COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 mai 2014**

L'avis de la Commission de la transparence adopté le 8 janvier 2014 a fait l'objet d'une audition le 5 février 2014 et d'observations du laboratoire examinées le 19 mars 2014 et le 7 mai 2014

ULTIBRO BREEZHALER 85 µg/43 µg, poudre pour inhalation en gélule**Boîte de 6 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 275 662 4 0)****Boîte de 30 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 275 664 7 9)**

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

DCI	Maléate d'indacatérol, bromure de glycopyrronium
Code ATC (2013)	R03AL04 (adrénergique en association avec un anticholinergique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Boîte de 30 gélules : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Boîte de 6 gélules : Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Ultibro Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive. »

SMR	<p>Chez les patients atteints de BPCO :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>SMR important</u> uniquement chez les patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément ; - <u>SMR insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres cas.
ASMR	<p>ULTIBRO BREEZHALER, association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à l'association libre de ses principes actifs administrés séparément dans la population des patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ULTIBRO BREEZHALER, association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium, doit être réservé aux patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	19/09/2013 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013	
	R	Système respiratoire
	R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03A	Adrénérgiques pour inhalation
	R03AL R03AL04	Adrénérgiques en association avec les anticholinergiques Indacatérol et bromure de glycopyrronium

02 CONTEXTE

ULTIBRO BREEZHALER 85 µg/43 µg est la première spécialité associant deux principes actifs bronchodilatateurs de longue durée d'action, l'indacatérol (bêta-2 agoniste) et le bromure de glycopyrronium (anticholinergique).

Ces deux principes actifs sont disponibles de façon séparée dans les spécialités :

- ONBREZ BREEZHALER 150 et 300 µg, OSLIF BREEZHALER 150 et 300 µg et HIROBRIZ BREEZHALER 150 et 300 µg (non commercialisé) pour l'indacatérol,
- SEEBRI BREEZHALER 44 µg pour le bromure de glycopyrronium (avis favorable au remboursement de la Commission de la transparence du 24/07/2013).

Le dispositif utilisé (dispositif BREEZHALER) permet une inhalation monodose, ne nécessitant pas de coordination mains-poumons.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Ultibro Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler.

Il est recommandé d'administrer Ultibro Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible le même jour. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour.

Populations particulières

Sujets âgés

Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus).

Insuffisance rénale

Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, il ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.2¹).

Insuffisance hépatique

Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'Ultibro Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il conviendra donc d'être prudent chez ces patients (voir rubrique 5.2¹). »

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 rétablir un rythme de décroissance normal 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 palier 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)², 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'acéclidinium, 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.

¹ Du RCP

² 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 (2011³), 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 2009² et GOLD 2011³) que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients avec un VEMS < 50 %⁴ 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.

³ Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.

⁴ Indication pour un VEMS < 60 % de la valeur théorique pour l'association salmétérol/fluticasone (cf AMM)

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

ULTIBRO BREEZHALER est la seule spécialité associant un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Les comparateurs sont :

DCI	NOM Laboratoire	Indication dans la BPCO ⁵	SMR (date du dernier avis)	ASMR (date de l'avis)	Prise en charge Oui/non
Bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action sous forme inhalée					
glycopyrronium	SEEBRI BREEZHALER 44 µg Poudre pour inhalation en gélules Novartis Pharma SAS	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (24/07/2013)	SEEBRI BREEZHALER 44 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u> , inexistante) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule.	Non (non remboursable à ce jour, non commercialisé à ce jour)
tiotropium	SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule Boehringer Ingelheim France	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (25/05/2011)	SPIRIVA partage l'amélioration du service médical rendu de <u>niveau IV</u> des bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action dans la prise en charge habituelle des patients atteints de BPCO. (02/11/2005)	Oui
	SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose, solution pour inhalation Boehringer Ingelheim France		Important (25/05/2011)	SPIRIVA RESPIMAT 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule. (07/10/2009)	Oui
aclidinium	BRETARIS GENUAIR 322 µg, EKLIRA GENUAIR 322 µg poudre pour inhalation Menarini France		Insuffisant (03/04/2013)	Sans objet	Avis défavorable de la CT

Bronchodilatateur bêta-2 agonistes de longue durée d'action sous forme inhalée					
formotérol	<p>ASMELOR NOVOLIZER 12 µg par dose, poudre pour inhalation</p> <p>Meda Pharma</p>	<p>Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action.</p>	<p>Important (27/05/2009)</p>	<p>ASMELOR NOVOLIZER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive et nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action. (27/05/2009)</p>	<p>Oui</p>
	<p>ATIMOS 12 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé</p> <p>Chiesi SA</p>	<p>Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.</p>	<p>Important (06/02/2008)</p>	<p>ATIMOS 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication. (06/02/2008)</p>	<p>Oui (non commercialisé à ce jour)</p>
	<p>FORMOAIR 12 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé</p> <p>Chiesi SA</p>		<p>Important (06/02/2008)</p>	<p>FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication. (06/02/2008)</p>	<p>Oui</p>
	<p>FORADIL 12 µg par dose, Poudre pour inhalation en gélule</p> <p>Novartis Pharma SAS</p>	<p>Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.</p>	<p>Important (29/02/2012)</p>	<p>Pas d'ASMR spécifique dans la BPCO.</p>	<p>Oui</p>
	<p>OXIS TURBUHALER 12 µg par dose, Poudre pour inhalation</p> <p>Astrazeneca</p>	<p>OXIS TURBUHALER est indiqué dans la BPCO en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.</p>	<p>Important (13/01/2010)</p>	<p>OXIS TURBUHALER 12 µg par dose partage avec le salmétérol (spécialités SEREVENT et SISEROL 25 µg par dose et spécialités SEREVENT et SISEROL DISKUS 50 µg par dose) l'amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle de prise en charge des patients atteints de BPCO, en l'absence d'un traitement symptomatique continu, et une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV), par rapport à l'ipratropium (ATROVENT), en termes de modalités d'emploi (diminution du</p>	<p>Oui (non commercialisé à ce jour)</p>

