)	0,056 (0,025)	0,144 (0,024)	0,044 (0,022)	0,155 (0,023)
Différence moyenne ajustée (Tio – placebo) [L] (ET) IC95%, p	0,088 (0,031) [0,027, 0,149] p=0,0050		0,111 (0,030) [0,053, 0,169] p=0,0002	

⁵ Score ACQ (« Asthma Control Questionnaire ») : évalue 5 symptômes, le VEMS et le recours à un traitement de secours, chaque item (7 au total) étant coté de 0 (pas de dégradation) à 6 (dégradation maximale). Le score total est la moyenne des scores, soit un score total allant de 0 (totalement contrôlé) à 6 (sévèrement non contrôlé). Un score > 1 indique un mauvais contrôle de l'asthme. Un score compris entre 0,75 et 1,25 est considéré à la limite d'un bon contrôle. Une variation de 0,5 devrait conduire à la modification du traitement mais la décision doit être prise au cas par cas en fonction du patient.

➤ Etude 205.417

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion :

Un total de 453 patients a été randomisé dont 219 dans le groupe tiotropium 5 µg et 234 dans le groupe placebo.

Le pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude a été de 9,6 % dans le groupe tiotropium 5 µg et de 13,2 % dans le groupe placebo. La raison principale d'arrêt prématuré de l'étude a été dans les deux groupes le refus de continuer à prendre le traitement à l'étude (3,2 % dans le groupe tiotropium 5 µg versus 5,1 % dans le groupe placebo) et la survenue d'un événement indésirable dans le groupe placebo (3,4 % dans le groupe placebo, principalement pour aggravation de l'asthme).

Il a été observé un pourcentage important de déviation majeures au protocole : 29,2 % dans le groupe tiotropium 5 µg et 23,9 % dans le groupe placebo, principalement en lien avec le traitement étudié ou la randomisation (11,0 % et 8,1 %).

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires entre les groupes.

Les patients inclus étaient âgés de 52,5 ans en moyenne, les femmes représentaient la majorité des patients (57,8 %).

L'ancienneté médiane de l'asthme était de 27 ans (moyenne de 29 ans).

La grande majorité des patients avait au moins une comorbidité lors de la visite de sélection V1 (81 %). Dans les deux groupes de traitement, l'hypertension artérielle était la comorbidité la plus fréquente (28,9 %), puis la rhinite allergique (23,2 %) et le reflux gastro-œsophagien (9,9 %).

A l'inclusion, 99,8 % des patients étaient sous corticoïdes inhalés, 98,2 % sous bêta-2 agoniste de longue durée d'action, 18,1 % sous antileucotriène et 16,3 % sous xanthine.

Le VEMS pré-bronchodilatateur moyen à l'inclusion dans le groupe tiotropium 5 µg était de 1,659 L soit 56,38 % de la valeur théorique et dans le groupe placebo de 1,598 L soit 56,20 % de la valeur théorique.

Le VEMS pré-bronchodilatateur était < 60 % chez 57,8 % des patients, de 60 à 80 % chez 40,0 % des patients, de 80 à 90 % chez 10 patients et aucun patient n'avait un VEMS > 90 %.

La réversibilité était de 15,09 % dans le groupe tiotropium 5 µg et de 14,87 % dans le groupe placebo.

Les patients avaient un asthme mal contrôlé avec un score ACQ moyen de 2,6 points. Les patients avaient recours en moyenne à 3,34 bouffées par jour de traitement de secours.

Critères de jugement principaux (voir tableau 1) :

Variation du VEMS_{0-3h} par rapport à l'inclusion à S24 :

L'addition du tiotropium 5 µg au traitement habituel comportant une association CSI à des doses modérées à fortes + bêta-2 agoniste de longue durée d'action, a permis d'augmenter le VEMS_{0-3h} à S24 par rapport à l'inclusion de 401 mL dans le groupe tiotropium 5 µg et de 248 mL dans le groupe placebo soit une différence de 154 mL en faveur du tiotropium 5 µg (p < 0,0001).

Variation du VEMS pré-dose par rapport à l'inclusion à S24 :

L'addition du tiotropium 5 µg au traitement habituel comportant une association CSI à des doses modérées à fortes + bêta-2 agoniste de longue durée d'action, a permis d'augmenter le VEMS pré-dose à S24 par rapport à l'inclusion de 155 mL dans le groupe tiotropium 5 µg et de 44 mL dans le groupe placebo soit une différence de 111 mL en faveur du tiotropium 5 µg (p = 0,0002).

➤ Analyse groupée des études 205.416 et 205.417

Cette analyse a porté sur un total de 912 patients randomisés dont 456 dans le groupe tiotropium 5 µg et 456 dans le groupe placebo.

A l'inclusion, le VEMS pré-bronchodilatateur moyen était, dans le groupe tiotropium, de 1,626 L soit 55,93 % de la valeur théorique et dans le groupe placebo de 1,579 L soit 55,99 % de la valeur théorique.

Critère de jugement principal :

Délai de survenue de la première exacerbation sévère de l'asthme (exacerbation nécessitant une corticothérapie systémique pendant au moins 3 jours) :

Dans le groupe tiotropium 5 µg, 26,9 % des patients ont eu au moins une exacerbation sévère au cours des 48 semaines de traitement, versus 32,8 % des patients du groupe placebo. Moins de 50 % des patients des 2 groupes de traitement ont donc eu au moins une exacerbation sévère. De ce fait, le délai médian de survenue de la première exacerbation sévère n'a pas pu être calculé et que seule une analyse statistique du premier quartile a été réalisée.

Le délai de survenue de la première exacerbation sévère (délai jusqu'à ce qu'au moins 25 % des patients aient eu une première exacerbation sévère) était de 282 jours dans le groupe tiotropium 5 µg et de 226 jours dans le groupe placebo. Le *Hazard Ratio* tiotropium 5 µg versus placebo relatif au délai de survenue de la première exacerbation sévère était de 0,79 soit une réduction du risque de survenue de la première exacerbation sévère de 21 % pour les patients dans le groupe tiotropium. La valeur de p, après ajustement par la méthode de Cui, Hung et Wang afin de tenir compte de l'analyse intermédiaire, était de 0,0343.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études 205.416 et 205.417

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable a été de 73,5% dans le groupe tiotropium et de 80,3% dans le groupe placebo. L'asthme a été l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté (tiotropium 5 µg: 39,9 % ; placebo : 50,9 %), suivi de la diminution du DEP (tiotropium 5 µg : 20,4 % ; placebo : 26,8 %) et de la rhinopharyngite (tiotropium 5 µg : 11,2 % ; placebo : 12,3 %).

Les événements indésirables considérés par l'investigateur comme liés au traitement ont été rapportés chez 5,7 % des patients du groupe tiotropium 5 µg et chez 4,6 % des patients du groupe placebo. L'ensemble de ces événements étaient d'intensité légère ou moyenne.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable grave a été de 8,1 % dans le groupe tiotropium 5 µg et 8,8 % dans le groupe placebo. L'asthme a été l'événement le plus souvent rapporté (tiotropium 5 µg : 3,7 % [17 patients] ; placebo : 4,6 % [21 patients]). Trois patients ont rapporté des événements indésirables graves engageant le pronostic vital sans qu'aucun d'entre eux ne soient liés au traitement. Aucun décès n'est survenu au cours des études.

8.2.2 Issues du RCP

Dans l'asthme, l'effet indésirable le plus fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) observé avec le tiotropium été une sécheresse buccale. Les autres effets indésirables (étourdissement, céphalées, insomnies, palpitation, toux, pharyngite, dysphonie, bronchospasme) ont été peu fréquents. Ce profil de tolérance est similaire à celui observé dans la BPCO.

Dans les mises en gardes spéciales et les précautions d'emploi, il est spécifié notamment que :

- des réactions d'hypersensibilité immédiates peuvent survenir après l'administration du bromure de tiotropium solution pour inhalation ;
- 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.
- SPIRIVA RESPIMAT devra être utilisé avec prudence chez les patients ayant un trouble du rythme cardiaque connu ;

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

08.3 Résumé & discussion

Dans le traitement de l'asthme persistant sévère, le tiotropium 5 μ g, solution pour inhalation (une prise par jour) a été évalué dans deux études de protocoles identiques versus placebo randomisées en double aveugle, de 48 semaines, en traitement additionnel chez des patients mal contrôlés par une association corticoïde inhalé à forte dose + bêta-2 agoniste de longue durée d'action et ayant eu au moins une exacerbation sévère au cours de l'année précédente.

