

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
17 décembre 2014

### RELVAR ELLIPTA 92/22 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose

B/30 doses (CIP : 34009 276 199 6 0)

Laboratoire GLAXO SMITH KLINE

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DCI                    | Furoate de fluticasone, vilanterol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Code ATC (2014)        | R03AK10 (association corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Motif de l'examen      | <b>Inscription</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Listes concernées      | <b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)<br><b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Indications concernées | <b><u>Indication dans la BPCO :</u></b><br><br>« RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu. »<br><br><b><u>Indication dans l'asthme (voir avis séparé) :</u></b><br><br>« RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta2-agoniste de longue durée d'action est justifiée : chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée à la demande ». |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMR                                   | Modéré                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ASMR                                  | RELVAR ELLIPTA 92/22 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.                                                                                                                                                           |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Traitement de seconde intention dans le traitement symptomatique continu de la BPCO, chez les patients ayant un VEMS &lt; 70 % et ayant des antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu.</p> <p>Aucune donnée spécifique n'est disponible chez les patients ayant une BPCO sévère avec un VEMS &lt; 50 % de la valeur théorique et des antécédents d'exacerbations sévères malgré un traitement bronchodilatateur continu, population cible retenue dans les recommandations pour l'utilisation des associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action en traitement symptomatique continu de seconde intention.</p> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                    |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| AMM (procédure)                                                  | 13/11/2013 (procédure centralisée) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I                            |

|                    |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Classification ATC | 2014<br>R<br>R03<br>R03A<br>R03AK<br><br>R03AK10 | Système respiratoire<br>Médicaments pour les syndromes obstructifs<br>Adrénérgiques pour inhalation<br>Adrénérgiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes<br>Furoate de fluticasone/vilanterol |
|--------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 02 CONTEXTE

RELVAR ELLIPTA 92/22 µg est une nouvelle association fixe inhalée d'un corticoïde (furoate de fluticasone) et un bronchodilatateur de longue durée d'action (vilanterol) ayant obtenu une AMM dans l'asthme persistant chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans et dans le traitement symptomatique continu de la BPCO (voir le libellé des indications ci-dessous).

Cette spécialité est examinée par la Commission de la transparence dans le cadre d'une demande d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités pour ses deux indications. Pour plus de clarté, ces deux indications font l'objet de deux avis séparés.

Il existe un autre dosage de RELVAR ELLIPTA, 184/22 µg, qui a l'AMM uniquement dans l'asthme persistant.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### Asthme

RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta2-agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée "à la demande".

### Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

**RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.**

## 04 POSOLOGIE

---

Dans la BPCO :

« Adultes âgés de 18 ans et plus:

Une inhalation de RELVAR ELLIPTA 92/22 µg une fois par jour. RELVAR ELLIPTA 184/22 µg n'est pas indiqué chez les patients atteints de BPCO. RELVAR ELLIPTA 184/22 µg n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport à RELVAR ELLIPTA 92/22 µg dans la BPCO alors qu'il existe un risque potentiel accru de pneumonie et d'effets indésirables systémiques liés aux corticoïdes (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

Généralement, les patients ressentent une amélioration de leur fonction respiratoire dans les 16 à 17 minutes suivant l'inhalation de RELVAR ELLIPTA. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de BPCO doit comporter une évaluation du stade de sévérité de la BPCO fondée sur les symptômes (toux chronique, dyspnée à l'effort, production d'expectorations purulentes, exacerbations) et l'état fonctionnel respiratoire.

L'arrêt du tabac est la seule mesure susceptible de ralentir le déclin du VEMS. La vaccination antigrippale est préconisée. La réadaptation à l'effort et la kinésithérapie respiratoire contribuent à l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la participation aux activités quotidiennes mais aucun médicament ne prévient l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO, en dehors des exacerbations, se fait par paliers en fonction du stade de sévérité et de la réponse au traitement. Les médicaments utilisés visent à diminuer les symptômes et à réduire la fréquence et la gravité des exacerbations.

Selon la SPLF (2009)<sup>1</sup>, en cas de bronchite chronique simple, aucun médicament n'est nécessaire.

Chez les patients ayant une BPCO légère (stade I) qui ne sont pas quotidiennement gênés par une dyspnée, l'utilisation à la demande de bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action est généralement suffisante.

Chez les patients ayant une BPCO modéré (stade II) à très sévère (stade IV) dont la dyspnée gêne les activités quotidiennes, l'utilisation d'un traitement symptomatique continu par bronchodilatateur de longue durée d'action (LA), bêta-2 agonistes ou anticholinergiques, doit être proposée. Trois bêta-2 agonistes LA (formotérol, salmétérol, indacatérol) et deux anticholinergiques LA (tiotropium et glycopyrronium) ont une AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO. Leur efficacité n'est pas différente. Par ailleurs, l'aclidinium, autre anticholinergique LA a également une AMM dans cette indication mais la Commission de la transparence a estimé que sa place dans la stratégie thérapeutique ne pouvait être définie (absence de comparaison à un autre bronchodilatateur LA). Chez les patients de stade II au stade IV qui reçoivent un traitement symptomatique continu par bronchodilatateur LA, le traitement est complété en cas d'accès dyspnéique par un bronchodilatateur de courte durée d'action à la demande.

---

<sup>1</sup> Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48

En cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur LA, l'association d'un bêta-2 agoniste LA et d'un anticholinergique LA peut apporter un bénéfice supplémentaire, après vérification du bon usage du système d'inhalation.

Dans les recommandations GOLD (2011<sup>3</sup>), l'association d'un bêta-2 agoniste LA à un anticholinergique LA est un traitement de seconde ligne à tous les stades de la maladie (stades I à IV), la première ligne de traitement de chaque stade tenant compte à la fois du niveau de risque d'exacerbation et de l'importance des symptômes (voir le détail dans les recommandations).

Les corticoïdes inhalés ne sont recommandés (SPLF 2009<sup>2</sup> et GOLD 2011<sup>2</sup>) que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients avec un VEMS < 50 %<sup>3</sup> de la valeur théorique et des exacerbations répétées soit aux stades sévère (stade III) à très sévère (stade IV). En France, seuls des corticoïdes inhalés en association fixe avec un bêta-2 agoniste LA ont une AMM dans cette indication. Ces associations fixes n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité (toutes causes confondues) et augmentent le risque d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies.

Le traitement inhalé par bronchodilatateur LA seul ou associé à un corticoïde inhalé ne doit être poursuivi que si un bénéfice sur les symptômes est observé.

Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

La théophylline per os à action prolongée, dont l'utilisation est limitée par l'étroitesse de sa marge thérapeutique, n'est proposée que si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée.

---

<sup>2</sup> Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease :  
[http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf).

<sup>3</sup> Indication pour un VEMS < 60 % de la valeur théorique pour l'association salmétérol/fluticasone (cf AMM)

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Il s'agit des autres associations fixes corticoïde/bronchodilatateur de longue durée d'action ayant l'AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO sévère chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.

| DCI                                   | NOM<br>Laboratoire                                                                                       | Indication dans la BPCO                                                                                                                                                                                                                                                                                    | SMR<br>(date du<br>dernier<br>avis) | Prise en<br>charge<br>Oui/non |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Propionate de fluticasone, salmétérol | <b>SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose</b> , poudre pour inhalation<br><br>Glaxo Smith Kline                  | Traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu. | Modéré<br>(RI : 18/07/2012)         | oui                           |
| Budésonide, formotérol                | <b>SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose</b> , poudre pour inhalation<br><br>Astra Zeneca | Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50% de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.                                           | Modéré<br>(RI : 18/07/2012)         | oui                           |
| Béclométasone / Formoterol            | <b>INNOVAIR/ FORMODUAL</b><br>Solution pour inhalation<br><br>Chiesi                                     | Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la normale prédite) et des antécédents d'exacerbations répétées, et qui présentent des symptômes significatifs malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.                                    | En cours d'évaluation par la CT     |                               |

### 06.2 Autres technologies de santé

Néant.

#### ► Conclusion

Tous les comparateurs cités sont cliniquement pertinents mais dans la mesure où RELVAR ELLIPTA s'adresse à des patients ayant un VEMS inférieur à 70 % de la valeur théorique, SERETIDE DISKUS est le comparateur le plus pertinent.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays        | PRISE EN CHARGE            |                                                           |
|-------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------|
|             | OUI/NON<br>Si non pourquoi | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte             |
| Japon       | Oui                        | Asthme uniquement, tel que visé par l'AMM                 |
| Royaume-Uni |                            | -                                                         |
| Allemagne   |                            | -                                                         |
| Norvège     |                            | -                                                         |
| Danemark    |                            | -                                                         |
| Suisse      |                            | -                                                         |
| Bulgarie    |                            | -                                                         |
| Finlande    |                            | -                                                         |
| Australie   |                            | -                                                         |
| Irlande     |                            | -                                                         |
| Luxembourg  |                            | -                                                         |
| Belgique    |                            | RELVAR 92/22 µg, soumission prochaine du dosage 184/22 µg |
| Pays-Bas    |                            | -                                                         |
| Espagne     | En cours                   | -                                                         |
| Italie      |                            | -                                                         |

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni :

- 4 études pivots de phase III versus les composants de l'association avec ou sans bras placebo dont :
  - 2 études de 52 semaines (HZC102871 et HZC102970) de protocole similaire ayant comparé l'association fixe furoate de fluticasone/vilanterol (FF/VI) au vilanterol (VI) ;
  - 2 études de 24 semaines (HZC112206 et HZC112207) de protocole similaire ayant comparé l'association fixe FF/VI au VI et au placebo [les deux études comportaient aussi un bras furoate de fluticasone (FF)] ;
- une étude complémentaire de phase III de 12 semaines versus l'association fixe propionate de fluticasone/salmétérol (SERETIDE DISKUS 500/50 µg) ;
- une comparaison mixte (« Mixed-Treatment Comparison ») versus les autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action (CSI/LABA).

### 8.1.1 Etudes versus vilanterol

| HZC102970 et HZC102871 (52 semaines)<br>Versus vilanterol |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Objectif principal de l'étude</b>                      | Evaluer l'efficacité et la tolérance de FF/VI vs VI sur le taux annuel d'exacerbations modérées/sévères chez des sujets adultes ≥40 ans atteints de BPCO et ayant des antécédents d'exacerbations.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Méthode</b>                                            | Etudes de phase III randomisées en double aveugle versus comparateur actif                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Critères d'inclusion</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ âge ≥40 ans</li> <li>▪ BPCO caractérisée par un VEMS post-salbutamol ≤ 70% des valeurs théoriques et un rapport VEMS/CVF post-salbutamol ≤ 0,70</li> <li>▪ ≥1 exacerbation de BPCO ayant nécessité des antibiotiques et/ou des corticoïdes systémiques/oraux ou une hospitalisation dans les 12 derniers mois</li> <li>▪ antécédents de tabagisme ≥10 paquets-années</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Groupes de traitement</b>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VI 22 µg 1 fois/j</li> <li>▪ FF/VI 46/22 µg 1 fois/j</li> <li>▪ FF/VI 92/22 µg 1 fois/j</li> <li>▪ FF/VI 184/22 µg 1 fois/j</li> </ul> <p>Les résultats des groupes FF 46/22 µg et FF/VI 184/22 µg ne sont pas présentés dans la mesure où ces dosages n'ont pas l'AMM dans la BPCO.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Déroulement de l'étude</b>                             | Traitement des patients sur 52 semaines précédées de 4 semaines de sélection. Pendant la période de sélection, les patients ont reçu propionate de fluticasone/salmétérol (FP/S) 250/50 µg 2/fois par jour et un bêta-2 agoniste de courte durée d'action à la demande.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Traitements associés</b>                               | Spray de salbutamol à la demande.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Critère de jugement principal</b>                      | 1. Fréquence annuelle des exacerbations modérées et sévères <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Critères de jugement secondaires</b>                   | 2. Délai de survenue de la 1 <sup>ère</sup> exacerbation<br>3. Fréquence annuelle des exacerbations nécessitant un corticoïde oral/systémique<br>4. Variation du VEMS résiduel à la semaine 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>             | Le calcul de l'effectif est basé sur le critère principal et la comparaison de chaque bras FF/VI avec le VI seul. Un effectif de 390 patients randomisés par groupe a été estimé nécessaire pour démontrer une réduction de 25 % des exacerbations modérées à sévères par rapport au groupe VI avec une puissance d'étude de 90 %, un risque α de 5 %.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Analyse statistique</b>                                | <p>Afin de prendre en compte la multiplicité des comparaisons, une procédure hiérarchique prédéfinie a été utilisée. Ainsi, l'inférence pour la comparaison FF/VI 92/22 µg <i>versus</i> VI 22 µg ne pouvait être effectuée que si la comparaison FF/VI 184/22 µg <i>vs</i> VI 22 µg pour le critère principal était significative au seuil de 5%. De même, l'inférence pour la comparaison FF/VI 46/22 µg <i>versus</i> VI 22 µg ne pouvait être effectuée que si la comparaison FF/VI 92/22 µg <i>vs</i> VI 22 µg était significative au seuil de 5%. Pour une dose de FF/VI donnée, les critères secondaires étaient évalués en fonction des résultats pour les critères principaux. De même chaque « autres » critères d'efficacité a été évalué en fonction des résultats pour les critères secondaires.</p> <p>Les critères secondaires ont été testés dans l'ordre suivant : le délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation modérée ou sévère, le taux annuel d'exacerbation nécessitant des corticostéroïdes oraux / systémiques et le VEMS résiduel à la semaine 52.</p> <p>Analyses sur la population en intention de traiter (ITT) définie par les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.</p> |

