

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ULTIBRO BREEZHALER (indacatérol, glycopyrronium) bronchodilatateur de longue durée d'action

Pas d'avantage clinique démontré dans la BPCO par rapport à l'association libre d'indacatérol et de glycopyrronium

L'essentiel

- ▶ ULTIBRO BREEZHALER a l'AMM dans le traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).
- ▶ Son intérêt clinique est important uniquement chez les patients ayant une BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium, administrés séparément. ULTIBRO BREEZHALER n'a pas démontré d'avantage par rapport à l'association libre de ses 2 principes actifs.
- ▶ Son intérêt clinique est insuffisant dans les autres cas.

Stratégie thérapeutique

- Pour les patients qui ne sont pas quotidiennement gênés par une dyspnée (BPCO légère stade I), l'utilisation à la demande d'un bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action est généralement suffisante.
- Chez les patients du stade II (BPCO modérée) au stade IV (BPCO très sévère) dont la dyspnée gêne les activités quotidiennes, l'utilisation d'un traitement de fond par bronchodilatateur inhalé de longue durée d'action doit être proposée. Trois bêta-2 agonistes de longue durée d'action (formotérol, salmétérol, indacatérol) et deux anticholinergiques de longue durée d'action (tiotropium, glycopyrronium) ont une AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO. Leur efficacité n'est pas différente.
- Les corticoïdes inhalés sont recommandés uniquement en association à un bronchodilatateur inhalé de longue durée d'action chez des patients avec un VEMS < 50 % de la valeur théorique et présentant des exacerbations répétées, aux stades sévère (stade III) ou très sévère (stade IV). En France, seuls des corticoïdes inhalés en association fixe avec un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ont une AMM dans cette indication.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

ULTIBRO BREEZHALER 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.

Données cliniques

- L'association fixe indacatérol/glycopyrronium (110 µg/50 µg) a été comparée à chacun des composants de l'association aux mêmes doses, administrés 1 fois/jour, 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. Après 26 semaines, l'ensemble des traitements actifs ont été supérieurs au placebo en termes de VEMS 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, Les différences observées n'étaient toutefois pas cliniquement pertinentes : 70 mL versus indacatérol, 90 mL versus glycopyrronium et 80 mL versus tiotropium.

- L'association fixe indacatérol/glycopyrronium (110 µg/50 µg) a été comparée au glycopyrronium (50 µg) administrés 1 fois/jour, 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 entre l'association indacatérol/glycopyrronium et le tiotropium d'une part, et entre le glycopyrronium et le tiotropium d'autre part sur la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères et sur la fréquence des exacerbations sévères.
- La non-infériorité de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium (110 µg/50 µg) par rapport à l'association libre de ces mêmes principes actifs aux mêmes doses a été démontrée en termes de VEMS après 4 semaines de traitement de même que la non-infériorité de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium (110 µg/50 µg) par rapport à l'association libre formotérol (12 µg) x2/jour + tiotropium (18 µg) x1/jour en terme de qualité de vie, évaluée par le score SGRQ-C après 26 semaines de traitement (études randomisées en double aveugle).
- Le profil de tolérance observé avec l'association indacatérol/glycopyrronium est celui des deux composants, de type anticholinergique et bêta-2 adrénergique.
Les effets indésirables les plus fréquents 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 effets indésirables considérés comme très fréquents (≥1/10) sont des infections des voies respiratoires hautes. Les autres effets indésirables considérés comme fréquents (≥ 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.

Intérêt du médicament

Chez les patients atteints de BPCO le service médical rendu* par ULTIBRO BREEZHALER est :

- important 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 dans les autres cas.
- ULTIBRO BREEZHALER 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.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »