



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 FEVRIER 2022

tiotropium bromure
TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg, poudre pour inhalation en gélule

Mise à disposition d'un hybride

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence SPIRIVA18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium).

Cette spécialité est un hybride de la spécialité de référence SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium).

Il a été réalisé une analyse comparative de conception des dispositifs d'administration de TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium) et du dispositif Handihaler de la spécialité SPIRIVA18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium). Il s'agit d'une comparaison des caractéristiques des dispositifs d'inhalation, de leurs dimensions, de leur conformation, ainsi que de leurs modes de manipulation, de fonctionnement et de déclenchement. Elle conclut que les différences mineures de conception ne conduisent pas à des risques supplémentaires liées à l'utilisation du dispositif de TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium).

Une étude a été réalisée, sur des volontaires sains et sur des patients atteints de BPCO, dont l'objectif était d'étudier les caractéristiques d'inhalation à l'aide du dispositif de TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg et de l'inhalateur de SPIRIVA18 µg. Cette étude a montré que les débits inspiratoires maximum ne diffèrent pas significativement entre les dispositifs des 2 spécialités dans les populations de patients concernés.

De plus, deux études pilotes de pharmacocinétique et une étude principale de pharmacocinétique ont été réalisées chez des volontaires sains pour comparer la biodisponibilité de cette spécialité à la spécialité de référence.

Les deux études pilotes de biodisponibilité ont été réalisées pour évaluer un total de trois formulations de produits testés par rapport au produit de référence, Spiriva Handihaler.

Dans la première étude pilote, une des formulations (PF12) était bioéquivalente à la référence en termes d'AUC_{0-t}, alors que la bioéquivalence n'a pas été démontrée, ni exclue, pour les comparaisons C_{max} et AUC_{0-0,5}. Par conséquent, la formulation PF12 a été sélectionnée pour la deuxième étude pilote.

Dans la seconde étude pilote, la formulation PF12 était bioéquivalente à la référence en termes d'AUC_{0-t}, mais la C_{max} était inférieure à celle du produit de référence (rapport Test/Référence d'environ 83 %). Ce résultat de C_{max} diffère de celui de la première étude pilote, dans laquelle l'estimation de la biodisponibilité relative C_{max} était d'environ 132 % (rapport Test/Référence).

Sur la base des résultats des deux études pilotes de biodisponibilité, la formulation PF12 a été sélectionnée pour l'étude pharmacocinétique principale. Cette étude a évalué la formulation PF12 délivrée via le dispositif proposé pour la commercialisation par rapport à SPIRIVA. Les intervalles de confiance à 90 % pour les rapports du tiotropium (Test/Référence) se situaient dans les limites acceptées de 80,00 % à 125,00 % pour les trois paramètres primaires (AUC_{0-t}, AUC₀₋₃₀ et C_{max}). Sur la base des résultats de cette étude, la bioéquivalence de TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium) et SPIRIVA18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium) a été démontrée.

Pour rappel, dans son avis du 2 novembre 2005, la Commission a octroyé à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium) un service médical rendu important dans son indication¹.

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982762/fr/spiriva-respimat-bromure-de-tiotropium-monohydrate
HAS - Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

02 INDICATION

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

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TROTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium) sont les mêmes que ceux identifiés pour la spécialité SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 2 novembre 2005).

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 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.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique :

TROTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la spécialité de référence.

La Commission considère que le service médical rendu par TROTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium) est important dans l'indication de l'AMM.

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 et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65%**

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence déjà inscrite.

04.3 Population cible

L'introduction de TROTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg, poudre pour inhalation en gélule (tiotropium) dans la stratégie thérapeutique de la BPCO n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission.

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 26 novembre 2021 Date d'examen et d'adoption : 16 février 2022
Présentations concernées	<u>TROTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg, poudre pour inhalation en gélule</u> Boite de 30 gélules avec inhalateur (CIP : 34009 302 426 6 7)
Demandeur	BIOGARAN
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 24 novembre 2021 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	R03BB04

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire