HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 janvier 2016

umeclidinium

INCRUSE 55 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose
Boîte de 30 doses avec inhalateur (CIP : 34009 300 046 4 7)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	**R03BB07 (bronchodilatateur anticholinergique)**
Motif de l'examen	**Inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication concernée	**« Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)** **INCRUSE est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	28/04/2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies R03B Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation R03BB Anticholinergiques R03BB07 Bromure d'umeclidinium

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités pour la spécialité INCRUSE 55 µg, dont le principe actif est l'umeclidinium, un nouveau bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
INCRUSE est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

04 POSOLOGIE

« Adultes âgés de 18 ans et plus:

La dose recommandée est une inhalation d'INCRUSE une fois par jour.

INCRUSE doit être administré une fois par jour, tous les jours à la même heure, afin de maintenir la bronchodilatation. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

On regroupe sous le terme de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) l'ensemble des affections pulmonaires chroniques caractérisées par une obstruction de la circulation de l'air à l'intérieur des poumons. Les symptômes les plus communs sont la dyspnée, la production excessive de crachat et une toux chronique. La cause la plus fréquente est le tabagisme. D'autres polluants, notamment professionnels, sont les autres facteurs associés à la BPCO. La BPCO évolue vers un handicap physique et respiratoire pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

L’arrêt du tabagisme et de l’exposition aux polluants responsables de la maladie sont les premières mesures à mettre en œuvre et les seules susceptibles de ralentir le déclin respiratoire.

Les traitements médicamenteux sont purement symptomatiques, ce sont les bronchodilatateurs de courte durée d’action et de longue durée d’action, anticholinergiques et bêta-2 agonistes, en monothérapie ou en association et les associations fixes inhalées de bêta-2 agoniste de longue durée d’action et de corticoïde.

INCRUSE est un nouveau bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d’action ayant une AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI	NOM *Laboratoire*	Indication[1]	SMR (date du dernier avis)	ASMR (date de l'avis)	Prise en charge Oui/non
Même classe pharmaco-thérapeutique : bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action sous forme inhalée					
Tiotropium	**SPIRIVA 18 µg,** poudre pour inhalation en gélule *Boehringer Ingelheim France*	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (25/05/2011)	SPIRIVA partage l'amélioration du service médical rendu de niveau IV 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 (ASMR V) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule. (07/10/2009)	Oui
Glycopyrronium	**SEEBRI BREEZHALER 44 µg**, poudre pour inhalation en gélules *Novartis Pharma*		Important (24/07/2013)	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
Aclidinium	**BRETARIS GENUAIR 322 µg, EKLIRA GENUAIR 322 µg,** poudre pour inhalation *Menarini France*		Insuffisant (03/04/2013)	Sans objet	Non

[1] Uniquement dans la BPCO

Autre classe pharmaco-thérapeutique : bronchodilatateurs anticholinergiques de courte durée d'action seul ou en association sous forme inhalée					
Ipratropium	**ATROVENT 20 µg par dose,** solution pour inhalation en flacon pressurisé *Boehringer Ingelheim France*	Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (21/01/2007)	ATROVENT 20 µg/dose solution pour inhalation en flacon pressurisé avec HFa n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la formulation actuellement commercialisée d'ATROVENT 20 µg/dose solution pour inhalation en flacon pressurisé avec CFC. (formulation actuellement radiée) (31/01/2007)	Oui
Ipratropium + salbutamol	**COMBIVENT 100/20 µg par dose,** solution pour inhalation en flacon pressurisé *Boehringer Ingelheim France*	Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la broncho-pneumopathie obstructive, lorsqu'un seul bronchodilatateur n'est pas suffisant.	Important (25/04/2007)	La Commission ne retient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la co-prescription des deux principes actifs seuls. (14/06/1995)	Oui
Ipratropium + fénotérol	**BRONCHODUAL 50/20 µg par dose,** solution pour inhalation en flacon pressurisé *Boehringer Ingelheim France*	Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, lorsqu'un seul bronchodilatateur n'est pas suffisant.	Important (10/12/2008)	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). (10/12/2008)	Oui
Autre classe pharmaco-thérapeutique : bronchodilatateur bêta-2 agonistes de longue durée d'action sous forme inhalée					
Formotérol	**ASMELOR NOVOLIZER 12 µg par dose,** poudre pour inhalation *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 (27/05/2009)	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 bronchopneumopathie chronique obstructive et nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action. (27/05/2009)	Oui
	ATIMOS 12 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé *Chiesi SA*	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (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. (06/02/2008)	Oui (non commercialisé)
	FORMOAIR 12 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé *Chiesi SA*		Important (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. (06/02/2008)	Oui