				nombre de prise par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquences cliniques possibles. (15/09/2004)	
indacatérol	ONBREZ BREEZHALER, poudre pour inhalation en gélule Novartis Pharma SAS	ONBREZ/OSLIF/HIROBRIZ BREEZHALER est indiqué en traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)	Important (15/12/2010)	ONBREZ BREEZHALER 150 µg et 300 µg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action indiqués dans la BPCO. (15/12/2010)	Oui
	OSLIF BREEZHALER, poudre pour inhalation en gélule Novartis Pharma SAS		Important (15/12/2010)	OSLIF BREEZHALER 150 µg et 300 µg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action indiqués dans la BPCO. (15/12/2010)	Oui
	HIROBRIZ BREEZHALER, poudre pour inhalation en gélule Novartis Pharma SAS		Important (15/12/2010)	HIROBRIZ BREEZHALER 150 µg et 300 µg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action indiqués dans la BPCO. (15/12/2010)	Oui (non commercialisé à ce jour)
salmétérol	SEREVENT 25 µg par dose, Suspension pour inhalation en flacon pressurisé GlaxoSmithKline	Traitement symptomatique de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. N.B. : il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur dans le traitement de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.	Important (16/02/2011)	Ces spécialités apportent une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle de prise en charge des patients atteints de BPCO en l'absence de traitement symptomatique continu et une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV), par rapport à l'ipratropium (ATROVENT), en termes de modalités d'emploi (diminution du nombre de prise par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquence cliniques possibles. (07/04/2004)	Oui
	SEREVENT DISKUS 50 µg par dose, Poudre pour inhalation GlaxoSmithKline		Important (16/02/2011)		Oui

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Toutes les associations libres d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action parmi les médicaments cités sont des comparateurs cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

ULTIBRO BREEZHALER a obtenu une AMM dans l'ensemble des pays européens. Aucune information n'est disponible à ce jour sur le statut du remboursement d'ULTIBRO BREEZHALER dans ces pays.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 8 études cliniques d'efficacité randomisées en double aveugle (à l'exception des bras tiotropium) :

- 1 étude pivot de 26 semaines versus indacatérol, glycopyrronium, tiotropium et placebo (A2303 SHINE)
- 1 étude pivot de 64 semaines versus glycopyrronium, tiotropium et placebo (A2304 SPARK)
- 1 étude pivot de tolérance de 52 semaines versus placebo ayant étudié l'efficacité en critère secondaire (2307 ENLIGHTEN)
- 1 étude de non-infériorité versus l'association libre d'indacatérol et de glycopyrronium (A2326 BEACON) : bien que de courte durée (4 semaines), cette étude sera décrite dans la mesure où elle est la seule à avoir comparé l'association fixe indacatérol/glycopyrronium à l'association libre de ces principes actifs. Toutefois, ces données ne doivent pas être considérées qu'à titre exploratoire.
- 1 étude de 26 semaines versus l'association libre tiotropium + formotérol (QUANTIFY)
- 2 études croisées versus tiotropium et placebo (A2305 BRIGHT et A2322 BLAZE) : ces études ne seront pas décrites dans la mesure où les périodes de traitement étaient de très courte durée (3 et 6 semaines)
- 1 étude versus l'association fixe fluticasone/salmétérol (A2313 ILLUMINATE) : cette étude ne sera pas décrite ci-après dans la mesure où elle a inclus majoritairement des patients ayant une BPCO modérée (80 %) et 99,8 % des patients n'avaient pas d'antécédent d'exacerbation or l'association fluticasone/salmétérol est réservée aux patients ayant une BPCO sévère avec un VEMS < 50 % de la valeur théorique et des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.

8.1.1 Etudes de supériorité versus les composants de l'association

A2303 SHINE	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium par rapport à chacun des composants de l'association sur le VEMS pré-dose après 26 semaines chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère.
Méthode	Etude comparative, randomisée en double aveugle (excepté pour le groupe tiotropium)
Population étudiée	Age ≥ 40 ans BPCO modérée à sévère 30 % ≤ VEMS post-bronchodilatateur < 80 % de la valeur prédite Tabagisme (≥ 10 paquets-années) Score total des symptômes ≥ 1 pendant au moins 4 des 7 jours précédant la randomisation.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Association fixe indacatérol/glycopyrronium 110 µg/50 µg⁶ ▪ Indacatérol 150 µg ▪ Glycopyrronium 50 µg ▪ Tiotropium 18 µg (en ouvert) ▪ Placebo Administration des traitements 1 fois/jour
Déroulement de l'étude	Durée de 26 semaines
Traitements associés	Bêta-2 agoniste de courte durée d'action en traitement de secours. Les corticoïdes hors association fixe étaient poursuivis pendant l'étude.
Critère de jugement principal	VEMS pré-dose à 26 semaines
Critères de jugement secondaires clés	Comparaison au placebo sur : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dyspnée (score focal TDI⁷) ▪ Recours au traitement de secours (nombre de bouffées) ▪ Qualité de vie (score total SGRQ⁸)

Commentaire :

Pour des raisons techniques, le laboratoire n'a pas pu fabriquer un placebo du tiotropium avec les excipients identiques à ceux du produit actif et donc réaliser une étude en double aveugle.

Cependant, l'administration du tiotropium en aveugle a été possible en recourant à une tierce personne pour la remise et la collecte des traitements chez les patients participant aux essais cliniques. Cela s'est avéré complexe à réaliser sur une très longue durée, raison pour laquelle le tiotropium a été administré en simple aveugle dans les études 2305 et 2322 et en ouvert dans les études 2303 et 2304.

⁶ Pour toutes les études, la dose de 110 µg d'indacatérol correspond à la dose délivrée au travers de l'embout buccal de maléate d'indacatérol équivalent à 85 µg d'indacatérol et la dose de 50 µg de glycopyrronium correspond à la dose délivrée de bromure de glycopyrronium équivalent à 43 µg de glycopyrronium.

⁷ **TDI (« Transition Dyspnoea Index »)** : ce score permet d'évaluer les variations de la dyspnée par rapport à l'état initial.

Avec le « **Baseline Dyspnoea Index** » (BDI) il évalue :

- le handicap lié à la dyspnée (réduction fonctionnelle), qui détermine l'impact de la dyspnée sur la capacité à réaliser certaines activités,
- le type de tâches qui entraînent une dyspnée,
- l'importance de l'effort : niveau d'effort nécessaire pour provoquer une dyspnée.

