

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 novembre 2017

Date d'examen par la Commission : 7 juin 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 juin 2017
a fait l'objet d'une audition le 25 octobre 2017 et
d'observations examinées le 22 novembre 2017.*

indacatérol, bromure de glycopyrronium**ULTIBRO BREEZHALER 85 µg/43 µg, poudre pour inhalation en gélule**

Boîte de 10 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 300 388 0 2)

Boîte de 30 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 275 664 7 9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC	R03AL04 (adrénergique en association avec un anticholinergique)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission
Listes concernées	Boîte de 30 gélules : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Boîte de 10 gélules : Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Ultibro Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

SMR	Modéré.
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la faible quantité d'effet associée à l'association indacatérol/glycopyrronium en termes de réduction des symptômes et des exacerbations de BPCO, - l'absence de démonstration d'une supériorité l'association indacatérol/glycopyrronium par rapport aux autres spécialités associant un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action et un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action, - l'absence de démonstration d'une supériorité de l'association indacatérol/glycopyrronium sur la fréquence des exacerbations de BPCO sévères par rapport au placebo et aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action en monothérapie ou en association, <p>ULTIBRO BREEZHALER 85 µg/43 µg, poudre pour inhalation en gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la prise en charge thérapeutique des symptômes de bronchopneumopathie chronique obstructive.</p>
ISP	En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : ULTIBRO BREEZHALER n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la BPCO.
Place dans la stratégie thérapeutique	ULTIBRO BREEZHALER est un traitement de seconde intention chez les patients atteints de BPCO modérée à très sévère en cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur de longue durée d'action.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/09/2013 Nouveau conditionnement en boîte de 10 gélules : 09/10/2015 Plan de Gestion des Risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes supérieures R03A Adrénergiques pour inhalation R03AL Adrénergiques en association avec des anticholinergiques R03L04 Indacatérol et bromure de glycopyrronium

02 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

Dans son avis du 7 mai 2014 (première demande d'inscription), la Commission avait considéré que le SMR d'ULTIBRO BREEZHALER était :

- 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 et
- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres cas, et que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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.

Le 7 septembre 2016, la Commission a examiné SPIOLTO RESPIMAT et ANORO, deux nouvelles spécialités inhalées associant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) à un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) ayant une AMM dans le traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la BPCO.

La Commission a considéré que le SMR de SPIOLTO RESPIMAT et d'ANORO était modéré dans l'indication de leur AMM et que ces spécialités n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique des symptômes de bronchopneumopathie chronique obstructive.

Suite à cet examen, la Commission a souhaité réévaluer le SMR et l'ASMR d'ULTIBRO BREEZHALER.

Cet examen ne concerne pas la présentation en boîte de 6 gélules (CIP : 34009 275 662 4 0) pour laquelle une demande de radiation a été faite conjointement au dépôt du dossier de réévaluation du SMR et de l'ASMR d'ULTIBRO BREEZHALER en boîte de 10 et 30 gélules.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Ultibro Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

▪ 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 5.2 du RCP).

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 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Ultibro Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. La sécurité et l'efficacité d'Ultibro Breezhaler chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

▪ Mode d'administration

Voie inhalée. Les gélules ne doivent pas être avalées.

Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler (voir rubrique 6.6 du RCP).

Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif d'inhalation et l'administration du médicament. En l'absence d'amélioration des symptômes respiratoires, il convient de vérifier que le patient inhale correctement le produit.

Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

► Bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action sous forme inhalée (LABA)

DCI	Nom / Laboratoire	Indications	SMR (Date avis CT)	ASMR (Date avis CT)	Pris en charge
Formotérol	ASMELOR NOVOLIZER 12 µg Meda Pharma	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action.	Important (renouvellement de l'inscription : 08/02/2017)	Sans objet	Oui
	ATIMOS 12 µg Chiesi	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (inscription : 06/02/2008)	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.	Oui
	FORMOAIR 12 µg Chiesi		Important (inscription : 06/02/2008)	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.	Oui
	FORADIL 12 µg Novartis Pharma	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (renouvellement de l'inscription : 29/02/2012)	Sans objet	Oui
	OXIS TURBUHALER 12 µg AstraZeneca	Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive	Important (renouvellement de l'inscription : 13/01/2010)	Sans objet	Oui (non commercialisé)

Indacatérol	HIROBRIZ BREEZHALER 150 µg, 300 µg Novartis Pharma	Traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (renouvellement de l'inscription : 08/02/2017)	ASMR V (15/12/2010)	Oui
	ONBREZ BREEZHALER 150 µg, 300 µg Novartis Pharma		Important (renouvellement de l'inscription : 08/02/2017)	Sans objet	Oui
	OSLIF BREEZHALER 150 µg, 300 µg Novartis Pharma		Important (renouvellement de l'inscription : 08/02/2017)	Sans objet	Oui
Salmétérol	SEREVENT 25 µg GlaxoSmithKline	Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive	Important (renouvellement de l'inscription : 07/10/2015)	Sans objet	Oui
	SEREVENT DISKUS 50 µg GlaxoSmithKline		Important (renouvellement de l'inscription : 07/10/2015)	Sans objet	Oui
Olodatérol	STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg Boehringer Ingelheim	traitement bronchodilatateur continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Modéré (18/03/2015)	STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg/dose (2 bouffées par jour en une seule prise) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres traitements bronchodilatateurs de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu des patients atteints de BPCO.	Oui

► Bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action sous forme inhalée (LAMA)

DCI	Nom / Laboratoire	Indications	SMR (Date avis CT)	ASMR (Date avis CT)	Pris en charge
Tiotropium	SPIRIVA 18 µg Boehringer Ingelheim	Traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) (≥ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme	Important (renouvellement de l'inscription : 03/02/2016)	Sans objet	Oui
	SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose Boehringer Ingelheim		Important (renouvellement de l'inscription : 03/02/2016)	Sans objet	Oui
Glycopyrronium	SEEBRI BREEZHALER 44 µg Novartis Pharma	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (inscriptions : 24/07/2013 et 25/11/2015)	SEEBRI BREEZHALER 44 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule.	Oui
Uméclidinium	INCRUSE 55 µg GlaxoSmithKline	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (inscription : 20/01/2016)	INCRUSE 55 µg, poudre pour inhalation, n'apporte pas du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu de la BPCO.	Oui
Acéclidinium	BRETARIS GENUAIR 322 µg Menarini EKLIRA GENUAIR 322 µg Almirall	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)	Insuffisant (17/04/2013)	Sans objet	Non

