

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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

Intérêt clinique modéré dans le traitement bronchodilatateur continu de la broncho-pneumopathie chronique obstructive

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).
- ▶ Les résultats de nouvelles données ont conduit à considérer que cette association fixe de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action a un intérêt clinique modéré dans cette indication (et non plus important) dans une population restreinte aux 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 s'adresse plus particulièrement aux patients atteints de BPCO modérée à très sévère ayant une dyspnée associée persistante malgré la prise d'un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie.

Stratégie thérapeutique

- Tout diagnostic de BPCO, basé sur les épreuves fonctionnelles respiratoires, conduit à recommander le sevrage tabagique, les vaccinations, l'activité physique, la rééducation fonctionnelle respiratoire en cas de 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 poursuite d'un traitement par une association de bronchodilatateurs LABA + LAMA n'est pas recommandée en l'absence de bénéfice pour le patient.

Données cliniques

- Les résultats des études évaluant chez des patients ayant une BPCO modérée à sévère, l'association indacatérol/glycopyrronium (IND/GLY) comparée à des bronchodilatateurs de longue durée d'action en monothérapie (glycopyrronium, tiotropium) ou en association libre (indacatérol + glycopyrronium et tiotropium + formotérol) avaient déjà été analysés (cf. avis de la commission de transparence du 7 mai 2014). 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 de non-infériorité randomisée en double aveugle a comparé l'association fixe IND/GLY en 1 prise/jour à l'association fixe 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 fréquence annuelle des exacerbations toutes sévérités confondues a été plus faible avec l'association IND/GLY qu'avec l'association FC/SAL après 52 semaines de traitement : 3,59 exacerbations/an dans le groupe IND/GLY versus 4,03 dans le groupe FC/SAL, $p < 0,001$. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes sur la fréquence annuelle des exacerbations sévères.
Le délai de la survenue de la première exacerbation a été plus long avec l'association IND/GLY qu'avec l'association FC/SAL pour les exacerbations modérées à sévères ($p < 0,001$) et les exacerbations sévères (allongement de 19 %, $p = 0,046$).
Dans cette étude, 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. 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 mais n'a pas été différent de celui obtenu dans le groupe tiotropium).
Les données de pharmacovigilance ont mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance, dysphonie, et angioedème en lien à une hypersensibilité au glycopyrronium.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ULTIBRO BREEZHALER modéré.
- 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 du 22 novembre 2017 (CT-16132) 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.