	FORADIL 12 µg par dose, poudre pour inhalation en gélule *Novartis Pharma*	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (29/02/2012)	Pas d'ASMR spécifique dans la BPCO.	Oui
	OXIS TURBUHALER 12 µg par dose, poudre pour inhalation *AstraZeneca*	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.	Important (13/01/2010)	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 nombre de prise par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquences cliniques possibles. (15/09/2004)	Oui (non commer-cialisé)
Indacatérol	**HIROBRIZ BREEZHALER,** poudre pour inhalation en gélule *Novartis Pharma*	Traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).	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
	ONBREZ BREEZHALER, poudre pour inhalation en gélule *Novartis Pharma*		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*		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

Salmétérol	**SEREVENT 25 µg par dose,** suspension pour inhalation en flacon pressurisé *GlaxoSmithKline*	Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive. N.B. : il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur dans le traitement de la bronchopneumopathie 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
Olodatérol	**STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg/dose,** solution pour inhalation *Boehringer Ingelheim*	STRIVERDI RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).	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
Autre classe pharmaco-thérapeutique : Bronchodilatateur de longue durée d'action en association					
Indacatérol Glycopyrronium	**ULTIBRO BREEZHALER 85 µg/43 µg,** poudre pour inhalation en gélule *Novartis Pharma*	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de BPCO	SMR 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. (07/05/2014) SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres cas.	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.	Oui

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Angleterre	06/10/2014	Prise en charge dans le cadre de l'AMM.
Suède	29/11/2014	
Irlande	01/01/2015	
Canada	02/01/2015	
Finlande	01/02/2015	
Luxembourg	01/04/2015	
Espagne	01/04/2015	
Pays bas	01/05/2015	
Belgique	01/07/2015	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'efficacité de l'umeclidinium a été évaluée dans 10 études de phase III :

- **deux études pivot comparatives *versus* placebo** (études AC4115408 et DB2113373),

- deux études support de tolérance à l'effort ayant pour objectif principal la comparaison de l'association umécldinium/vilantérol au placebo (études DB2114417 et DB2114418) ;

- sept autres études, qui ont été terminées après le dépôt du dossier d'AMM :
  - **une étude versus tiotropium Handihaler 18 µg (SPIRIVA) (étude 201316)**
  - **une étude versus glycopyrronium Breezhaler 44 µg (SEEBRI BREEZHALER) (étude 201315)**
  - deux études en ajout à un traitement par SERETIDE DISKUS 250/50 µg deux fois par jour (études 4116135 et 4116136)
  - deux études en ajout à un traitement par RELVAR ELLIPTA 92/22 µg une fois par jour (études 200109 et 200110)
  - une étude en ajout à un traitement par association fixe corticoïde inhalé/bêta-2 agoniste de longue durée d'action (SERETIDE DISKUS 500/50 µg ou SYMBICORT 400/12 µg ou 200/6 µg) (étude 201314).

Les études de tolérance à l'effort ne seront pas présentées dans la mesure où l'objectif principal de l'étude n'était pas la comparaison de l'umeclidinium au placebo et où cette comparaison n'était pas incluse dans la procédure de hiérarchisation des tests prévue dans le protocole.
Les patients de l'étude en addition à RELVAR ELLIPTA 92/22 µg, SERETIDE DISKUS 500/50 µg ou SYMBICORT 400/12 µg et 200/6 µg ne correspondant pas au libellé d'AMM européenne de ces produits et SERETIDE DISKUS 250/50 µg n'étant pas indiqué en Europe dans la BPCO, les résultats d'efficacité de ces études ne seront pas détaillés.