Une différence d'au moins 1 unité est considérée comme la différence minimale cliniquement significative. Les répondeurs sont les sujets ayant une variation TDI ≥ 1 unité. Les patients ayant une variation inférieure sont considérés comme non répondeurs.

⁸ **SGRQ (« Saint George's Respiratory Questionnaire »)** : questionnaire de qualité de vie en cas d'obstruction chronique des voies aériennes. Trois catégories sont évaluées : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie). Une amélioration ≥ 4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

Résultats :

Un total de 2.144 patients a été randomisé dont :

- association indacatérol/glycopyrronium : n = 475
- indacatérol : n = 477
- glycopyrronium : n = 475
- tiotropium : n = 483
- placebo : n = 234

La majorité des patients a terminé l'étude (89 %).

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

Les patients inclus étaient en moyenne âgés de 63,9 ans, avaient une BPCO modérée (63,6 %) ou sévère (36,4 %) avec un VEMS pré-bronchodilatateur moyen de 46,93 % de la valeur prédite, une réversibilité du VEMS post-bronchodilatateur de 20 % et n'avaient pas eu d'exacerbations au cours de l'année précédente dans 74,6 % des cas et étaient sous corticoïde inhalés dans 57,5 % des cas.

Critère de jugement principal :

Après 26 semaines de traitement, le VEMS pré-dose a été plus important dans le groupe indacatérol/glycopyrronium que dans les groupes placebo (différence de 200 ml), indacatérol (différence de 70 mL) et glycopyrronium (90 mL). Bien que statistiquement significatives, ces différences sont inférieures au seuil de pertinence clinique (< 100 mL) (voir tableau 1).

Le VEMS pré-dose a été plus important dans les groupes indacatérol/glycopyrronium, indacatérol, glycopyrronium et tiotropium que dans le groupe placebo avec des différences cliniquement pertinentes (voir tableau 1)

Critères de jugement secondaires :

Score focal TDI :

Le score TDI a été plus important dans les groupes indacatérol/glycopyrronium, indacatérol, glycopyrronium et tiotropium que dans le groupe placebo. Cette amélioration a atteint le seuil de pertinence clinique (≥ 1) uniquement avec l'association indacatérol/glycopyrronium ($p < 0,001$). Aucune différence n'a été observée entre les groupes indacatérol/glycopyrronium et ses comparateurs indacatérol, glycopyrronium et tiotropium.

Recours au traitement de secours :

Au cours des 26 semaines de traitement, la consommation de traitement de secours a été moindre avec l'association indacatérol / glycopyrronium qu'avec le placebo (-0,96 bouffée/jour ; $p < 0,001$), l'indacatérol (-0,30 bouffée/jour ; $p = 0,027$), le glycopyrronium (-0,66 bouffée/jour ; $p < 0,001$) et le tiotropium (-0,54 bouffée/jour ; $p < 0,001$).

Tableau 1: VEMS pré-dose après 26 semaines de traitement (L) (populations en ITT)

Traitement	n	VEMS pré-dose (L)		Comparaison	Différence entre les traitements			
		MMC	ET		MMC	ET	IC 95%	p
Ind/Gly	442	1,45	0,010	Ind/Gly - PBO	0,20	0,017	(0,17 ; 0,24)	< 0,001
				Ind/Gly - Ind	0,07	0,014	(0,05 ; 0,10)	< 0,001
				Ind/Gly - Gly	0,09	0,014	(0,06 ; 0,11)	< 0,001
				Ind/Gly - Tio	0,08	0,013	(0,05 ; 0,10)	< 0,001
Indacatérol	435	1,38	0,010	Ind - PBO	0,13	0,017	(0,10 ; 0,16)	< 0,001
Glycopyrronium	424	1,36	0,010	Gly - PBO	0,12	0,017	(0,08 ; 0,15)	< 0,001
Tiotropium	446	1,37	0,010	Tio - PBO	0,13	0,017	(0,09 ; 0,16)	< 0,001
Placebo (PBO)	191	1,25	0,015					

MMC : moyenne des moindres carrés ; ET : écart-type ; IC : intervalle de confiance

Score SGRQ :

Après 26 semaines, une amélioration du score SGRQ statistiquement significative par rapport au placebo a été observée uniquement avec l'association indacatérol/glycopyrronium. Toutefois, la différence observée (-3,01) était inférieure au seuil de pertinence clinique (différence d'au moins 4 points).

A2304 SPARK	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium par rapport au glycopyrronium sur la fréquence des exacerbations chez des patients atteints de BPCO sévère à très sévère.
Méthode	Etude comparative, randomisée en double aveugle (excepté pour le groupe tiotropium).
Population étudiée	Age $\geq$ 40 ans BPCO sévère à très sévère VEMS post-bronchodilatateur < 50 % de la valeur prédite Tabagisme ($\geq$ 10 paquets-années) $\geq$ 1 exacerbation de BPCO au cours de l'année précédente
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none">▪ Association fixe indacatérol/glycopyrronium 110 μg/50 μg▪ Glycopyrronium 50 μg▪ Tiotropium 18 μg (en ouvert) Administration des traitements 1 fois/jour
Déroulement de l'étude	Durée de 64 semaines
Traitements associés	Bêta-2 agoniste de courte durée d'action en traitement de secours. Les corticoïdes hors association fixe étaient poursuivis pendant l'étude.
Critère de jugement principal	Comparaison au glycopyrronium en termes de fréquence des exacerbations modérées à sévères ⁹ au cours des 64 semaines de traitement.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none">▪ Comparaison au tiotropium en termes de fréquence des exacerbations modérées à sévères ou sévères seules au cours des 64 semaines de traitement.▪ VEMS pré-dose à 64 semaines

Résultats :

Un total de 2.224 patients a été randomisé dont :

- association indacatérol/glycopyrronium : n = 741
- glycopyrronium : n = 741
- tiotropium : n = 742

Les arrêts d'étude ont concerné 25 % des patients, principalement pour effets indésirables (7,8 %), retrait de consentement (5,7 %), efficacité insuffisante (4,0 %) et décès (3,0 %).

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

⁹ Définition des exacerbations

Une exacerbation de BPCO était définie par une aggravation pendant au moins deux jours consécutifs :

- de deux ou plus symptômes majeurs : dyspnée, volume de l'expectoration, purulence de l'expectoration
- OU de n'importe lequel des symptômes majeurs associé à une augmentation de la sévérité de n'importe lequel des symptômes mineurs : maux de gorge, rhume (rhinorrhée et/ou congestion nasale), fièvre sans autre cause, toux, sifflements.