▮ Associations fixes LABA + LAMA

DCI	Nom / Laboratoire	Indications	SMR (Date avis CT)	ASMR (Date avis CT)	Pris en charge Oui/non
Formotérol Aclidinium	BRIMICA GENUAIR 340/12 µg Menarini	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive	Insuffisant (16/03/2016)	Sans objet	Non
Vilantérol Uméclidinium	ANORO 55/22 µg GlaxoSmithKline	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive	Modéré (07/09/2016)	ANORO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) <u>dans la prise en charge thérapeutique</u> des symptômes de la bronchopneumopathie chronique obstructive. (07/09/2016)	Oui
Olodatérol Tiotropium	SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg Boehringer Ingelheim	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive	Modéré (07/09/2016)	SPIOLTO RESPIMAT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) <u>dans la prise en charge thérapeutique</u> des symptômes de la bronchopneumopathie chronique obstructive. (07/09/2016)	Oui

Associations fixes LABA + corticoïde

DCI	Nom / Laboratoire	Indications dans la BPCO	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/Non
Propionate de fluticasone, salmétérol	SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose GlaxoSmithKline	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.	18/07/2012 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
Budésonide, formotérol	SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose AstraZeneca	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.	18/07/2012 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
dipropionate de béclométhasone, fumarate de formotérol	INNOVAIR / FORMODUAL 100/6 µg/dose Chiesi	Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.	17/12/2014	Modéré	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.	Oui
Furoate de fluticasone, vilanterol	RELVAR ELLIPTA 92/22 µg GlaxoSmithKline	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.	17/12/2014	Modéré	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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.	Oui

Budésonide, fumarate de formotérol dihydraté	DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg Teva Santé	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	04/03/2015	Modéré	DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg, poudre pour inhalation, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER dans la prise en charge de la BPCO	Oui
Budésonide Fumarate de formotérol	GIBITER EASYHALER 320 µg/9 µg/inhalation et 160 µg/4,5 µg/inhalation Menarini	Chez l'adulte (à partir de 18 ans), traitement symptomatique chez les patients présentant une BPCO sévère (VEMS post-bronchodilatateur < 70 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement régulier par bronchodilatateur (voir aussi rubrique 4.4).	22/11/2017	Modéré	Les spécialités GIBITER EASYHALER 320 µg/9 µg/inhalation et 160 µg/4,5 µg/inhalation, poudre pour inhalation sont similaires aux spécialités SYMBICORT TURBUHALER, par conséquent, la Commission considère qu'elles n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µ/dose et 200/6 µg/dose dans la prise en charge de la BPCO.	Non encore évalué

05.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ULTIBRO BREEZHALER sont les associations fixes ou libres de LABA et LAMA.

Dans la mesure où les associations fixes LABA + corticoïde sont réservés, selon les recommandations actuelles et suite aux résultats de l'étude FLAME, à une population particulière de patients exacerbateurs sans dyspnée non éligibles au traitement par association de 2 bronchodilatateurs de longue durée d'action, les associations fixes LABA + corticoïde ne peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis et motif de la demande	<p>Avis du 7 mai 2014</p> <p>Inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux (B/30) et agréés aux collectivités et divers services publics (B/6)</p>
Conditionnements concernés	<p>Boîte de 6 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 275 662 4 0)</p> <p>Boîte de 30 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 275 664 7 9)</p>
Indication concernée	<p>« Ultibro Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive. »</p>
Libellé du SMR	<p>La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.</p> <p>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.</p> <p>Le traitement par cette spécialité ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice.</p> <p>Il existe des alternatives médicamenteuses.</p> <p>Intérêt de santé publique :</p> <p>En termes de santé publique, le fardeau induit par la BPCO est majeur.</p> <p>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 publique). Toutefois, pour la prise en charge symptomatique de la BPCO, le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques à visée symptomatique existantes.</p> <p>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.</p> <p>En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ULTIBRO BREEZHALER.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ULTIBRO BREEZHALER chez les patients atteints de BPCO est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Important uniquement chez les patients atteints de BPCO modérée à

	<p>très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres cas. <p>La Commission donne un avis favorable :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>dans le traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes des patients adultes atteints de BPCO <u>modérée à très sévère uniquement lorsque les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément</u> et aux posologies de l'AMM.</p> <p>Taux de remboursement proposé : 65 %</p>
Libellé de l'ASMR	<p>ULTIBRO BREEZHALER, association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>, inexistante) <u>par rapport à l'association de ces principes actifs administrés séparément</u> 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>
Date de l'avis et motif de la demande	<p>Avis en date du 3 février 2016</p> <p>Inscription d'un nouveau conditionnement en B/10 sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics</p>
Conditionnement concerné	<p>Boîte de 10 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 300 388 0 2)</p>
Indication concernée	<p>« Ultibro Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive. »</p>
Libellé du SMR	<p>La Commission considère que le service médical rendu par ULTIBRO BREEZHALER 85 µg/43 µg, poudre pour inhalation en gélule en boîte de 10 gélules + 1 inhalateur, chez les patients atteints de BPCO est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>La Commission donne un avis favorable à l'inscription 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 <u>uniquement lorsque les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément et aux posologies de l'AMM.</u></p>
Libellé de l'ASMR	<p>Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations déjà inscrites.</p>

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Note : chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur est de 110 µg de maléate d'indacatérol équivalant à 85 µg d'indacatérol et de 50 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 43 µg de glycopyrronium. La valeur de 110/50 µg d'indacatérol/glycopyrronium a été conservée pour la présentation des résultats des études.

07.1 Rappel des données précédentes (avis du 7 mai 2014)

Lors de la demande d'inscription d'ULTIBRO BREEZHALER sur les listes Sécurité sociale et collectivités, 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) : cette étude est la seule à avoir comparé l'association fixe indacatérol/glycopyrronium à l'association libre de ces principes actifs, toutefois, du fait de la courte durée de l'étude (4 semaines), ces données sont à considérer à titre exploratoire.
- 1 étude de non-infériorité de 26 semaines versus l'association libre tiotropium + formotérol (QUANTIFY)
- 2 études croisées versus tiotropium et placebo (A2305 BRIGHT et A2322 BLAZE) : ces études n'ont pas été 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/salmérol (A2313 ILLUMINATE) : cette étude n'a pas été décrite 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/salmérol 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.