8.1.1 Etudes versus placebo

	Etude AC4115408[2] *Versus placebo*
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'UMEC sur la fonction respiratoire chez des patients adultes atteints de BPCO.
Critère principal	Variation du VEMS résiduel à la semaine 12 par rapport à l'inclusion
Méthode	Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles
Critères d'inclusion	▪ Age ≥ 40 ans ▪ Antécédents cliniques de BPCO documentés ▪ Antécédents de tabagisme ≥10 paquets-années ▪ Rapport VEMS/CVF post-salbutamol ≤ 0,70 et VEMS post-salbutamol ≤ 70 % des valeurs théoriques ▪ Score de dyspnée ≥ 2 sur l'échelle mMRC[3]
Groupes de traitement	▪ Umeclidinium 55 µg 1 fois/jour ▪ Umeclidinium 110 µg 1 fois/jour ▪ Placebo 1 fois/jour
Traitements associés	Les traitements suivants étaient autorisés pendant l'étude : Salbutamol en traitement de secours, à l'exception des 4 heures précédant les examens spirométriques. Les corticoïdes inhalés étaient maintenus tout au long de l'étude s'ils étaient déjà prescrits et à une posologie ≤1000 µg de propionate de fluticasone ou équivalent. Les patients traités par une association fixe corticoïde inhalé et bêta2-agoniste LA devaient arrêter ce traitement au moins 48 heures avant le début de l'étude et ne recevoir que le corticoïde inhalé à la même posologie pendant toute la durée de l'étude. Ils recevaient en remplacement un bêta-2 agoniste de courte durée d'action (salbutamol) en traitement de secours. Les traitements suivants étaient interdits pendant l'étude : corticoïdes systémiques et oraux, corticoïdes inhalés à une posologie >1000 µg de propionate de fluticasone ou équivalent, antibiotiques, anticholinergiques courte et longue durée d'action, théophylline, bêta2-agonistes longue durée d'action et administrés par voie orale.
Déroulement et durée de l'étude	Traitement des patients pendant 12 semaines précédées de 1 à 2 semaines de sélection et complétées par 1 semaine de suivi.
Critère de jugement principal	Variation du VEMS pré-dose à la semaine 12 par rapport à l'inclusion
Critères de jugement secondaires	VEMS0-6 h post-dose (moyenne ajustée) à J1 et J28 (Semaine 4) VEMS à H1, H3, H6, H23 et H24 post-dose à J1 et J84 (semaine 12) En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, les résultats correspondant à ces critères de jugement ne seront pas présentés.
Analyse statistique	Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de UMEC 55 µg et UMEC 110 µg chez des patients présentant une BPCO. Le nombre de patients a été calculé en tenant compte : - d'un seuil de significativité à 5% en bilatéral - d'un écart-type de 210 mL pour le VEMS, valeur estimée à partir de précédentes études conduites par GSK chez les patients BPCO

[2] R Trivedi et al. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once daily via a novel dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2014; 43(1): 72-81A

[3] Echelle modifiée du « Medical Research Council » évaluant la dyspnée en 5 points :

1. patient avec dyspnée lors d'un exercice intense.
2. dyspnée lors d'une marche rapide sur terrain plat ou en montant une pente légère.
3. marche plus lentement que les personnes de son âge sur terrain plat, ou doit s'arrêter pour respirer lorsqu'il marche à son propre rythme sur terrain plat.
4. doit s'arrêter pour respirer après une marche d'environ 90 mètres.
5. trop essoufflé(e) pour quitter la maison, ou dyspnée lors de l'habillement.

- d'une différence du VEMS résiduel de 130 mL par rapport au placebo
- d'une puissance de 90%.