<sup>4</sup> Exacerbation modérée : aggravation des symptômes de BPCO nécessitant le recours à un corticoïde oral et/ou un antibiotique  
 Exacerbation sévère : aggravation des symptômes de BPCO nécessitant une hospitalisation



## **Résultats :**

### **➤ Etude HZC102970**

Un total de 1633 patients a été randomisé dont 409 dans le groupe VI, 412 dans le groupe FF/VI 46/22 µg, 403 dans le groupe FF/VI 92/22 µg et 409 dans le groupe FF/VI 184/22 µg.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 27 %, principalement pour événement indésirable (7 %), retrait de consentement (6 %) et manque d'efficacité (5 % dans l'ensemble des groupes et 9 % pour le groupe VI uniquement).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 63,7 ans, majoritairement des hommes (55 %), fumeurs (46 %) ou anciens fumeurs (54 %) avec une consommation moyenne de 44,9 paquets-années.

L'ancienneté de la BPCO était de 1 à 9 ans dans 65 % des cas et d'au moins 10 ans dans 28 % des cas.

Le VEMS post-bronchodilatateur moyen à l'inclusion était de 45,7 % de la valeur théorique avec une réversibilité moyenne après administration d'un bronchodilatateur de 14,5 %.

### **Fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères :**

Une différence significative a été observée en faveur de l'association FF/VI, quelle que soit la dose étudiée, par rapport au VI seul sur la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères.

Pour la dose FF/VI 92/22 µg, retenue par l'AMM, la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères a été de 0,90 versus 1,14 dans le groupe VI avec un ratio de 0,79, IC<sub>95%</sub> = [0,64 ; 0,97], p = 0,024, soit une réduction de 21 %.

### **Délai jusqu'à la première exacerbation modérée à sévère :**

Le délai jusqu'à la première exacerbation modérée à sévère a été réduit dans le groupe FF/VI 92/22 µg par rapport au VI seul avec un HR de 0,80, IC<sub>95%</sub> = [0,66 ; 0,99], p = 0,036.

Une différence significative en faveur de l'association FF/VI a été observée pour la dose 184/22 µg mais pas pour la dose 46/2 µg (doses non retenues par l'AMM).

Par conséquent, selon la procédure d'analyse hiérarchique des différents critères de jugement, les résultats sur les autres critères ne seront pas présentés.

### **➤ Etude HZC102871**

Un total de 1622 patients a été randomisé dont 409 dans le groupe VI, 408 dans le groupe FF/VI 46/22 µg, 403 dans le groupe FF/VI 92/22 µg et 402 dans le groupe FF/VI 184/22 µg.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 25 %, principalement pour événement indésirable (7 %), retrait de consentement (6 %) et manque d'efficacité (4 %).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 63,6 ans, étaient majoritairement des hommes (59 %), fumeurs (42 %) ou anciens fumeurs (58 %) avec une consommation moyenne de 47,5 paquets-années.

L'ancienneté de la BPCO était de 1 à 9 ans dans 68 % des cas et d'au moins 10 ans dans 27 % des cas.

Le VEMS post-bronchodilatateur moyen à l'inclusion était de 45,2 % de la valeur théorique avec une réversibilité moyenne après administration d'un bronchodilatateur de 14,6 %.

### **Fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères :**

Sur les trois dosages étudiés, seul le dosage FF/VI 92/22 µg (dosage retenu par l'AMM dans la BPCO) a été supérieur au VI seul en terme de fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères : 0,70 versus 1,05, ratio = 0,66 avec un IC<sub>95%</sub> = [0,54 ; 0,81], p<0,001, soit une réduction de 34 %.

Par conséquent, conformément à la procédure d'analyse des critères de jugement, les résultats sur les autres critères de jugement ne seront pas présentés.