► Efficacité

Etude SHINE versus indacatérol, glycopyrronium, tiotropium et placebo :

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 ($p < 0,001$).

Etude SPARK versus glycopyrronium, tiotropium et placebo :

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.

Etude BEACON versus l'association libre d'indacatérol et de glycopyrronium :

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).

Etude QUANTIFY versus l'association libre tiotropium + formotérol :

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).

Remarque : 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.

► Tolérance

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

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.

07.2 Nouvelles données d'efficacité

Le laboratoire a réalisé deux nouvelles études cliniques d'efficacité depuis le précédent examen par la Commission :

- 1 étude ayant comparé l'association fixe indacatérol/glycopyrronium 110/50 µg en une prise par jour en termes d'efficacité à l'association fixe fluticasone/salmétérol 500/50 µg en deux prises par jour en termes de fréquence des exacerbations (étude A2318 FLAME¹) chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère ayant ≥ 1 antécédent d'exacerbation au cours de l'année précédente ;
- 1 étude ayant comparé l'association fixe indacatérol/glycopyrronium 110/50 µg en une prise par jour en termes d'efficacité sur la fonction respiratoire versus l'association fixe fluticasone/salmétérol 500/50 µg en deux prises par jour en termes de VEMS résiduel (étude A2331 LANTERN²) chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère ayant ≤ 1 antécédent d'exacerbation au cours de l'année précédente. Dans la mesure où ces critères d'inclusion ne sont pas conformes à l'AMM de SERETIDE DISKUS (nécessité d'avoir des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu) et en l'absence de bras placebo, ces résultats ne peuvent être pris en considération.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni une étude observationnelle issue de la littérature ayant évalué en vie réelle les techniques d'inhalation des patients avec les six dispositifs d'inhalation les plus fréquemment prescrits dans le cadre du traitement continu de la BPCO (étude de Molimard et al.³).

¹ Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med. 2016;374:2222-34

² Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang, Thach C et al. LANTERN : a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. International Journal of COPD 2015 ;10 :1015-1026

³ Molimard M, Raheison C, Lignot S et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handing: real-life assessment of 2935 patients. Eur Resp J 2017;49:1601-794.

Cette étude ne sera pas présentée ci-après dans la mesure où elle ne porte pas spécifiquement sur l'association indacatérol/glycopyrronium et n'apporte pas d'élément probant sur l'efficacité d'ULTIBRO BREEZHALER.

Etude FLAME Versus association fixe fluticasone/salmétérol	
Objectif de l'étude	Démontrer que l'association fixe indacatérol/glycopyrronium 110/50 µg en une prise par jour est au moins non-inférieure à l'association fixe fluticasone/salmétérol 500/50 µg en deux prises par sur le taux d'exacerbations (légères / modérées / sévères) pendant 52 semaines de traitement chez de patients atteints de BPCO modérée à très sévère ayant des antécédents d'exacerbation.
Méthode	Etude randomisée en double aveugle, double placebo, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Etude réalisée entre juillet 2013 et septembre 2015
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 40 ans ▪ BPCO modérée à très sévère (selon GOLD 2011) ayant un VEMS post-bronchodilatateur ≥ 25 % et < 60 % de la valeur normale prédite avec un rapport VEMS/CV < 0,7 à la visite 101 (J-28), et ayant eu au cours de l'année précédente au moins une exacerbation modérée ou sévère. ▪ Prise de traitements de la BPCO de façon stable au moins 60 jours avant la période de screening ▪ Tabagiques ou ex-tabagiques (≥ 10 paquets-années), ▪ mMRC ≥ 2 (modified Medical Research Council Dyspnea Scale)
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exacerbation dans les 6 semaines ou infection respiratoire dans les 4 semaines précédant l'inclusion, ou dans la période précédant la randomisation. <p><u>Critères de non-inclusion communs avec ceux de l'étude LANTERN :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Exacerbation de BPCO nécessitant un traitement par antibiotiques et/ou par corticoïdes par voie orale et/ou nécessitant une hospitalisation au cours des 6 semaines avant la visite n°1. ▪ Antécédents d'asthme ▪ Exacerbation de BPCO et/ou une infection des voies respiratoires entre la sélection et la randomisation. Il était néanmoins possible de les sélectionner de nouveau au minimum 6 semaines après la résolution de leur exacerbation et/ou de leur infection. ▪ Maladie pulmonaire concomitante (ex : tuberculose pulmonaire ou dilatation des bronches, sarcoïdose, maladie pulmonaire interstitielle ou hypertension artérielle pulmonaire) ▪ Diabète de type I ou d'un diabète de type II non contrôlé ▪ Antécédents de syndrome du QT long ou qui avaient un QT corrigé > 450 ms pour les hommes et les femmes (selon la méthode Fridericia) confirmé par un ECG cliniquement significatif ▪ Anomalies à l'ECG significatives cliniquement ▪ Pathologies cliniquement significatives rénales, cardiovasculaires, arythmie, neurologiques, endocriniennes, immunologiques, psychiatriques, gastro-intestinales, hépatiques ou anomalies hématologiques pouvant interférer sur les résultats en termes d'efficacité et de tolérance des traitements étudiés ▪ Glaucome à angle fermé, d'hyperplasie prostatique symptomatique ou d'une obstruction du col de la vessie ou d'une insuffisance rénale modérée ou sévère ou de rétention urinaire ▪ Antécédents de tumeur maligne (traitée ou non traitée), quel que soit l'organe atteint, dans les 5 dernières années, à l'exception d'un carcinome basocellulaire localisé de la peau ▪ Anomalie des tests biologiques ou une pathologie significative comme (liste non limitative) : une maladie cardiaque ischémique instable, une insuffisance ventriculaire gauche, des antécédents d'infarctus du myocarde, une arythmie (sauf FA chronique stable)... ▪ Femmes enceintes ou allaitant, femmes en âge de procréer (c'est-à-dire toutes les femmes physiologiquement susceptibles d'être enceintes)
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IND/GLY : association fixe indacatérol/glycopyrronium 110/50 µg en une prise par jour ▪ FC/SAL : association fixe fluticasone/salmétérol 500/50 µg en deux prises par jour.
Traitements concomitants autorisés / non autorisés	<p>Seul le salbutamol ou l'albutérol pouvaient être utilisés comme traitement de secours tout au long de l'étude.</p> <p>L'utilisation préexistante d'un β2 agoniste de longue durée d'action (LABA), d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA), ou d'un corticoïde inhalé (CI) associé ou non à un LABA, était interrompue à l'entrée dans la période de pré-inclusion et tous les patients ont reçu du tiotropium au cours de cette période.</p> <p>Le salbutamol et l'albutérol ne devaient pas être administrés au cours des 6 heures précédant la randomisation. Les patients devaient arrêter à la fois tiotropium (au moins 24 heures) et ipratropium (au moins 8 heures) avant la randomisation. Les CI et les bronchodilatateurs (en dehors des médicaments de l'étude) ont été interdits pendant la période de pré-inclusion et pendant toute la durée de l'étude.</p>