Les résultats ont montré la supériorité du tiotropium par rapport au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux (analyse hiérarchique avec un risque $\alpha = 0,025$) en termes de :

- variation du VEMS_{0-3h} à la semaine 24 par rapport à l'inclusion avec des différences de 86 mL (410 mL versus 315 mL, $p = 0,0110$) et de 154 mL (401 mL versus 248 mL, $p < 0,0001$) ;
- variation du VEMS pré-dose à la semaine 24 par rapport à l'inclusion avec des différences de 88 mL (144 mL versus 56 mL, $p = 0,0050$) et de 111 mL (155 mL versus 44 mL, $p = 0,0002$).

Bien qu'inférieurs au seuil de pertinence clinique habituellement retenu dans l'asthme pour le VEMS (200 mL), ces effets peuvent être considérés comme modestes dans une population de patients atteints d'asthme persistant sévère déjà traités par une association corticoïde inhalé à forte dose + bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Une analyse groupée des deux études (prévue au protocole) avait comme critère principal de jugement le délai de survenue au cours des 48 semaines de traitement de la 1^{ère} exacerbation sévère définie par une exacerbation nécessitant la prise d'un corticoïde systémique pendant 3 jours. Du fait d'un pourcentage inférieur à 50 % de patients ayant eu au moins une exacerbation sévère (26,9 % avec le tiotropium 5 μ g et 32,8 % avec le placebo), il a été calculé le délai jusqu'à ce qu'au moins 25 % des patients aient eu une première exacerbation sévère. Ce délai a été de 282 jours dans le groupe tiotropium 5 μ g et de 226 jours dans le groupe placebo avec un *Hazard Ratio* de 0,79, soit une réduction du risque de survenue de la première exacerbation sévère de 21 % pour les patients dans le groupe tiotropium ($p = 0,0343$).

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution du fait d'un pourcentage important de violations majeures au protocole (25-30 % dans les groupes tiotropium 5 μ g et 23-24 % dans les groupes placebo). On ne dispose pas de donnée en termes d'épargne de consommation de corticoïdes oraux, or l'intérêt du tiotropium serait d'éviter le recours aux corticoïdes oraux en cas d'échec de l'association d'un corticoïde inhalé à forte dose et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. On ne dispose pas non plus de données recevables en termes de qualité de vie et d'exacerbations nécessitant une hospitalisation.

Le profil de tolérance du tiotropium 5 μ g, solution pour inhalation, est similaire à celui observé dans la BPCO. L'effet indésirable le plus fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) observé au cours du développement clinique a été une sécheresse buccale. Du fait de son activité anticholinergique, ce médicament doit être utilisé avec prudence en cas de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie de la prostate, de rétrécissement du col de la vessie et de trouble du rythme. Il sera utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min) que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel.

08.4 Programme d'études

Etudes en cours ou à venir :

Etude évaluant le tiotropium en association avec l'olodatérol (LABA) dans la BPCO.

Développements en cours ou à venir :

Des études dans la population atteinte d'asthme modéré et d'asthme léger ainsi que des études dans la population adolescente et pédiatrique sont actuellement en cours.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'asthme sévère fait appel à l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé ou oral, anticholinergique de longue durée d'action, théophyllines à libération prolongée), et d'une corticothérapie orale en cure courte en cas de réponse insuffisante à ces traitements.