Définition des exacerbations modérées et sévères

- Une exacerbation était considérée comme modérée si elle nécessitait le recours aux corticoïdes par voie systémique ou aux antibiotiques ou aux 2.
- Une exacerbation était considérée comme sévère si une hospitalisation était nécessaire. Une visite aux urgences de plus de 24 heures était considérée comme une hospitalisation.

Un comité d'adjudication indépendant a revu toutes les exacerbations avant l'analyse principale.

Les patients inclus étaient en moyenne âgés de 63,3 ans, avaient une BPCO très sévère (79 %) ou sévère (21 %) avec un VEMS pré-bronchodilatateur moyen de 32,27 % de la valeur prédite et une réversibilité du VEMS post-bronchodilatateur de 18 %.

Au cours de l'année précédente, 76,2 % des patients avaient eu une exacerbation, 22,3 % au moins 2 exacerbations et 1,5 % n'en n'avaient pas eu.

Les patients étaient sous corticoïde inhalés dans 75,3 % des cas.

Critère de jugement principal :

La fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères a été plus faible avec l'indacatérol/glycopyrronium qu'avec le glycopyrronium : 0,84 versus 0,95 exacerbations/an soit une différence de -0,11 exacerbation/an, RR = 0,88, IC_{95%} = [0,77 ; 0,99], p = 0,038.

Critère de jugement secondaire :

Exacerbations :

Aucune différence significative n'a été observée entre indacatérol/glycopyrronium et tiotropium et entre glycopyrronium et tiotropium sur la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères et sur la fréquence des exacerbations sévères.

VEMS pré-dose :

A 64 semaines, le VEM pré-dose a été de 1,05 L avec l'association indacatérol/glycopyrronium, 0,98 L avec le glycopyrronium et 0,99 L avec le tiotropium soit des différences de 70 mL entre l'association et le glycopyrronium et de 60 mL entre l'association et le tiotropium statistiquement significative (< 0,001) mais non cliniquement pertinente.

8.1.2 Etude versus placebo

A2307 ENLIGHTEN	
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance et la sécurité d'emploi de l'association fixe indacatérol/phycopyrronium versus placebo en termes de fréquence d'événements indésirables chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée (2:1) en double aveugle.
Population étudiée	Age ≥ 40 ans BPCO modérée à sévère 30 % ≤ VEMS post-bronchodilatateur < 80 % de la valeur prédite Tabagisme (≥ 10 paquets-années) Score total des symptômes ≥ 1 pendant au moins 4 des 7 jours précédant la randomisation.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Association fixe indacatérol/glycopyrronium 110 µg/50 µg ▪ Placebo Administration des traitements 1 fois/jour
Déroulement de l'étude	Durée de 52 semaines
Traitements associés	Bêta-2 agoniste de courte durée d'action en traitement de secours. Les corticoïdes hors association fixe étaient poursuivis pendant l'étude.
Critère de jugement principal	Fréquence des événements indésirables
Parmi les critères de jugement secondaires	VEMS pré-dose à 52 semaines

Résultats :

Un total de 339 patients a été inclus dont 226 patients dans le groupe indacatérol/glycopyrronium et 113 dans le groupe placebo.

Les patients ont terminé l'étude dans 86,5 % des cas.

Les patients inclus étaient en moyenne âgés de 62,6 ans.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion n'étaient pas homogènes entre les groupes pour la sévérité de la BPCO qui était plus importante dans le groupe indacatérol/glycopyrronium : 68 % de formes modérées et 31,1 % de formes sévères dans le groupe indacatérol/glycopyrronium contre 80,5 % de formes modérées et 18,6 % de formes sévères dans le groupe placebo. De façon attendue, la consommation de corticoïdes inhalés était plus importante dans le groupe indacatérol/glycopyrronium (45,8 % versus 38,9 %).

Le VEMS pré-dose en pourcentage de la valeur prédite était de 49,6 % dans le groupe indacatérol/glycopyrronium et de 52,3% dans le groupe placebo. La réversibilité du VEMS post bronchodilatateur était de 15,7 % en moyenne dans les deux groupes.

Après 52 semaines, le VEMS pré-dose a été supérieur avec l'association indacatérol/glycopyrronium qu'avec le placebo : 1,67 L versus 1,52 L soit une différence de 0,15 L ($p < 0,001$) cliniquement pertinente.

8.1.3 Etude de non-infériorité versus l'association libre des composants de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium

A2326 BEACON	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium par rapport à l'association libre des composants de l'association en termes de VEMS pré-dose chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère.
Méthode	Etude comparative de non-infériorité, randomisée en double aveugle.
Population étudiée	Age $\geq$ 40 ans BPCO modérée à sévère 30 % $\leq$ VEMS post-bronchodilatateur < 80 % de la valeur prédite Tabagisme ($\geq$ 10 paquets-années) Score total des symptômes $\geq$ 1 pendant au moins les 3 jours précédant la randomisation.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Association fixe indacatérol/glycopyrronium 110 μg/50 μg ▪ Association libre indacatérol 150 μg + glycopyrronium 50 μg Administration des traitements 1 fois/jour
Déroulement de l'étude	Durée de 28 jours Après le sevrage des traitements en cours (à l'exception des corticoïdes inhalés) pendant 7 jours, les patients ont reçu en ouvert l'association libre d'indacatérol 150 μ g et de glycopyrronium 50 μ g en une prise par jour pendant 14 jours afin de stabiliser les patients pour la valeur de base du VEMS, de s'assurer de leur adhérence et de mesurer leurs symptômes. Après cette période, les patients symptomatiques ont été randomisés dans les deux groupes de traitement.
Traitements associés	Bêta-2 agoniste de courte durée d'action en traitement de secours. Les corticoïdes hors association fixe étaient poursuivis pendant l'étude.
Critère de jugement principal	VEMS pré-dose à 28 jours
Analyse statistique	L'association fixe pouvait être considérée comme non inférieure à l'association libre des principes actifs si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements étaient supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini de -100 mL avec une puissance d'étude de 90 %.
	Analyse sur la population per protocole (PP)

Résultats :

Un total de 193 patients a été inclus dont 90 dans le groupe association fixe indacatérol/glycopyrronium et 103 dans le groupe association libre indacatérol + glycopyrronium.