| HZA112206 et HZA112207 (24 semaines)<br>Versus vilanterol et placebo |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Objectif principal de l'étude</b>                                 | Evaluer l'efficacité et la tolérance de FF/VI, VI, FF et placebo chez des patients adultes ( $\geq 40$ ans) atteints de BPCO.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Méthode</b>                                                       | Etudes de phase III randomisées en double aveugle versus comparateur actif et placebo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Critères d'inclusion</b>                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ âge <math>\geq 40</math> ans</li> <li>■ BPCO caractérisée par un VEMS post-salbutamol <math>\leq 70</math> % des valeurs théoriques et un rapport VEMS/CVF post-salbutamol <math>\leq 0,70</math></li> <li>■ score de dyspnée <math>\geq 2</math> sur l'échelle mMRC<sup>5</sup></li> <li>■ antécédents de tabagisme <math>\geq 10</math> paquets-années</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Groupes de traitement</b>                                         | <div> <b>Etude HZA112206</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ FF/VI 92/22 <math>\mu\text{g}</math> 1 fois/j</li> <li>■ FF/VI 46/22 <math>\mu\text{g}</math> 1 fois/j</li> <li>■ FF 92 <math>\mu\text{g}</math> 1 fois/j</li> <li>■ VI 22 <math>\mu\text{g}</math> 1 fois/j</li> <li>■ Placebo</li> </ul> </div> <div> <b>Etude HZA112207</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ FF/VI 184/22 <math>\mu\text{g}</math> 1 fois/j</li> <li>■ FF/VI 92/22 <math>\mu\text{g}</math> 1 fois/j</li> <li>■ FF 92 <math>\mu\text{g}</math> 1 fois/j</li> <li>■ FF 184 <math>\mu\text{g}</math> 1 fois/jour</li> <li>■ VI 22 <math>\mu\text{g}</math> 1 fois/j</li> <li>■ Placebo</li> </ul> </div>                                                                                                                         |
|                                                                      | Les résultats des groupes FF 46/22 $\mu\text{g}$ et 184/22 $\mu\text{g}$ ne sont pas présentés dans la mesure où ces dosages n'ont pas été retenus par l'AMM. De même, les résultats du groupe FF ne seront pas présentés, dans la mesure où les corticoïdes inhalés n'ont pas l'AMM en monothérapie dans le traitement de la BPCO.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Déroulement de l'étude</b>                                        | Traitement des patients sur 24 semaines précédées de 2 semaines de sélection.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Traitements associés</b>                                          | <p>Spray d'albutérol/salbutamol à la demande.</p> <p>Ipratropium autorisé à dose stable depuis la visite de sélection jusqu'à la fin de l'étude. (arrêt 4 heures avant et pendant chaque visite clinique).</p> <p>Mucolytiques à dose constante.</p> <p>Oxygène pour une utilisation intermittente ou à la demande <math>\leq 12</math> heures par jour.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Critères de jugement principaux</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Variation du VEMS moyen pondéré sur 4 heures (VEMS<sub>0-4h</sub> pondéré) après la prise du traitement à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.</li> <li>■ Variation du VEMS résiduel à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>                        | <p>Le calcul de l'effectif est basé sur les deux co-critères de jugement principaux. Un effectif de 146 patients randomisés par groupe a été estimé nécessaire pour démontrer une différence de 80 mL entre les groupes FF/VI et VI à 24 semaines avec une puissance d'étude de 90 %, un risque <math>\alpha</math> de 5 %.</p> <p>Il a été également estimé qu'un effectif de 146 patients randomisés par groupe permettrait de mettre en évidence une différence de 100 mL entre les groupes FF/VI ou VI et placebo pour les deux co-critères de jugement principaux d'une part, et entre les groupes FF/VI et FF pour la variation du VEMS<sub>0-4h</sub> pondéré d'autre part, avec une puissance d'étude de 98 %. Pour tenir compte des perdus de vue, un effectif de 200 patients par groupe a été estimé nécessaire.</p> |
| <b>Analyse statistique</b>                                           | <p>La multiplicité des tests et la gestion de l'inflation du risque <math>\alpha</math> n'ont pas été prises en compte.</p> <p>Les analyses ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) définie par les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

<sup>5</sup> Echelle de dyspnée du Modified Medical Research Council :

Grade 1 : patient avec dyspnée lors d'un exercice intense

Grade 2 : dyspnée lors d'une marche rapide sur terrain plat ou en montant une pente légère

Grade 3 : marche plus lentement que les personnes de son âge sur terrain plat, ou doit s'arrêter pour respirer lorsqu'il marche à son propre rythme sur terrain plat

Grade 4 : doit s'arrêter pour respirer après une marche d'environ 90 mètres

Grade 5 : trop essoufflé(e) pour quitter la maison, ou dyspnée lors de l'habillement.

## Résultats :

### ➤ Etude HZC112206

Un total de 1030 patients a été randomisé dont 206 dans le groupe FF/VI 92/22 µg, 206 dans le groupe F/VI 46/22 µg, 206 dans le groupe FF et 205 dans le groupe VI et 207 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 30 %, principalement pour événement indésirable (9 %), manque d'efficacité (7 %) et retrait de consentement (4 %).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 62,7 ans, étaient majoritairement des hommes (67 %), fumeurs (54 %) ou anciens fumeurs (46 %) avec une consommation moyenne de 46,0 paquets-années.

L'ancienneté de la BPCO était de 1 à 9 ans dans 69 % des cas et d'au moins 10 ans dans 23 % des cas.

Le VEMS post-bronchodilatateur moyen à l'inclusion était de 42,6 % de la valeur théorique avec une réversibilité moyenne après administration d'un bronchodilatateur de 15,9 %.

Etant donné la multiplicité des groupes de traitement et des tests sans gestion de l'inflation du risque  $\alpha$ , les résultats de cette étude ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

#### Variation du VEMS<sub>0-4h</sub> pondéré à la semaine 24 par rapport à l'inclusion :

La variation du VEMS<sub>0-4h</sub> pondéré à la semaine 24 a été plus importante dans le groupe FF/VI 92/22 µg que dans les groupes VI (différence de 71 mL,  $p = 0,006$ ) et placebo (différence de 173 mL,  $p < 0,001$ ) (voir tableau 1), toutefois, seule la différence versus placebo est cliniquement pertinente ( $\geq 100$  mL).

#### Variation du VEMS résiduel à la semaine 24 par rapport à l'inclusion :

La variation du VEMS résiduel à la semaine 24 a été plus importante dans le groupe FF/VI 92/22 µg que dans le groupe placebo avec une différence de 115 mL ( $p < 0,001$ ) cliniquement pertinente. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes FF/VI 92/22 µg et VI (voir tableau 1).