<p>Schéma de l'étude</p>	
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Fréquence des exacerbations (légères, modérées et sévères)</p> <p><u>Définition des exacerbations légères, modérées et sévères</u> Les exacerbations étaient définies par l'aggravation pendant au moins deux jours consécutifs de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - au moins deux symptômes majeurs (dyspnée, volume ou purulence de l'expectoration) - ou d'un symptôme majeur et d'un symptôme mineur (mal de gorge, rhume, fièvre sans autre cause, toux, sifflement). <p>Une exacerbation était considérée comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - légère s'il existait une aggravation des symptômes pendant plus de 2 jours consécutifs n'ayant pas nécessité d'avoir recours aux corticoïdes par voie systémique ou aux antibiotiques. - modérée si elle nécessitait le recours aux corticoïdes par voie systémique ou aux antibiotiques, ou aux 2. - sévère si une hospitalisation était nécessaire. Une visite aux urgences de plus de 24 heures était considérée comme une hospitalisation. <p><u>Méthode de prise en compte des exacerbations</u> Les exacerbations de BPCO étaient comptabilisées entre la prise de la première dose et un jour après la prise de la dernière dose de traitement. Les exacerbations survenant dans les 7 jours suivant une précédente exacerbation ont été comptabilisées comme un seul événement. Les patients renseignaient les symptômes, la fièvre...deux fois par jour sur un journal électronique.</p>
<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fréquence annuelle par patient et délai de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère, ou de la première exacerbation sévère ▪ VEMS à 52 semaines ▪ qualité de vie mesurée par le SGRQ-C à 52 semaines ▪ Recours au traitement de secours au cours des 52 semaines de traitement
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Il était prévu de randomiser 5 744 patients (2 872 patients dans chaque groupe) sur la base de l'hypothèse d'une réduction du risque d'exacerbation (toutes sévérités confondues) de l'association IND/GLY de 13,75 % versus placebo, d'une marge de non-infériorité pour le rapport de fréquence des exacerbations de 1,15 , d'un pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude de 30 %, d'un risque alpha de 5 % et d'une puissance de l'étude de d'au moins 95 %.</p> <p>La taille de l'échantillon devait aussi permettre de démontrer, avec la même marge de non-infériorité, une puissance de l'étude de 80 % et un risque alpha de 5 % et sur l'hypothèse d'une fréquence annuelle des exacerbations de 0,9 et en tenant compte de pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude de 30 %.</p>

Méthode d'analyse des résultats	<p>L'objectif principal de l'étude était de démontrer la <u>non-infériorité</u> d'IND/GLY 110/50 µg en une prise par jour par rapport à FC/SAL 500/50 µg en deux prises par jour en termes de fréquence des exacerbations total (légères / modérées / sévères) après 52 semaines de traitement.</p> <p>Il pouvait être conclu à la non-infériorité si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport de fréquence des exacerbations était < 1,15),</p> <p>En cas de démonstration de la non-infériorité le protocole prévoyait de tester la <u>supériorité</u> d'IND/GLY 110/50 µg par rapport à FC/SAL 500/50 µg pour la fréquence des exacerbations toutes sévérités confondues à 52 semaines de traitement. La supériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des fréquences était < 1)</p> <p>Les analyses sur le critère de jugement principal ont été effectuées sur les populations en per-protocole (PP) et en intention-de-traiter (ITT).</p> <p>Définition des différentes populations étudiées : ITT : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude PP : tous les patients inclus dans l'ITT sans déviation majeure au protocole.</p>
--	--

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Au total, 3 362 patients ont été randomisés dont 3 354 ont été inclus dans la population en intention de traiter (ITT) et 3 084 dans la population *per protocole* (PP). La répartition des effectifs dans les différentes populations et des différents groupes de traitement figurent dans le tableau 1.

Tableau 1 : Répartition des effectifs de l'étude (étude FLAME)

Populations	IND/GLY	FC/SAL	Total
Nombre de sujets randomisés	1 680	1 682	3 362
Nombre de patients traités (population en ITT)	1 675	1 679	3 354
Nombre de patients analysés en per protocole (PP)	1 528 (90,9 %)	1 556 (92,5 %)	3 084 (91,7 %)

Huit patients ont été exclus de la population randomisée, avant la levée d'aveugle, pour des raisons de non-respect des Bonnes Pratiques Cliniques ou parce qu'ils n'avaient pas reçu le traitement. Par conséquent, l'analyse a porté sur une population ITT modifiée (mITT).

Le pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude a été de 17,8 % pour l'ensemble de l'effectif, les causes principales étant, dans les deux groupes, un événement indésirable (7,7 % dans le groupe IND/GLY et 8,6 % dans le groupe FC/SAL) et la décision du patient (6,6 % et 7,4 % respectivement). Seulement 1,2 % des patients ont arrêté le traitement pour manque d'efficacité.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes de traitement.

L'âge moyen des patients était de 64,6 ans et il s'agissait majoritairement de patients de sexe masculin (76,1 %).

Les patients avaient une BPCO majoritairement sévère (58,1 %) et modérée (33,4 %) et la BPCO très sévère représentait 7,6 % des cas. Selon la classification GOLD 2015, la majorité des patients avaient une BPCO symptomatique avec un risque élevé d'exacerbation (groupe D : 74,8 %) ou symptomatique avec un risque faible (groupe B : 24,4 %). Les deux autres catégories, risque faible et peu symptomatique (groupe A) et risque élevé et peu symptomatique (groupe C) représentaient chacune 0,1 % des patients.