La population d'analyse en per protocole comportait 84 patients dans le groupe association fixe indacatérol/glycopyrronium et 97 patients dans le groupe association libre indacatérol + glycopyrronium.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. Les patients inclus étaient en moyenne âgés de 64,9 ans, avaient une BPCO modérée (59,6 %) ou sévère (40,4 %) avec un VEMS pré-bronchodilatateur moyen de 44,7 % de la valeur prédite, une réversibilité du VEMS post-bronchodilatateur de 23,6 % et étaient sous corticoïde inhalés dans 64,8 % des cas.

Après 28 jours de traitement, dans la population PP, le VEMS pré-dose a été de 1,460 L avec l'association fixe et de 1,432 L avec l'association libre des principes actifs soit une différence de -0,005 L, $IC_{95\%} = [-0,051 ; 0,040]$.

La borne inférieure de l' $IC_{95\%}$ de la différence entre les traitements étant supérieure à -100 mL, il peut être conclu à la non-infériorité de l'association fixe par rapport à l'association libre d'indacatérol et de glycopyrronium en termes de VEMS pré-dose à 28 jours.

8.1.4 Etude de non-infériorité versus l'association libre formotérol + tiotropium

QUANTIFY	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium par rapport à l'association tiotropium + formotérol en termes de qualité de vie chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère.
Méthode	Etude comparative de non-infériorité, randomisée en double aveugle, triple placebo
Population étudiée	Age $\geq$ 40 ans BPCO modérée à sévère $30\% \leq$ VEMS post-bronchodilatateur $<$ 80 % de la valeur prédite VEMS/CVF $<$ 70 % Tabagisme ($\geq$ 10 paquets-années)
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Association fixe indacatérol/glycopyrronium 110 μg/50 μg 1 x/jour ▪ Association libre formotérol 12 μg 2 x/jour + tiotropium 18 μg 1 x/jour
Déroulement de l'étude	Durée de 26 semaines Triple placebo (3 inhalations le matin, 1 le soir)
Traitements associés	Bêta-2 agoniste de courte durée d'action en traitement de secours. Les corticoïdes hors association fixe étaient poursuivis pendant l'étude.
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Score SGRQ-C (analyse de non-infériorité)
Parmi les critères de jugements secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Score SGRQ-C (analyse de supériorité) ▪ Score TDI ▪ VEMS pré-dose
Analyse statistique	L'association fixe pouvait être considérée comme non inférieure à l'association libre des principes actifs si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements étaient supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini de -4 points avec une puissance d'étude de 90 %. Analyse sur la population per protocole (PP)

Résultats :

Un total de 934 patients a été randomisé dont 476 dans le groupe indacatérol/glycopyrronium et 458 dans le groupe formotérol + tiotropium.

Les effectifs de la population per protocole sont :

- indacatérol/glycopyrronium : n = 376
- formotérol + tiotropium : n = 374

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

Les patients étaient âgés de 62,9 ans en moyenne, avaient une BPCO modérée (56,7 %) ou sévère (42,3 %) et un VEMS post-bronchodilatateur moyen de 53,2 % de la valeur prédite. La

majorité des patients (86,4 %) n'avaient pas eu d'exacerbation au cours de l'année précédente et 41,2 % étaient sous corticoïdes inhalés.

Le score SGRQ-C (score de 0 à 100) à l'inclusion était de 44,84 points dans le groupe indacatérol/glycopyrronium et de 44,59 points dans le groupe formotérol + tiotropium.

Critère de jugement principal :

Après 26 semaines, le score SGRQ-C a été de -3,54 points avec l'association fixe indacatérol/glycopyrronium et de -2,77 points avec l'association libre formotérol + tiotropium, soit une différence de -0,77 points, IC_{95%} = [-2,48 ; 0,93]. Il peut être conclu à la non-infériorité de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium à l'association libre formotérol + tiotropium dans la mesure où la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les traitements est supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-4 points).

La non-infériorité a été confirmée dans l'analyse sur la population ITT.

Critères de jugement secondaires (population ITT) :

L'analyse de supériorité sur le score SGRQ-C n'a pas mis en évidence de différence significative entre les traitements.

Après 26 semaines, le score TDI a été de 1,13 dans le groupe indacatérol/glycopyrronium et de 0,75 dans le groupe formotérol + tiotropium sans différence significative entre les groupes.

Après 26 mois, le VEMS pré-dose a été supérieur dans le groupe indacatérol/glycopyrronium par rapport au groupe formotérol + tiotropium (165 mL versus 98 mL, $p < 0,001$), toutefois, la différence observée (68 mL) n'est pas cliniquement pertinente.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Etudes cliniques

Etude pivot de tolérance versus placebo de 52 semaines : étude 2307 ENLIGHTEN

Un total de 339 patients a été inclus dont 226 patients dans le groupe indacatérol/glycopyrronium et 113 dans le groupe placebo.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 365 jours dans les groupes indacatérol/glycopyrronium et placebo, et en moyenne de 337 jours dans le groupe indacatérol/glycopyrronium et de 313 jours dans le groupe placebo.

Les arrêts prématurés de traitement pour événements indésirables graves ont été de 5,3 % dans le groupe indacatérol/glycopyrronium et de 2,7 % dans le groupe placebo.

L'incidence globale des événements indésirables a été de 57,8 % dans le groupe indacatérol/glycopyrronium et de 56,6 % dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents dans les deux groupes ont été les exacerbations de BPCO (28 % avec l'association indacatérol/glycopyrronium versus 25,7 % avec le placebo), viennent ensuite dans une moindre mesure :

- une toux : 8,0 % versus 6,2 %
- des infections virales : 8,0 % versus 13,3 %
- des infections virales des voies aériennes basses : 6,7 % versus 3,5 %
- des infections virales des voies aériennes supérieures : 5,3 % versus 8,0 %
- des infections des voies aériennes supérieures bactériennes : 4,9 % versus 4,4 %
- une pyrexie : 4,4 % versus 0,9 %.

Evénements indésirables graves :

Des événements indésirables graves ont été observés chez 12,4 % des patients du groupe indacatérol/glycopyrronium et 8,8 % des patients du groupe placebo.