**Tableau 1** : variation du VEMS<sub>0-4h</sub> pondéré et du VEMS résiduel à la semaine 24 (étude HZC112206)

|                                                                                                                     | FF/VI<br>92/22 µg | VI<br>22 µg    | Placebo        | FF/VI 92/22 µg<br>versus VI 22 µg | FF/VI 92/22 µg<br>versus Placebo |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|----------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Variation du VEMS<br>moyen pondéré sur 4h<br>après la prise du<br>traitement à la semaine<br>24 MMC en Litres, (ET) | 0,200 (0,0179)    | 0,129 (0,0182) | 0,026 (0,0184) | 0,071<br>$p=0,006$                | 0,173<br>$p<0,001$               |
| Variation du VEMS<br>résiduel à la semaine<br>24 par rapport à<br>l'inclusion<br>MMC en Litres (ET)                 | 0,151 (0,0194)    | 0,103 (0,0196) | 0,037 (0,0199) | 0,048<br>$p=0,082$                | 0,115<br>$p<0,001$               |

### ➤ Etude HZC112207

Un total de 1224 patients a été randomisé dont 204 dans le groupe FF/VI 92/22 µg, 205 dans le groupe FF/VI 184/22 µg, 204 dans le groupe FF 92 µg, 203 dans le groupe FF 184 µg, 203 dans le groupe VI et 205 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 25 %, principalement pour événement indésirable (8-9 %), manque d'efficacité (2-5 %) et atteinte des critères d'arrêt du traitement (3-7 %).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 61,6 ans, étaient majoritairement des hommes (72 %), fumeurs (54 %) ou anciens fumeurs (46 %) avec une consommation moyenne de 42,5 paquets-années.

L'ancienneté de la BPCO était de 1 à 9 ans dans 68 % des cas et d'au moins 10 ans dans 22 % des cas.

Les VEMS post-bronchodilatateur moyens à l'inclusion étaient de 43,6 et 47,9 % de la valeur théorique respectivement avec une réversibilité moyenne après administration d'un bronchodilatateur de 12,0 %.

Etant donné la multiplicité des groupes de traitement et des tests sans gestion de l'inflation du risque  $\alpha$ , les résultats de cette étude ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

#### Variation du VEMS<sub>0-4h</sub> pondéré à la semaine 24 par rapport à l'inclusion :

La variation du VEMS<sub>0-4h</sub> pondéré à la semaine 24 par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe FF/VI 92/22 µg que dans le groupe placebo avec une différence de 214 mL ( $p < 0,001$ ) cliniquement pertinente (voir tableau 2). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes FF/VI 92/22 et VI.

#### Variation du VEMS résiduel à la semaine 24 par rapport à l'inclusion :

La variation du VEMS résiduel à la semaine 24 par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe FF/VI 92/22 µg que dans le groupe placebo avec une différence de 144 mL ( $p < 0,001$ ) cliniquement pertinente.

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes FF/VI 92/22 µg et VI (voir tableau 2).

**Tableau 2 :** variation du VEMS<sub>0-4h</sub> pondéré et du VEMS résiduel à la semaine 24 (étude HZC112207)

|                                                                                                         | FF/VI<br>92/22 µg | VI 22 µg       | Placebo         | FF/VI 92/22 µg<br>versus VI 22 µg | FF/VI 92/22 µg<br>versus Placebo |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Variation du VEMS moyen pondéré sur 4h après la prise du traitement à la semaine 24 MMC en Litres, (ET) | 0,202 (0,0190)    | 0,173 (0,0184) | -0,012 (0,0189) | 0,029<br>$p=0,274$                | 0,214<br>$p<0,001$               |
| Variation du VEMS résiduel à la semaine 24 par rapport à l'inclusion MMC en Litres (ET)                 | 0,148 (0,0191)    | 0,103 (0,0185) | 0,004 (0,0189)  | 0,045<br>$p=0,093$                | 0,144<br>$p<0,001$               |

## 8.1.2 Etudes complémentaires versus l'association fixe propionate de fluticasone / salmétérol

### ➤ Etude clinique

| HZC113107 (12 semaines)<br>Versus l'association fixe propionate de fluticasone/salmétérol (FP/S) 500/50 µg |                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objectif principal de l'étude                                                                              | Démontrer la supériorité de l'efficacité de FF/VI 92/22 µg 1 fois/j versus FP/S 500/50 µg 2 fois/j sur la fonction respiratoire chez des sujets adultes $\geq 40$ ans atteints de BPCO modérée à sévère. |
| Méthode                                                                                                    | Etude de phase III randomisée en double aveugle versus comparateur actif.<br>Stratification de la randomisation sur le degré de réversibilité du VEMS suivant l'administration de salbutamol.            |

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critères d'inclusion</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ âge <math>\geq 40</math> ans</li> <li>▪ BPCO caractérisée par un VEMS post-salbutamol <math>\leq 70\%</math> des valeurs théoriques et un rapport VEMS/CVF post-salbutamol <math>\leq 0,70</math></li> <li>▪ antécédents de tabagisme <math>\geq 10</math> paquets-années</li> <li>▪ <math>\geq 1</math> exacerbation de BPCO ayant nécessité des antibiotiques ou des corticoïdes oraux ou une hospitalisation dans les 3 ans précédant l'étude.</li> </ul> |
| <b>Groupes de traitement</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>FF/VI 92/22 <math>\mu\text{g}</math> 1 fois/j</b></li> <li>▪ <b>FP/S 500/50 <math>\mu\text{g}</math> 2 fois/j</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Déroulement de l'étude</b>                 | Traitement des patients pendant 12 semaines précédées de 2 semaines de sélection.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Traitements associés</b>                   | Spray d'albutérol/salbutamol à la demande.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Critère de jugement principal</b>          | Variation du VEMS moyen pondéré sur 24 heures (VEMS <sub>0-24h</sub> pondéré) à la fin de la période de traitement de 12 semaines par rapport à l'inclusion.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b> | <p>Le calcul de l'effectif est basé sur le critère de jugement principal. Un effectif de 212 patients randomisés par groupe a été estimé nécessaire pour démontrer une différence de 60 mL sur la variation du VEMS<sub>0-24h</sub> pondéré avec une puissance d'étude de 90 % et un risque <math>\alpha</math> de 5 %.</p> <p>Pour tenir compte des perdus de vue (15 %), il a été prévu d'inclure 250 patients par groupe.</p>                                                                      |
| <b>Analyse statistique</b>                    | Analyses sur la population en intention de traiter (ITT) définie par les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## Résultats :

Un total de 528 patients a été randomisé dont 266 dans le groupe FF/VI 92/22  $\mu\text{g}$  et 262 dans le groupe FP/S 500/50  $\mu\text{g}$ .