La quasi-totalité des patients (99,8 %) avait un stade mMRC ≥ 2, 71,7 % avaient un stade 2 et 25,9 % un stade 3.

La majorité des patients (80,6 %) avaient eu 1 exacerbation au cours de l'année précédente et 19,3 % avaient eu ≥ 2 exacerbations au cours de l'année précédente.

La durée moyenne de la BPCO était de 7,3 ans.

Avant l'inclusion, 56,3 % utilisaient des corticoïdes inhalés, 67,1 % un LABA, environ 60 % des patients, un LAMA et 46,5 % une association LABA/corticoïde inhalé.

La majorité des patients étaient des ex-fumeurs (60,4 %) et 39,6 % des fumeurs actuels. Le nombre moyen de paquets-années était de 41,8.

A l'inclusion, les patients avaient un VEMS moyen pré-bronchodilatateur de 1,017 L dans le groupe IND/GLY et de 1,005 L dans le groupe FC/SAL. La réversibilité du VEMS post-bronchodilatateur était de 22,4 %.

► Critère de jugement principal

Après 52 semaines de traitement, la fréquence annuelle des exacerbations toutes sévérités confondues a été de 3,59 dans le groupe IND/GLY et de 4,03 dans le groupe FC/SAL, soit un rapport (RR) de 0,89, IC_{95%} = [0,83 ; 0,96] (population PP). La borne supérieure de l'IC_{95%} du rapport des fréquences annuelles étant inférieure à la borne de non-infériorité prédéfinie (1,15), il peut être conclu à la non-infériorité de l'association IND/GLY par rapport à l'association FC/SAL. On ne dispose pas des résultats sur l'analyse de non-infériorité dans la population mITT.

Le protocole prévoyait, en cas de démonstration de non-infériorité, une analyse de la supériorité sur le taux d'exacerbation total à 52 semaines de traitement. Les résultats de cette analyse démontrent la supériorité d'IND/GLY par rapport à SFC avec un rapport des taux de 0,88 (0,82-0,94 ; p < 0,001), soit une diminution de 12 % (mITT).

► Critères de jugement secondaires

Dans la mesure où aucun procédé de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'a été prévu au protocole, ces résultats sont à interpréter avec prudence.

Fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères

Après 52 semaines, traitement, la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères ont été de 0,98 dans le groupe IND/GLY versus 1,19 dans le groupe FC/SAL, soit une réduction de 17 % (rapport des fréquences de 0,83, IC_{95%} = [0,75 ; 0,91], p < 0,001).

Fréquence annuelle des exacerbations sévères

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes sur les seules exacerbations sévères.

Délais d'apparition des exacerbations

- L'association IND/GLY a retardé significativement le délai d'apparition de la 1^{ère} exacerbation modérée ou sévère avec une diminution de 22 % du risque instantané de survenue : HR = 0,78 ; IC_{95%} = [0,70 ; 0,86] ; p < 0,001.
- L'association IND/GLY a retardé significativement le délai d'apparition de la 1^{ère} exacerbation sévère avec une diminution de 19 % du risque instantané de survenue : HR = 0,81 ; IC_{95%} : [0,66 ; 1] ; p = 0,046.

VEMS résiduel pré-dose

Au cours des 52 semaines de traitement, la variation du VEMS pré-dose moyenne par rapport à la valeur initiale a été de +15 mL dans le groupe IND/GLY et de -48 mL dans le groupe FC/SAL soit une amélioration moyenne de 62 mL dans le groupe IND/GLY comparativement au groupe FC/SAL (p < 0,001).

VEMS post-dose

L'association IND/GLY a amélioré le VEMS post-dose ASC_{0-12h} de +110 mL à la 52^{ème} semaine par rapport à l'association FC/SAL. Cette amélioration est statistiquement significative (p < 0,001) et cliniquement pertinente (≥ 100 mL).

Qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée par le SGRQ-C (Saint George's Respiratory Questionnaire for COPD patients). Les différences entre les groupes entre les semaines 12 et 52 sont comprises entre -1,2 à -1,8 point ($p \leq 0,003$).

Le pourcentage de patients répondeurs à la 52^{ème} semaine (diminution d'au moins 4 unités sur le score) était de 49,2 % dans le groupe IND/GLY et de 43,7 % dans le groupe FC/SAL : OR = 1,30 ($p < 0,001$).

Recours aux traitements de secours

L'association IND/GLY a diminué l'utilisation quotidienne d'un médicament de secours (albutérol/salbutamol) d'environ 0,25 inhalation par jour par rapport à l'association FC/SAL ($p < 0,001$).

07.3 Nouvelles données de tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

► Etude FLAME

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 86,9 % dans le groupe IND/GLY et de 89,2 % dans le groupe FC/SAL.

La sévérité des EI, respectivement dans les groupes IND/GLY, a été :

- légère chez 30,3 % et 27,7 % des patients
- modérée chez 39,9 % et 43,1 % des patients
- graves chez 16,7 % et 18,4 % des patients

Les EI les plus fréquents dans les deux groupes ont été une exacerbation de la BPCO (77,4 % dans le groupe IND/GLY versus 81,8 % dans le groupe FC/SAL) et des infections des voies respiratoires, principalement une rhinopharyngite (11,7 % versus 11,6 %) (voir Tableau 3). Une pneumonie a été rapportée chez 3,2 % des patients du groupe IND/GLY et 4,8 % des patients du groupe FC/SAL ($p = 0,2$, analyse a posteriori demandée par la FDA).

Les infections fongiques orales ont été plus fréquentes dans le groupe FC/SAL (6,0 %) que dans le groupe IND/GLY (1,4 %).