La proportion des patients ayant eu au moins un événement indésirable grave a été de 16,4 % dans le groupe indacatérol/glycopyrronium et de 10,6 % dans le groupe placebo.

L'événement indésirable grave le plus fréquent a été une exacerbation de BPCO chez 6,8 % patients du groupe indacatérol/glycopyrronium et 5,2 % de ceux du groupe placebo, suivi par une pneumonie (confirmée radiographiquement) rapportée chez 3,6 % des patients du groupe indacatérol/glycopyrronium uniquement.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes pour les événements indésirables graves respiratoires : 4,9 % versus 1,8 % ($p = 0,264$).

Chez 2 patients (exacerbation de BPCO et pneumonie chez l'un et exacerbation de BPCO chez l'autre), les événements ont été suspectés être liés à l'association indacatérol/glycopyrronium.

Cinq patients ont eu 6 événements indésirables graves d'origine cardio-cérébrovasculaire (2,2 %) uniquement dans le groupe indacatérol/glycopyrronium, parmi lesquels 2 patients ont eu un événement indésirable majeur. Toutefois, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes sur l'incidence des événements cardio-cérébrovasculaires graves.

Décès :

Cinq patients sont décédés au cours de l'étude ou des 30 jours de suivi : 4 (1,8 %) dans le groupe indacatérol/glycopyrronium et 1 (0,9 %) dans le groupe placebo. Aucun décès n'a été imputé aux traitements de l'étude : association indacatérol/glycopyrronium ou placebo.

Evénements indésirables d'intérêt particulier :

Dans le groupe indacatérol/glycopyrronium, 5 patients (2,2 %) ont eu une arythmie et 3 patients (1,3 %) ont eu une réduction de l'écoulement urinaire ou une rétention urinaire.

Etude A2304 SPARK versus glycopyrronium et tiotropium de 64 semaines

L'incidence globale des événements indésirables a été 93 % avec l'association indacatérol/glycopyrronium, 93,8 % avec le glycopyrronium et de 93,1% avec le tiotropium.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été une exacerbation de la BPCO (de 87,1 % à 88 % dans les 3 groupes).

Les autres événements indésirables > 10 % ont été des infections bactériennes des voies respiratoires supérieures, des rhinopharyngites et des infections virales des voies respiratoires supérieures.

L'incidence des autres événements indésirables ≤ 10 % (notamment toux, bronchite, pneumonie, hypertension, infections des voies respiratoires supérieures, pyrexie et infection urinaire) a été similaire dans les 3 groupes.

L'incidence de l'ensemble des événements cardio-cérébrovasculaires a été similaire dans les 3 groupes (6 % dans le groupe indacatérol/glycopyrronium et 6,8 % dans les groupes glycopyrronium et tiotropium), principalement une fibrillation atriale (1,1 à 1,5 %) et une insuffisance cardiaque (de 0,4 à 1,1 %).

L'incidence des événements indésirables graves a été similaire entre les 3 groupes : 22,9 % avec l'association indacatérol/glycopyrronium, 24,2 % avec le glycopyrronium et 22,4 % avec le tiotropium.

Les événements indésirables graves cardio-cérébrovasculaires ont été observés chez 3,7 % des patients du groupe indacatérol/glycopyrronium, 3,4 % de ceux du groupe glycopyrronium et 3,5 % de ceux du groupe tiotropium.

8.2.2 Mentions du RCP

ULTIBRO BREEZHALER a entraîné des effets indésirables similaires à ceux observés avec les composants individuels de l'association. Comme il contient de l'indacatérol et du glycopyrronium, les effets indésirables du même type et de la même sévérité que ceux associés à chacun des composants peuvent être attendus avec l'association.

Le profil de sécurité est caractéristique de ce qui est observé avec les anticholinergiques et bêta-2-adrénergiques, composants de l'association. Les autres effets indésirables les plus fréquents liés au produit (rapportés chez au moins 3 % des patients avec Ultibro Breezhaler et également plus

souvent qu'avec le placebo) ont été une toux et une douleur oropharyngée (incluant irritation de la gorge).

Les effets indésirables considérés comme très fréquents ($\geq 1/10$) sont des infections des voies respiratoires hautes.

Les effets indésirables considérés comme fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) sont : nasopharyngite, infection urinaire, sinusite, rhinite, vertiges, céphalées, toux, douleur pharyngée incluant irritation de la gorge, dyspepsie, caries dentaires, gastro-entérite, douleur musculo-squelettique, fièvre, douleur thoracique.

8.2.3 Plan de gestion des risques

Plusieurs événements indésirables ont été identifiés comme événements indésirables d'intérêt particulier et font l'objet d'une surveillance particulière dans le cadre du Plan de gestion de risque (PGR) de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium.

Risques liés aux effets pharmacologiques des bêta-2 agonistes de longue durée d'action (dont l'indacatérol) :

- Risques et interactions identifiés : Allongement de QTc, cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, arythmies cardiaques (brady et tachyarythmies), insuffisance cardiaque, événements vasculaires cérébraux, hyperglycémie, hypokaliémie, interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs de CYP3A4.
- Risques et interactions potentiels : intubation, hospitalisation et décès dus à des événements liés à l'asthme chez les asthmatiques (hors indication), erreur médicamenteuse ; interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs de la P-glycoprotéine, sous-population souffrant d'un déficit en uridine-diphosphate glucuronyl transférase (UGT1A1), association à des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, agents sympathomimétiques, médicaments associés à une hypokaliémie, bêta-bloquants.

Risques liés aux effets pharmacologiques des anticholinergiques de longue durée d'action (dont le glycopyrronium) :

- Risques importants identifiés : glaucome à angle fermé, obstruction vésicale et rétention urinaire, utilisation chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou en phase terminale
- Risques importants potentiels : fibrillation auriculaire

08.3 Résumé & discussion

L'association fixe indacatérol/glycopyrronium 110 µg/50 µg a été comparée à chacun des composants de l'association indacatérol (150 µg) et glycopyrronium (50 µg) dans une étude randomisée en double aveugle de 26 semaines chez 2.144 patients atteints de BPCO modérée à sévère. L'étude comprenait également un groupe tiotropium 18 µg et un groupe placebo. Les traitements ont été administrés 1 fois par jour en double aveugle excepté pour le tiotropium.