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 7 %, principalement pour déviation au protocole (3 %) et événement indésirable (2 %).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes, exceptés pour les pourcentages de fumeurs et d'anciens fumeurs.

Les patients étaient âgés en moyenne de 62,9 ans, majoritairement des hommes (82 %).

Le pourcentage de fumeurs était de 47 % dans le groupe FF/VI 92/22  $\mu\text{g}$  et de 37 % dans le groupe FP/S 500/50  $\mu\text{g}$  (2x/j). La consommation moyenne de cigarettes était de 43,1 paquets-années. Les anciens fumeurs représentaient 53 % des patients du groupe FF/VI 92/22  $\mu\text{g}$  et 63 % des patients du groupe FP/S 500/50  $\mu\text{g}$  (2x/j).

L'ancienneté de la BPCO était de 1 à 9 ans dans 66 % des cas et d'au moins 10 ans dans 31 % des cas.

Le VEMS pré-bronchodilatateur moyen en pourcentage de la valeur théorique à l'inclusion était de 43 % dans les groupes FF/VI 92/22  $\mu\text{g}$  et FP/S 500/50  $\mu\text{g}$  (2x/j). La réversibilité moyenne du VEMS après administration d'un bronchodilatateur mesurée à la visite de sélection était de 11,73 % dans le groupe FF/VI 92,22  $\mu\text{g}$  et de 11,90 % dans le groupe FP/S 500/50  $\mu\text{g}$  (2x/j).

Quatre-vingt-neuf pour cent des patients ont eu au moins une exacerbation traitée par corticoïde ou antibiotiques au cours des 3 années précédentes et 26 % des patients ont eu au moins une exacerbation ayant nécessité une hospitalisation au cours des 3 années précédentes.

### Variation du VEMS<sub>0-24h</sub> moyen pondéré à la semaine 12 par rapport à l'inclusion :

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes FF/VI 92/22  $\mu\text{g}$  et FP/S 500/50  $\mu\text{g}$  (2x/j) sur la variation du VEMS<sub>0-24h</sub> moyen pondéré à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) : +130 mL versus +108 mL, soit une différence de +22 mL (IC<sub>95%</sub> = [-0,018 ; 0,063], NS).

### ➤ Comparaison indirecte

L'objectif principal de cette comparaison indirecte (« Mixed Treatment Comparison ») était d'évaluer l'efficacité relative de l'association fixe FF/VI 92/22 µg par rapport aux associations fixes CSI/LABA ayant une AMM en Europe dans le traitement de la BPCO sur la fonction respiratoire évaluée par la variation du VEMS moyen par rapport à l'inclusion.

La comparaison indirecte a été réalisée selon les principes du guide HAS (2009) en utilisant comme méthode statistique la méta-analyse bayésienne en réseau avec prise en compte de l'hétérogénéité entre les études par le recours à un modèle à effets aléatoires.

Les principaux critères de sélection des études pour leur prise en compte ont été :

- population : patients ayant des antécédents documentés d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.
- durée minimale de l'étude : 8 semaines.

Le critère de jugement principal était la variation du VEMS moyen par rapport à l'inclusion.

Cette analyse a conclu à une probabilité > 99 % de non-infériorité de l'association fixe FF/VI 92/22 µg par rapport aux associations fixes FP/S 500/50 µg (SERETIDE DISKUS 500/50 µg) et BUB/FORM 400/12 µg (budésonide/formotérol 400/12 µg : SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg) en termes de variation du VEMS par rapport à l'inclusion.

Toutefois, ces résultats ne peuvent être retenus dans la mesure où ce critère de jugement est mal défini puisqu'il n'indique pas s'il s'agit du VEMS pré-dose (VEMS résiduel) ou post-dose, ou encore du VEMS pondéré mesuré sur 4 ou 24 h et, ce qui peut influencer de façon importante les effets observés. Par ailleurs, les populations incluses dans les études étaient hétérogènes, notamment en termes de sévérité de la BPCO (VEMS < 50 % de la valeur théorique, 50% < VEMS < 70 % ou VEMS > 70 %).

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours du développement clinique de l'association fixe FF/VI ont été une céphalée et une rhinopharyngite ( $\geq 1/10$ ).

Les autres effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) ont été : pneumonie, infection respiratoire haute, bronchite, grippe, candidose buccale et pharyngée, douleur pharyngée, sinusite, pharyngite, rhinite, toux, dysphonie, arthralgie, douleur dorsale, fracture et fièvre.

Le profil de tolérance est similaire chez les patients atteints de BPCO et chez les patients asthmatiques à l'exception des pneumonies et des fractures qui ont été plus fréquentes chez les patients atteints de BPCO.

#### Pneumonies :

Dans une analyse groupée de deux études menées sur 1 an chez des patients atteints de BPCO ayant eu un épisode d'exacerbation de BPCO l'année précédente (n=3255), le nombre de pneumonies était de 97,9/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 184/22 µg, de 85,7/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 92/22 µg et de 42,3/1000 patient-années dans le groupe VI 22 µg. Pour les pneumonies sévères, le nombre d'événements correspondant dans chacun des groupes était respectivement de 33,6/1000 patient-années, 35,5/1000 patient-années et 7,6/1000 patient-années alors que pour les pneumonies graves il était de 35,1/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 184/22, de 42,9/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 92/22 µg, et de 12,1/1000 patient-années dans le groupe VI 22 µg.

Enfin, les cas mortels de pneumonie ajustés à l'exposition étaient de 8,8 dans le groupe FF/VI 184/22 µg contre 1,5 dans le groupe FF/VI 92/22 µg et 0 dans le groupe VI 22.

Dans une analyse groupée de 11 études menées dans l'asthme (7 034 patients), l'incidence des pneumonies était de 18,4/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 184/22 µg contre 9,6/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 92/22 µg et 8,0/1000 patient-années dans le groupe placebo.

### Fractures :

Dans deux études de 12 mois menées sur un total de 3 255 patients atteints de BPCO, l'incidence des fractures osseuses était faible au global dans tous les groupes de traitement, avec une incidence plus élevée dans tous les groupes FF/VI (2 %) par rapport aux groupes VI 22 microgrammes (<1 %). Bien qu'il y ait plus de fractures dans les groupes FF/VI comparativement au groupe VI 22 µg, les fractures typiques de l'utilisation de corticoïdes (fracture vertébrale thoraco-lombaire, fracture de la hanche et du cotyle) sont survenues chez <1 % des patients dans les bras de traitement FF/VI et VI.

Dans une analyse groupée de 11 études dans l'asthme (7 034 patients), l'incidence des fractures était < 1%, et le plus souvent associé à un traumatisme.

## **8.2.2 Données issues des études cliniques**

### **Etude versus l'association FP/S 500/50 µg (SERETIDE DISKUS) : HZC113107**

Après 12 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de 27 % dans le groupe FF/VI 92/22 µg (1 fois/jour) et de 26 % dans le groupe FP/S 500/50 µg (2 fois/jour).

Il s'agissait principalement de céphalées 8 % versus 7 %) et de rhinopharyngites (3 % versus 5 %).

Aucun des 4 cas de pneumonie observés chez 3 patients (1 cas dans le groupe FF/VI 92/22 µg et 3 cas dans le groupe FP/S 500/50 µg) n'a été relié au traitement.

Des exacerbations de BPCO ont été observées chez 2 % des patients du groupe FF/VI 92/22 µg et chez 3 % des patients du groupe FP/S 500/50 µg.

Les événements indésirables ont été liés au traitement dans 2 % des cas dans le groupe FF/VI 92/22 µg et 3 % des cas dans le groupe FP/S 500/50 µg, principalement une candidose orale ou oro-pharyngée (2/266 dans le groupe FF/VI 92/22 µg et 6/262 dans le groupe FP/S 500/50 µg).

## **08.3 Résumé & discussion**

L'évaluation de l'efficacité de l'association fixe furoate de fluticasone/vilanterol (FF/VI) 92/22 µg 1 fois/jour dans la BPCO repose sur 4 études de phase III randomisées en double aveugle dont 2 études de 52 semaines (HCZ102970 et HCZ102871) de protocoles similaires versus vilanterol (VI) 22 µg 1 fois/jour seul et 2 études de 24 semaines (HCZ112206 et 07) de protocoles similaires versus VI et placebo chez des patients fumeurs ou anciens fumeurs ayant une BPCO modérée à sévère (VEMS ≤ 70 %). Ces études comportaient chacune un ou deux bras supplémentaires pour évaluer l'efficacité de deux autres dosages de l'association FF/VI qui n'ont pas été retenus par l'AMM.

Les deux études de 52 semaines ont inclus environ 400 patients par groupe. Les patients inclus devaient avoir des antécédents d'exacerbation. Dans les deux études, la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères (critère de jugement principal) a été plus faible dans le groupe FF/VI 92/22 µg que dans le groupe VI 22 µg, mettant en évidence des réductions de 21 % (0,90 versus 1,14, ratio = 0,79, IC<sub>95%</sub> = [0,64 ; 0,97], p = 0,024) et 34 % (0,70 versus 1,05, ratio = 0,66 avec un IC<sub>95%</sub> = [0,54 ; 0,81], p<0,001).

Les deux études des 24 semaines ont inclus environ 200 patients par groupe. Les patients inclus devaient avoir un score de dyspnée ≥ 2 sur l'échelle mMRC.

Dans les deux études, l'association FF/VI 92/22 µg a été supérieure au placebo sur la variation du VEMS<sub>0-4h</sub> pondéré à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (co-critère de jugement principal) avec des différences de 173 mL et 214 mL cliniquement pertinentes (> 100 mL).



L'association FF/VI 92/22 µg a été supérieure au VI 22 µg dans une étude sur deux avec une différence de 71 mL ( $p = 0,006$ ) ; cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

En termes de variation du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion (co-critère de jugement principal), l'association FF/VI 92/22 µg a été supérieure au placebo dans les deux études avec des différences de 115 mL ( $p < 0,001$ ) et 144 mL ( $p < 0,001$ ), cliniquement pertinentes.

Aucune différence significative n'a été observée entre l'association FF/VI 92/22 µg et le VI 22 µg sur ce critère.

A noter que dans ces deux études, les antécédents d'exacerbation ne faisaient pas partie des critères d'inclusion contrairement aux études précédentes, or selon l'indication retenue par l'AMM, les patients traités par l'association FF/VI 22 µg doivent avoir des antécédents d'exacerbation.

Dans une étude complémentaire, l'association FF/VI 92/22 µg a été comparée à une autre association fixe, FP/S 500/50 µg (2 fois/jour) chez des patients ayant une BPCO modérée à sévère ayant des antécédents d'exacerbation traités pendant 12 semaines en termes de variation du VEMS moyen pondéré mesuré entre 0 et 24h. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux traitements sur ce critère.

Une comparaison indirecte (« Mixed Treatment Comparison ») a été réalisée pour comparer l'association FF/VI 92/22 µg aux associations FP/S 500/50 µg (2 fois/jour) et BUD/FORM 400/12 µg (2 fois/jour). Les résultats suggèrent une forte probabilité de non-infériorité de l'association FF/VI 92/22 µg par rapport aux associations FP/S 500/50 µg et BUD/FORM 400/12 µg en termes de variation du VEMS par rapport à l'inclusion, toutefois le manque de précision sur le critère (temps par rapport à la prise du médicament et durée de mesure non précisé) et l'hétérogénéité des populations incluses dans les études en termes de sévérité de la BPCO ne permettent pas de valider ce résultat qui doit être confirmé par une étude clinique de comparaison directe de non-infériorité.

Au total, dans la population conforme à l'AMM, c'est-à-dire celle des patients ayant une BPCO modérée à sévère ( $\text{VEMS} < 70\%$  de la valeur théorique) ayant des antécédents d'exacerbation malgré un traitement bronchodilatateur continu, l'addition du furoate de fluticasone au vilanterol sous forme d'association fixe FF/VI 92/22 µg administré 1 fois par jour a permis de réduire les exacerbations modérées (aggravation des symptômes de BPCO nécessitant le recours à un corticoïde oral et/ou un antibiotique) à sévères (aggravation des symptômes de BPCO nécessitant une hospitalisation) de 21 % et 34 % dans les deux études de 52 semaines ayant étudié ce critère.