Tableau 3 : Evénements indésirables les plus fréquents (au moins 1,0 % dans un groupe de traitement) incluant les exacerbations par terme préférentiel – étude FLAME)

Classification MedDRA par Terme préférentiel	IND/GLY N = 1678 n (%)	SFC N = 1680 n (%)
Patients avec au moins un évènement indésirable	1459 (86,9)	1498 (89,2)
Termes préférentiels		
BPCO	1299 (77,4)	1374 (81,8)
Rhinopharyngite	197 (11,7)	195 (11,6)
IVRS virale	132 (7,9)	138 (8,2)
IVRS bactérienne	125 (7,4)	168 (10,0)
Infection respiratoire basse	82 (4,9)	98 (5,8)
Infection respiratoire haute	80 (4,8)	81 (4,8)
<u>Pneumonie</u>	<u>53 (3,2)</u>	<u>80 (4,8) (p = 0,02)</u>
Toux	50 (3,0)	51 (3,0)
Dyspnée	49 (2,9)	51 (3,0)

Hypertension	46 (2,7)	42 (2,5)
Céphalée	38 (2,3)	35 (2,1)
Douleur dorsale	35 (2,1)	34 (2,0)
Grippe	35 (2,1)	56 (3,3)
Douleur oro-pharyngée	35 (2,1)	33 (2,0)
Bronchite	29 (1,7)	44 (2,6)
Rhinite	27 (1,6)	28 (1,7)
Œdème périphérique	26 (1,5)	14 (0,8)
Douleur thoracique non cardiaque	21 (1,3)	13 (0,8)
Arthralgie	20 (1,2)	24 (1,4)
Constipation	20 (1,2)	17 (1,0)
Diarrhée	20 (1,2)	24 (1,4)
Candidose buccale	20 (1,2)	71 (4,2)
Troubles digestifs fonctionnels	18 (1,1)	9 (0,5)
Pyrexie	18 (1,1)	29 (1,7)
Douleur musculo-squelettique	17 (1,0)	13 (0,8)
IVR virale	17 (1,0)	8 (0,5)
Sinusite	17 (1,0)	21 (1,3)
Sécheresse de la bouche	16 (1,0)	3 (0,2)
Infection urinaire basse	15 (0,9)	22 (1,3)
Gastrite	10 (0,6)	22 (1,3)
Gastroentérite	10 (0,6)	19 (1,1)
Augmentation des expectorations	10 (0,6)	23 (1,4)
Sécheresse de la bouche	7 (0,4)	28 (1,7)
Dysphonie	7 (0,4)	30 (1,8)
Candidose oro-pharyngée	2 (0,1)	17 (1,0)

Le pourcentage de patients ayant eu un EI grave cardiovasculaire a été comparable dans les deux groupes (2,4 % versus 2,7 %). Aucun n'a été fatal.

Vingt-quatre décès sont survenus au cours de l'étude dont un seul (arrêt cardiaque) a été suspecté être lié au traitement dans le groupe IND/GLY.

► Etude de tolérance RADIATE

Il s'agit d'une randomisée en double aveugle ayant pour objectif principal de démontrer la non-infériorité la tolérance à long terme de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium (IND/GLY) 110/50 µg en une prise par jour versus le tiotropium (TIO) 18 µg en une prise par jour et versus placebo chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère. Les patients ont été randomisés entre octobre 2012 et février 2015 dans 19 pays et ont été suivis pendant 52 semaines.

Le critère de jugement principal de l'étude était la fréquence d'événements indésirables graves (EIG). La non-infériorité de l'association IND/GLY devait être démontrée par rapport au TIO et au placebo avec un seuil de non-infériorité de 1,8 % pour l'Odds Ratio (OR).

L'un des critères secondaires de jugement était un critère composite comportant la mortalité (toutes causes confondues) et les EIG cardio-cérébrovasculaires.

Résultats :

Au total, 1216 patients ont été randomisés dont 407 dans le groupe IND/GLY, 405 dans le groupe TIO et 404 dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant abandonné le traitement était de 16 %, la survenue d'EI étant la principale raison de l'arrêt (6,2%), avec des pourcentages comparables dans les différents groupes de traitement.

EIG graves (critère de jugement principal) :

Après 52 semaines de traitements, la fréquence des EIG a été de 13,5 % dans le groupe IND/GLY, 13,6 % dans le groupe TIO et 12,4 % dans le groupe placebo. L'OR a été de 1,14 versus placebo ($IC_{95\%} = [0,75 ; 1,73]$) et de 0,98 versus TIO ($IC_{95\%} = [0,65 ; 1,49]$). Pour chacune comparaisons, il peut être conclu à la non-infériorité de l'association IND/GLY par rapport à son comparateur, TIO ou placebo, dans la mesure où la borne supérieure de l'intervalle de confiance de l'OR est inférieur au seuil de non-infériorité de 1,8.

Les EIG les plus fréquemment rapportés concernaient la classe système-organe, « affection des voies respiratoires, thoraciques et médiastinales », avec une incidence similaire dans les groupes de traitement : IND/GLY (5,9 %), TIO (5,4 %) et placebo (6,2 %). L'exacerbation de la BPCO a été l'EIG le plus fréquemment rapporté avec une incidence similaire dans les trois groupes : IND/GLY (4,9 %), TIO (4,4 %) et placebo (5,7 %).

Critère composite (décès et EI cardio-cérébrovasculaires) :

Après 52 semaines de traitement, Le nombre de décès a été de 8 (2,0 %) dans le groupe IND/GLY, 5 (1,2 %) dans le groupe TIO et de 2 (0,5 %) dans le groupe placebo (voir le détail de causes de décès dans le tableau 5).

Le nombre de patients avec ≥ 1 EIG cardio-cérébrovasculaire a été de 12 (2,9 %) dans le groupe IND/GLY, 4 (1,0 %) dans le groupe TIO et de 3 (0,7 %) dans le groupe placebo (voir le détail des EIG cardio-cérébrovasculaires dans le tableau 6).

Au total, le critère composite comprenant tous les décès et tous les EIG cardio-cérébrovasculaires a montré un OR significativement plus élevé dans le groupe de traitement IND/GLY versus placebo (OR = 4,39 ; $IC_{95\%} = [1,41 ; 13,71]$), et qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe de traitement IND/GLY et TIO (OR = 1,97 ; $IC_{95\%} = [0,84, 4,62]$; $p = 0,111$).

Autres critères de jugement secondaires :

Les EI les plus fréquemment signalés ont été les effets indésirables associés au critère composite respiratoire (infection des voies respiratoires inférieures et supérieures, pneumonie, bronchite), avec une incidence similaire dans les groupes de traitement : IND/GLY (10,3 %), TIO (9,4 %) et placebo (9,9 %).

Les EI cardio-cérébrovasculaires (toutes sévérités) ont été de 4,9 % dans le groupe IND/GLY, 1,5 % dans le groupe TIO et de 2,7 % dans le groupe placebo.