Après 26 semaines, l'ensemble des traitements actifs ont été supérieurs au placebo en termes de VEMS pré-dose avec des différences cliniquement pertinentes (> 100 mL) : 200 mL pour l'association indacatérol/glycopyrronium, 130 mL pour l'indacatérol, 120 mL pour le glycopyrronium et 130 mL pour le tiotropium.

L'association indacatérol/glycopyrronium a été supérieure à chacun des composants de l'association (analyse principale) et au tiotropium sur le VEMS pré-dose, toutefois, les différences observées n'étaient pas cliniquement pertinentes : 70 mL versus indacatérol, 90 mL versus glycopyrronium et 80 mL versus tiotropium.

Pour les critères de jugement secondaires, c'est-à-dire le score focal TDI, le recours au traitement de secours et le score SGRQ-C, une différence significative a été mise en évidence entre l'association indacatérol/glycopyrronium et chacun des composants de l'association uniquement pour le recours au traitement de secours : -0,30 bouffée/jour versus indacatérol ($p = 0,027$), -0,66 bouffée/jour versus glycopyrronium ($p < 0,001$).

L'association fixe indacatérol/glycopyrronium 110 µg/50 µg a été comparée au glycopyrronium 50 µg, en termes de fréquence d'exacerbations modérées à sévères, dans une étude randomisée en double aveugle de 64 semaines chez 2.224 patients atteints de BPCO sévère à très sévère ayant eu au moins une exacerbation de BPCO l'année précédente. L'étude comprenait aussi un bras tiotropium 18 µg administré en ouvert.

Après 64 semaines, la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères a été plus faible avec l'indacatérol/glycopyrronium qu'avec le glycopyrronium : 0,84 versus 0,95 exacerbations/an soit une différence de -0,11 exacerbation/an, RR = 0,88, IC_{95%} = [0,77 ; 0,99], p = 0,038.

Aucune différence significative n'a été observée sur la fréquence des exacerbations modérées à sévères et sur la fréquence des exacerbations sévères entre l'association indacatérol/glycopyrronium et le tiotropium d'une part, et entre le glycopyrronium et le tiotropium d'autre part.

En termes de VEMS pré-dose, l'association indacatérol/glycopyrronium, a été supérieure au glycopyrronium (+70 mL) et au tiotropium (+60 mL) mais les différences observées ne sont pas cliniquement pertinentes.

La non-infériorité de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium 110 µg/50 µg par rapport à l'association libre de ces mêmes principes actifs (indacatérol 150 µg + glycopyrronium 50 µg) a été démontrée en termes de VEMS pré-dose dans une étude randomisée en double aveugle, après 4 semaines de traitement, chez 193 patients atteints de BPCO modérée à sévère : différence de 5 mL, IC_{95%} = [-51 ; 40] avec un seuil de non-infériorité de 100 mL (population PP).

La non-infériorité de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium 110 µg/50 µg par rapport à l'association libre formotérol 12 µg 2 x/jour + tiotropium 18 µg 1 x/jour a été démontrée en termes de qualité de vie évaluée par le score SGRQ-C après 26 semaines de traitement dans une étude randomisée, en double aveugle, triple placebo chez 934 patients atteints de BPCO modérée à sévère : différence de -0,77 points, IC_{95%} = [-2,48 ; 0,93] avec un seuil de non-infériorité de - 4 points (population PP).

Les résultats de ces deux études de non-infériorité doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où les seuils de non-infériorité retenus correspondent aux seuils de pertinence clinique habituellement acceptés dans les études de supériorité alors qu'ils auraient dû leur être inférieurs et où ces études ne comportaient pas de bras placebo pour contrôler la validité interne de l'étude.

La tolérance de l'association indacatérol/glycopyrronium a été évaluée dans une étude de tolérance randomisée en double aveugle versus placebo d'une durée de 52 semaines chez 339 patients atteints de BPCO modérée à sévère.

Les événements indésirables les plus fréquents dans les deux groupes ont été des exacerbations de BPCO (28 % avec l'association indacatérol/glycopyrronium versus 25,7 % avec le placebo), et des infections virales et bactériennes notamment des voies respiratoires supérieures et basses (24,9 % versus 28,8 %), dans une moindre mesure une toux (8,0 % versus 6,2 %), et une fièvre (4,4 % versus 0,9 %). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes pour les événements indésirables graves respiratoires : 4,9 % versus 1,8 % (p = 0,264). Chez 2 patients (exacerbation de BPCO et pneumonie chez l'un et exacerbation de BPCO chez l'autre), les événements ont été suspectés être liés à l'association indacatérol/glycopyrronium.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes sur l'incidence des événements cardio-cérébrovasculaires graves.

Dans le groupe indacatérol/glycopyrronium, 5 patients (2,2 %) ont eu une arythmie et 3 patients (1,3 %) ont eu une réduction de l'écoulement urinaire ou une rétention urinaire.

Par ailleurs, dans l'étude d'efficacité la plus longue, de 64 semaines, ayant comparé l'association indacatérol/glycopyrronium au glycopyrronium et au tiotropium, les événements indésirables les plus fréquents ont été une exacerbation de la BPCO (de 87,1 % à 88 % dans les 3 groupes). Les autres événements indésirables fréquents dans le groupe indacatérol/glycopyrronium ont été similaires à ceux observés dans l'étude de tolérance, notamment les infections, la toux, la fièvre et similaires à ceux observés dans les groupes glycopyrronium et tiotropium.

L'incidence de l'ensemble des événements cardio-cérébrovasculaires, y compris graves, a été similaire dans les 3 groupes.

Au total, le profil de tolérance observé avec l'association indacatérol/glycopyrronium est celui des deux composants, de type anticholinergique et bêta-2 adrénergique.

Le plan de gestion des risques prévoit notamment le suivi des risques importants liés aux effets bêta-2 adrénergiques (effets cardio-cérébrovasculaires, hyperglycémie, hypokaliémie) et aux effets anticholinergiques identifiés (glaucome à angle fermé, obstruction vésicale et rétention urinaire, utilisation chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou en phase terminale) et potentiels (fibrillation auriculaire).

Les effets indésirables les plus fréquents, liés au produit, rapportés chez au moins 3 % des patients avec l'association indacatérol/glycopyrronium et également plus souvent qu'avec le placebo, ont été la toux et la douleur oropharyngée (incluant irritation de la gorge).