SPIRIVA RESPIMAT est un traitement de seconde intention chez des patients ayant un asthme persistant sévère ayant présenté au moins une exacerbation de l'asthme dans l'année précédente malgré un traitement associant un corticoïde inhalé ($\geq 800 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'asthme persistant sévère mal contrôlé expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations ou au traitement en unité de soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de seconde intention chez des patients ayant un asthme persistant sévère ayant présenté au moins une exacerbation de l'asthme dans l'année précédente malgré un traitement bien conduit associant un corticoïde inhalé ($\geq 800 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques en cas de réponse insuffisante à une association corticoïde inhalé ($\geq 800 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) + bêta-2 agoniste de longue durée d'action, la théophylline et ses dérivés et les corticoïdes par voie orale en cure courte, toutefois, la théophylline et ses dérivés sont difficiles d'emploi car ils ont une marge thérapeutique étroite, des différences pharmacocinétiques inter-patient, de nombreux effets indésirables et de nombreuses interactions médicamenteuses et les corticoïdes par voie orale exposant à des effets systémiques, leur emploi doit être limité.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de sa prévalence élevée estimée en France à près de 9 % chez l'enfant, et 6 % chez l'adulte, des conséquences associées en termes de morbi-mortalité et des recours aux soins qu'elle engendre (hospitalisations, urgences), le fardeau de santé publique représenté par l'asthme est important. En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'asthme est important. La sous-population constituée par les patients pouvant bénéficier de SPIRIVA RESPIMAT dans l'asthme (patients atteints d'asthme persistant sévère mal contrôlé) représente un fardeau faible.

L'amélioration de la prise en charge de l'asthme constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 74 de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique visant à réduire de 20 % la fréquence des crises d'asthme nécessitant une hospitalisation).

Au vu des conclusions sur les données des essais cliniques :

- effets modestes en termes de variation du VEMS_{0-3h} après 24 semaines par rapport à l'inclusion et de variation du VEMS pré-dose par rapport à l'inclusion après 24 semaines ;
- conditions d'étude n'ayant pas permis d'évaluer le critère de jugement principal de l'analyse groupée en termes de délai de la première exacerbation sévère du fait de la survenue peu fréquente d'exacerbations au cours de l'étude ;
- aucune épargne de corticoïdes démontrée ;
- absence de données méthodologiquement recevables en termes de qualité de vie, de recours à l'hospitalisation :

et, compte tenu des alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité.

De plus, la transposabilité des résultats de ces études n'est pas assurée en raison d'un pourcentage important de violations majeures au protocole (25-30 % dans les groupes tiotropium 5 µg et 23-24 % dans les groupes placebo).

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité SPIRIVA RESPIMAT.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPIRIVA RESPIMAT, solution pour inhalation est important dans le traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par l'association d'un corticostéroïde inhalé (≥ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent) à un bêta-2-agoniste de longue durée d'action, et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.

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 le traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par l'association d'un corticostéroïde inhalé (≥ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent) à un bêta-2-agoniste de longue durée d'action, et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 corticostéroïde inhalé (≥ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent) à un bêta-2 agonistes de longue durée d'action, et ayant présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.

010.3 Population cible

La population cible de SPIRIVA RESPIMAT est définie par les patients adultes atteints d'asthme persistant sévère mal contrôlés par une association comportant un corticostéroïde inhalé ($\geq 800 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.

Selon le rapport IRDES⁶, la prévalence de l'asthme actuel en 2006 était de 6,7 % dans la population générale en France métropolitaine. En considérant que la France métropolitaine comptait 49 850 271 adultes (âge ≥ 18 ans) au 1^{er} janvier 2014, le nombre de patients adultes avec un asthme est estimé à 3 340 000 patients asthmatiques adultes.

En l'absence de données épidémiologiques en termes de fréquence des exacerbations, l'estimation de la population cible est basée sur le contrôle de l'asthme pour lequel on dispose des données de l'IRDES. Selon ces données, 3,33 % des patients asthmatiques seraient atteints d'une forme sévère persistante (stade GINA 4-5) totalement non contrôlée, soit environ 111 200 patients et 4,21 % des patients asthmatiques seraient atteints d'une forme sévère persistante (stade GINA 4-5) partiellement non contrôlé, soit environ 141 000 patients. Au total, les patients asthmatiques atteints d'asthme persistant sévère (stade GINA 4-5) non contrôlé (total) représenterait 252 200 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁶ IRDES. L'asthme en France en 2006: prévalence, contrôle et déterminants. Rapport n°549. Janvier 2011. Disponible sur <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>.