Un pourcentage similaire de patients a présenté des EI conduisant à l'arrêt définitif du médicament à l'étude dans les 3 groupes de traitement : IND/GLY (6,9 %), TIO (5,7 %) et placebo (6,2 %). L'exacerbation de BPCO a été l'EI le plus fréquent conduisant à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, il n'a pas été observé de différence entre les 3 groupes de traitement concernant les signes vitaux, les paramètres biologiques et les données électrocardiographiques.

Tableau 5 : Nombre de décès* (étude RADIATE)

Cause principale de décès	IND/GLY N = 407 n (%)	TIO N = 405 n (%)	Placebo N = 403 n (%)
Nombre de décès	8 (2,0)	5 (1,2)	2 (0,5)
Cardiovasculaire (CV)	2	2	1
• Décès présumé CV	2	0	0
• Autres CV – thrombose mésentérique	0	1	0
• Mort subite observée dans l'heure	0	1	1
Respiratoire	4	1	0
• Exacerbation BPCO sans pneumonie	3	1	0
• Exacerbation BPCO avec pneumonie	1	0	0
Cancer	1	2	0
• Cancer du poumon	0	2	0
• Autre cancer -prostate	1	0	0
Autre - Pancréatite hémorragique aiguë	1	0	0
Indéterminé (documents source non disponibles)	0	0	1

* : Les causes de décès ont été déterminées par un comité indépendant d'adjudication. Tous les décès ont été adjudiqués. Seuls les décès survenus au cours du traitement plus 30 jours après la fin du traitement ont été inclus.

Tableau 6 : Evénements indésirables graves cardio-cérébrovasculaires (étude RADIATE)

Cause des EIG cardio-cérébrovasculaires	IND/GLY N = 407 n (%)	Tiotropium N = 405 n (%)	Placebo N = 403 n (%)
Patient avec ≥ 1 EIG CCV	12 (2,9)	4 (1,0)	3 (0,7)
EI cardiovasculaires majeurs	2 (0,5)	1 (0,2)	2 (0,5)
• Infarctus du myocarde non fatal	1 (0,2)	0	1 (0,2)
• Accident vasculaire cérébral non fatal	1 (0,2)	0	1 (0,2)
• Insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation	0	0	0
• Revascularisation coronarienne (pontage coronarien ou angioplastie)	0	1 (0,2)	0
• Angor instable non-fatal	0	0	0
EI cardiovasculaires non majeurs	10 (2,5)	3 (0,7)	2 (0,5)

7.3.2 Données issues des PSUR

Depuis le précédent d'examen par la Commission de la Transparence, ULTIBRO BREEZHALER a fait l'objet de 5 PSUR couvrant une période totale allant du 19/09/2013 au 28/09/2016).

Lors du PSUR n°1 (période du 19/09/2013 au 19/03/2014), les données ont mis en évidence des cas d'angioœdème qui ont été considérés comme lié au traitement, en relation avec une réaction d'hypersensibilité vis-à-vis du glycopyrronium.

Lors du PSUR n°5 (période du 29/09/2015 au 28/09/2016), les données ont mis en évidence des cas de dysphonie qui ont été considérés comme liés au traitement.

Les risques d'angioœdème et de dysphonie ont été ajoutés au RCP dans la rubrique « Effets indésirables » et la mention du risque d'hypersensibilité au glycopyrronium a été ajoutée dans la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi ».

7.3.3 Plan de gestion des risques (PGR)

A l'issue du PSUR n°5, le PGR a été actualisé.

Les risques identifiés importants sont :

- allongement de l'intervalle QTc
- cardiopathie ischémique
- infarctus du myocarde
- arythmies cardiaques (brady- and tachyarythmies)
- insuffisance cardiaque
- événements vasculaires cérébraux
- hyperglycémie
- hypokaliémie
- glaucome à angle fermé
- obstruction de la vessie / rétention urinaire
- utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale (IR) sévère et une IR terminale
- bronchospasme paradoxal
- fibrillation auriculaire.

Les risques potentiels importants sont :

- intubation, hospitalisation et décès dus à des événements liés à l'asthme chez la population asthmatique (usage hors-AMM)
- erreurs médicamenteuses
- interactions avec :
 - médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc
 - agents sympathomimétiques
 - bêta-bloquants.

Les informations manquantes sont :

- utilisation dans les pathologies ischémiques cardiaques instables, cliniquement significatives
- utilisation chez les patients avec un allongement de l'intervalle QTc (> 450 ms) ou un syndrome du QT long
- utilisation chez les patients avec diabète de type I ou diabète de type II non contrôlé
- utilisation chez les patients avec atteinte hépatique sévère
- utilisation chez les patients avec atteinte rénale modérée à sévère.
- exposition long terme au-delà de 18 mois.

07.4 Résumé & discussion

Dans le dossier initial, les études fournies avaient comparé l'association IND/GLY à d'autres bronchodilatateurs de longue durée d'action en monothérapie (glycopyrronium, tiotropium) ou en association libre (indacatérol + glycopyrronium et tiotropium + formotérol) chez des patients ayant une BPCO modérée à sévère. Ces études ont montré la supériorité de l'association IND/GLY rapport aux monothérapies en termes de VEMS pré-dose et de fréquence des exacerbations toutes sévérités confondues (mais pas sur les exacerbations sévères), toutefois, les améliorations observées étaient de faible amplitude, peu ou pas cliniquement pertinentes. Par ailleurs, la non-infériorité de l'association fixe IND/GLY à l'association libre de ses composants a été démontrée en termes de VEMS pré-dose et à l'association libre tiotropium + formotérol en termes de qualité de vie.

Une nouvelle étude (FLAME) de non-infériorité randomisée en double aveugle a comparé l'association fixe IND/GLY 110/50 µg en 1 prise/jour à l'association fixe LABA/CI fluticasone/salmétérol (FC/SAL) 500/50 µg en 2 prises/jour chez 3 362 patients ayant une BPCO modérée à sévère avec un VEMS ≥ 25 % et < 60 % de la valeur théorique et un antécédent d'au moins 1 exacerbation modérée à sévère l'année précédant l'inclusion.

La non-infériorité de l'association IND/GLY par rapport à l'association FC/SAL a été démontrée en termes de fréquence annuelle des exacerbations toutes sévérités confondues après 52 semaines de traitement (critère de jugement principal) : fréquence de 3,59 exacerbations/an dans le groupe IND/GLY versus 4,03 dans le groupe FC/SAL, soit un rapport de 0,89 avec un $IC_{95\%} = [0,83 ; 0,96]$ (seuil de non-infériorité prédéfini de 1,6, PP, n = 3354). De plus, la supériorité de l'association IND/GLY à celle de l'association FC/SAL a été démontrée sur le rapport des fréquences annuelles des exacerbations de 0,88 (population ITT modifiée, $p < 0,001$), ce qui représente une diminution relative de 12 % de la fréquence annuelle des exacerbations. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes sur la fréquence annuelle des exacerbations sévères.

Par ailleurs, il a été montré une efficacité significative en faveur de l'association ING/GLY par rapport à l'association FC/SAL dans le délai de la survenue de la première exacerbation sur :

- toutes les exacerbations confondues : HR = 0,84 ($IC_{95\%} = [0,78 ; 0,91]$; $p < 0,001$)
- les exacerbations modérées à sévères : HR = 0,78 ($IC_{95\%} = [0,70 ; 0,86]$; $p < 0,001$)
- les exacerbations sévères : HR = 0,81 ($IC_{95\%} = [0,66 ; 1,00]$; $p < 0,046$)

Dans l'étude FLAME, les événements indésirables les plus fréquents ont été des infections des voies respiratoires hautes (en dehors des événements indésirables notés comme exacerbation de la BPCO), ce qui est conforme au profil de tolérance connu pour cette spécialité. Les données suggèrent une diminution du risque de survenue de pneumonie et de freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec l'association IN/GLY qu'avec l'association FLC/SAL.

Dans une étude de tolérance versus tiotropium, et versus placebo, l'association IND/GLY a été non-inférieure à chacun de ses comparateurs en termes d'événements indésirables graves après 52 semaines de traitement (critère de jugement principal). Sur un critère composite comprenant tous les décès et tous les événements indésirables graves cardio-cérébrovasculaires, le score obtenu dans le groupe IND/GLY a été supérieur à celui obtenu dans le groupe placebo (OR = 4,39 ; $IC_{95\%} = [1,41 ; 13,71]$), mais n'a pas été différent de celui obtenu dans le groupe tiotropium (OR = 1,97 ; $IC_{95\%} = [0,84, 4,62]$; NS).

Les données de pharmacovigilance ont mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance, dysphonie, et angioedème en lien à une hypersensibilité au glycopyrronium, qui ont été intégrés au RCP.

Au total, cette association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action apporte une faible amélioration en termes d'efficacité par rapport à un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie ou en association à un corticoïde inhalé. Sa tolérance est conforme à ce qui est attendu avec chacun des composants de l'association.

Il n'existe pas d'étude ayant comparé l'efficacité des autres associations fixes LBA/LAMA, plus récentes, vilantérol/uméclidinium dans ANORO ELLYPTA et olodatérol/tiotropium dans SPIOLTO RESPIMAT, ULTIBRO BREEZHALER. Ces spécialités ont démontré comme ULTIBRO BREEZHALER, des effets de faible amplitude peu ou pas cliniquement pertinents sur la fonction respiratoire, la dyspnée et la qualité de vie par rapport au placebo, à des bronchodilatateurs de longue durée d'action en monothérapie ou à une association libre de LABA et de LAMA mais, contrairement à ULTIBRO BREEZHALER, ces spécialités n'ont pas été évaluées en termes de réduction des exacerbations et elles n'ont pas été comparées à une association LABA/CI.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) actualisée en 2016⁴, tout diagnostic de BPCO, basé sur les épreuves fonctionnelles respiratoires, conduit à recommander le sevrage tabagique, les vaccinations, l'activité physique, la réhabilitation en cas de

⁴ Zyman M, Chabot F, Devillier P et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de la bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Proposition de la Société de pneumologie de langue française. Revue des Maladies Respiratoires 2016;33 :831-940

limitation des activités et des bronchodilatateurs de courte durée d'action. Les symptômes (dyspnée, exacerbations) conditionnent les choix thérapeutiques.

En cas de dyspnée quotidienne et/ou d'exacerbations, on propose un bronchodilatateur de longue durée d'action : bêta-2 agoniste (LABA) ou anti-muscarinique (LAMA).

Une réévaluation clinique et fonctionnelle est proposée 1 à 3 mois après modification puis tous les 3 à 12 mois selon la sévérité de la BPCO. Si la dyspnée persiste, une double bronchodilatation (LABA + LAMA) améliore la fonction respiratoire (VEMS), la qualité de vie, la dyspnée et diminue les exacerbations sans augmenter les effets indésirables.

En cas d'exacerbations fréquentes malgré un traitement optimal par bronchodilatateur, on peut proposer une association LABA + corticostéroïdes inhalés (CSI) en respectant les seuils de VEMS de l'AMM, ou en cas de dyspnée associée (mMRC \geq 2) une association LABA + LAMA qui est particulièrement appropriée.

La trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est indiquée en cas de persistance des exacerbations malgré une de ces options.

La persistance de la dyspnée malgré une double bronchodilatation ou d'exacerbations malgré une trithérapie fait discuter d'autres traitements (théophylline si dyspnée, macrolides si exacerbations, morphiniques à faible dose si dyspnée réfractaire).

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

ULTIBRO BREEZHALER est un médicament de seconde intention chez les patients atteints de BPCO de stade modéré à très sévère ayant une dyspnée associée persistante en cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur de longue durée d'action utilisé en monothérapie.

La Commission recommande de ne pas poursuivre un traitement par une association de bronchodilatateurs LABA + LAMA en l'absence de bénéfice pour le patient.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 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 de la fonction pulmonaire à long terme.
- ▶ 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 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 adrénergique 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 donc moyen.
- ▶ ULTIBRO BREEZHALER est un médicament de seconde intention chez les patients atteints de BPCO de stade modéré à très sévère ayant une dyspnée associée persistante en cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur de longue durée d'action utilisé en monothérapie.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques, LABA et LAMA, sont nombreuses.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : ULTIBRO BREEZHALER n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la BPCO.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ULTIBRO BREEZHALER reste modéré dans le traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de :

- ULTIBRO BREEZHALER, B/10 + 1 inhalateur sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et de
 - ULTIBRO BREEZHALER, B/30 gélules + 1 inhalateur sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux,
- dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

Taux de remboursement proposé (pour la boîte de 30 uniquement) : 30 %

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnements

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