Les autres effets indésirables considérés comme fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) sont : nasopharyngite, infection urinaire, sinusite, rhinite, vertiges, céphalées, toux, douleur pharyngée incluant irritation de la gorge, dyspepsie, caries dentaires, gastro-entérite, douleur musculo-squelettique, fièvre, douleur thoracique.

08.4 Programme d'études

Le plan de pharmacovigilance du PGR prévoit deux études post-autorisation :

- Etude d'utilisation de l'association indacatérol/glycopyrronium en Europe (DUS) à partir de bases de données multinationales pour évaluer les caractéristiques des patients nouvellement traités par l'association indacatérol/glycopyrronium, en mettant l'accent sur la prévalence de l'utilisation hors-AMM ainsi que l'utilisation dans les conditions associées aux mises en garde et précautions d'emploi de cette association.
- Etude de tolérance post-AMM (PASS, Post Authorization Safety Studies) pour évaluer le risque relatif de survenue de divers événements indésirables chez les nouveaux patients BPCO traités par indacatérol/glycopyrronium en comparaison aux nouveaux patients BPCO sous traitements comparateurs de la BPCO.

Les risques couverts dans cette étude sont : cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, arythmies cardiaques (brady- et tachyarythmies), insuffisance cardiaque, événements vasculaires cérébraux, diabète, glaucome à angle fermé, obstruction vésicale et rétention urinaire, bronchospasme et fibrillation auriculaire.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

ULTIBRO BREEZHALER, association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium, doit être réservé aux patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément.

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.

► Cette spécialité associe deux bronchodilatateurs de longue durée d'action, l'indacatérol (bêta-2 agoniste) et le glycopyrronium (anticholinergique). Cette association fixe a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes d'amélioration du VEMS pré-dose et de la dyspnée (score focal TDI). Toutefois, les effets obtenus en termes de contrôle des symptômes et de réduction des exacerbations par l'addition de ces deux bronchodilatateurs de longue durée d'action issus de deux classes pharmacologiques différentes par rapport à un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie, bien que statistiquement significatifs, ne sont pas cliniquement pertinents. Les effets indésirables de type anticholinergique et bêta-2 adrénérique ont été peu fréquents dans les études, cependant leur surveillance et leur évaluation doivent être poursuivies et ils nécessitent le respect des précautions d'emploi prévues dans le RCP. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Cette spécialité, association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium, doit être réservée aux patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément. Le traitement par cette spécialité ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par la BPCO est 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 (priorités du GTNDO¹⁰, loi de santé publique¹¹). Toutefois, pour la prise en charge symptomatique de la BPCO, le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques à visée symptomatique existantes.

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

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

¹⁰ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

¹¹ Loi de Santé Publique 2004 * : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique [rapport_DREES_indicateurs - juillet 2005]

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ULTIBRO BREEZHALER chez les patients atteints de BPCO est :

- **Important** uniquement chez les patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément ;
- **insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres cas.

La Commission donne un avis favorable :

- à l'inscription de la présentation d'ULTIBRO BREEZHALER en boîte de 30 gélules sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et
- à l'inscription de la présentation d'ULTIBRO BREEZHALER en boîte de 6 gélules sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

dans le traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes des patients adultes atteints de BPCO modérée à très sévère uniquement lorsque les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ULTIBRO BREEZHALER, association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à l'association de ces principes actifs administrés séparément dans la population des patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément.

010.3 Population cible

La population cible d'ULTIBRO BREEZHALER est définie par les patients adultes atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément.

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 préventif¹², ce qui, rapporté à la population française âgée de plus de 40 ans (données INED 2012) représente 2 470 000 patients atteints de BPCO.

Selon les données épidémiologiques européennes^{13,14,15}, 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 à très sévères, soit un total de 60 % pour les stades modérés à très sévères, ce qui représente 1.482.000 patients.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la prévalence des patients atteints de BPCO modérée à très sévère insuffisamment contrôlée par un bronchodilatateur de

¹² Fuhman 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.

¹³ BEH – Roche – BPCO n°27 – 28 juillet 2007

¹⁴ Hoogendorn et al. Severity distribution of COPD in Dutch general practice. Respir Med 2006;100:3-6

¹⁵ Pena et al. IBERPOC multicenter epidemiological study. CHEST 2000 ;118(4):981-9

longue durée d'action en monothérapie et nécessitant une bithérapie de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action.

Selon les données issues des études cliniques d'ONBRESZ BREEZHALER (indacatérol) et de SEEBRI BREEZHALER (glycopyrronium), le pourcentage de patients traités par indacatérol, glycopyrronium ou tiotropium en monothérapie, ayant eu une réponse en termes de VEMS ou de score TDI n'atteignant pas le seuil de pertinence clinique était de 40 à 60 % soit 590.000 à 890.000 patients. Par conséquent, la population des patients une BPCO modérée à très sévère en échec d'une monothérapie pouvant de ce fait être traités par l'association libre de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action telle que l'association libre d'indacatérol et de glycopyrronium peut être estimée entre 590.000 et 890.000 patients. Seule une fraction de cette population aura des symptômes de BPCO contrôlés par l'association libre d'indacatérol et de glycopyrronium et pourra bénéficier de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium. Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de l'estimer.

A titre informatif, selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) extrapolées à la population française¹⁶, le nombre de sujets adultes (excepté un patient de moins de 18 ans) ayant eu au moins une co-délivrance¹⁷ d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste inhalé de longue durée d'action entre le 01 septembre 2012 et le 31 août 2013 est estimé à 123 927 (IC_{95%} = [116 657 à 131 198]).

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

La Commission souhaite être tenue informée des résultats des études observationnelles et de tolérance demandées dans le Plan de Gestion des Risques.

¹⁶ L'EGB est un échantillon représentatif des assurés sociaux en France. Il contient des informations anonymes sur les prestations remboursées, les caractéristiques démographiques des bénéficiaires et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2012 (n = 602 199) rapporté à la population française au 01/01/2012 (n = 65 585 857). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/108,91.

¹⁷ La co-délivrance était définie comme la délivrance un même jour d'un bronchodilatateur anticholinergique et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste inhalé longue durée d'action.