Aucune donnée n'est disponible sur les seules exacerbations sévères, critère plus pertinent en termes de bénéfice pour le patient.

Aucune démonstration n'a été apportée sur l'intérêt de cette association par rapport au vilanterol seul en termes de VEMS, de dyspnée ou de qualité de vie. Aucune donnée clinique ne permet de situer la place de cette association par rapport aux autres associations inhalées corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action, en particulier l'association FP/S 500/50 µg, comparateur le plus proche par son indication.

Par ailleurs, aucune stratification n'a été prévue dans ces études tenant compte du stade de sévérité de la BPCO, or on peut s'attendre à des tailles d'effets différentes en fonction du stade de la maladie, ceci d'autant plus que la stratégie thérapeutique actuelle réserve les associations fixes CSI/LABA aux patients atteints de BPCO sévère ( $\text{VEMS} < 50\%$  de la valeur théorique) ayant des antécédents d'exacerbation malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours du développement clinique de l'association fixe FF/VI ont été une céphalée et une rhinopharyngite ( $\geq 1/10$ ).

Les autres effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) ont été : pneumonie, infection respiratoire haute, bronchite, grippe, candidose buccale et pharyngée, douleur pharyngée, sinusite, pharyngite, rhinite, toux, dysphonie arthralgie, douleur dorsale, fracture et fièvre.

Le profil de tolérance est comparable chez les patients atteints de BPCO et chez les patients asthmatiques à l'exception des pneumonies et des fractures qui ont été plus fréquentes chez les patients atteints de BPCO.



Le profil de tolérance de l'association FF/VI 92/22 µg est apparu comparable à celui de l'association FP/S 500/50 µg, mettant en évidence principalement une candidose orale ou oropharyngée. Toutefois, cette étude de courte durée est insuffisante pour comparer la tolérance de ces deux associations devant être administrées au long cours.

## 08.4 Programme d'études

Trois études sont prévues :

- Etude de morbi-mortalité comparant l'effet de RELVAR ELLIPTA 92/22 µg en une inhalation par jour versus placebo chez des patients avec BPCO modérée et un risque augmenté de maladies cardio-vasculaires
- Etude de 24 semaines évaluant l'effet de RELVAR ELLIPTA 92/22 µg en une inhalation par jour sur la rigidité artérielle versus placebo et vilanterol chez des patients atteints de BPCO.
- Etude randomisée évaluant l'efficacité (efficacité + tolérance + observance) en vie réelle de RELVAR ELLIPTA versus traitement standard dans la BPCO tel que défini par l'investigateur.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

RELVAR ELLIPTA 92/22 µg est un traitement de seconde intention dans le traitement symptomatique continu de la BPCO, chez les patients dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % et ayant des antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Aucune donnée spécifique n'est disponible chez les patients ayant une BPCO sévère avec un VEMS < 50 % de la valeur théorique et des antécédents d'exacerbations sévères malgré un traitement bronchodilatateur continu, population cible retenue dans les recommandations pour l'utilisation des associations fixes corticoïde/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

► 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Cette spécialité est un traitement de seconde intention dans le traitement symptomatique continu de la BPCO, chez les patients dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % et ayant des antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu.

► Il existe des alternatives médicamenteuses sous forme d'association fixe inhalée de corticoïde et de bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

► Intérêt de santé publique :

La BPCO est une maladie dont la prévalence est élevée, responsable d'une morbidité importante (handicap, exacerbations, complications, co-morbidités), d'une mortalité, d'une altération marquée de la qualité de vie des patients et de recours aux soins importants et croissants qui en font une priorité pour la santé publique. Par ailleurs, il persiste un sous-diagnostic important en France.

En termes de santé publique, le poids induit par la BPCO est donc majeur.

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 75 de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique visant à réduire les limitations fonctionnelles et les restrictions d'activité et des conséquences sur la qualité de vie, Programme d'actions en faveur de la BPCO 2005 – 2010, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, Plan de prévention par la réduction de l'exposition au tabagisme).

Compte tenu de l'absence de démonstration d'un impact sur des critères de santé publique tels que les exacerbations sévères, les hospitalisations et la mortalité, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie de la spécialité RELVAR ELLIPTA 92/22 µg par rapport aux thérapeutiques existantes.

En conséquence, la spécialité RELVAR/ELLIPTA 92/22 µg n'est pas susceptible d'avoir d'impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RELVAR ELLIPTA est modéré dans le traitement symptomatique continu de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.**

**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 « traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu » et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

**RELVAR ELLIPTA 92/22 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.**

## **010.3** Population cible

La population cible de RELVAR ELLIPTA 92/22 µg est définie par les patients adultes atteints de BPCO modérée à sévère avec antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO sont peu nombreuses. Elle a été estimée à 7,5 % dans une étude réalisée dans une population de plus de 40 ans venant consulter

dans un centre d'examen de santé dans un cadre préventif<sup>6</sup>, ce qui, rapporté à la population française âgée de plus de 40 ans (données INED 2014) représente 2 470 000 patients atteints de BPCO.

Selon les données épidémiologiques européennes<sup>7,8,9</sup>, la prévalence de la BPCO en fonction du stade de sévérité peut être estimée à environ 40 % pour les stades légers, 45 % pour les stades modérés et 15 % pour les stades sévères. Les stades modérés à sévères représenteraient donc 1,48 million de patients.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la prévalence des patients atteints de BPCO sévère insuffisamment contrôlée par un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

---

<sup>6</sup> Fuhrman C, Delmas MC, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. Rev Mal Respir 2010;27(2):160-8.

<sup>7</sup> BEH – Roche – BPCO n°27 – 28 juillet 2007

<sup>8</sup> Hoogendorn et al. Severity distribution of COPD in Dutch general practice. Respir Med 2006;100:3-6

<sup>9</sup> Pena et al. IBERPOC multicenterepidemiological study. CHEST 2000 ;118(4):981-9