Sur la base de ces hypothèses : 56 patients évaluables dans chaque groupe de traitement actif étaient nécessaires.
La population ayant servi pour les analyses d'efficacité et pour la plupart des analyses de tolérance est la population en intention de traiter (ITT), comportant tous les patients randomisés dans le groupe alloué ayant reçu au moins une dose de traitement.

Le critère principal, constitué par le VEMS résiduel à la semaine 12, a été analysé en utilisant un modèle mixte en mesures répétées, incluant comme covariables le VEMS à l'entrée dans l'étude, le statut tabagique, le jour, le centre, le traitement et des interactions entre le jour, la valeur de base et le traitement. Le modèle tenait compte de toutes les valeurs disponibles aux jours 2, 14, 28, 56, 84 et 85.

Afin de tenir compte de la multiplicité des tests, une procédure de hiérarchie descendante a été appliquée, uniquement pour le critère principal. Les comparaisons pour le critère principal (VEMS résiduel à J85) ont été effectuées dans l'ordre suivant : UMEC 110 µg vs placebo puis UMEC 55 µg vs placebo. La première comparaison devait être significative pour pouvoir effectuer la deuxième.

Résultats :

◗ Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 206 patients a été randomisé dont 69 dans le groupe umeclidinium 55 µg, 69 dans le groupe umeclidinium 110 µg et 68 dans le groupe placebo.
Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 18 %, principalement pour manque d'efficacité (12 % dans le groupe placebo, 6 et 7 % dans les groupes umeclidinium 55 et 110 µg. Le manque d'efficacité était relié principalement à la survenue d'une exacerbation. Les autres causes étaient l'atteinte d'un critère d'exclusion (5 %) et une anomalie de l'ECG (5 %).

Les patients étaient âgés en moyenne de 63,1 ans et étaient majoritairement des hommes (62 %).
L'ancienneté de la BPCO était ≥ 5 ans pour 56 % de l'ensemble des patients, cependant cette proportion était plus faible dans le groupe placebo (45 % versus 55 % dans le groupe umeclidinium 55 µg et 65 % dans le groupe umeclidinium 110 µg). La majorité des patients avait une BPCO modérée (45 %), 39 % une PBCO sévère et 16 % une BPCO très sévère. La proportion de BPCO sévère et très sévère était plus importante dans le groupe umeclidinium 55 µg (43 % et 20 % respectivement versus 38 % et 13 % dans le groupe placebo).

Le VEMS pré-bonchodilatateur moyen était 1,267 L et le VEMS post-bronchodilatateur de 1,370 L soit 46,5 % de la valeur théorique.
Le pourcentage de patients montrant une réversibilité au salbutamol était de 24 % pour l'ensemble des patients mais cette proportion était plus importante dans le groupe placebo (32 % versus 19 % dans le groupe umeclidinium 55 µg et 20 % dans le groupe umeclidinium 110 µg).
Le score de dyspnée moyen sur l'échelle mMRC à l'inclusion était de 2,3.

◗ Critère de jugement principal

La variation du VEMS pré-dose à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (moyenne des moindres carrés) a été plus importante dans le groupe umeclidinium 55 µg (+0,120 L) que dans le groupe placebo (-0,007 L), soit une différence de +0,127 mL ($IC_{95\%}$ = [0,052 ; 0,202], p < 0,001), cliniquement pertinente (> au seuil de pertinence clinique de 0,100 L).

	Etude DB2113373[4] *Versus placebo*
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association umeclidinium/vilantérol, de l'umeclidinium et du vilantérol sur la fonction respiratoire chez des patients adultes âgés de 40 ans et plus atteints de BPCO.
Méthode	Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.
Population étudiée	▪ Age ≥ 40 ans ▪ Antécédents cliniques de BPCO documentés ▪ Antécédents de tabagisme ≥10 paquets-années ▪ Rapport VEMS/CVF post-salbutamol ≤0,70 et VEMS post-salbutamol ≤70 % des valeurs théoriques ▪ Score de dyspnée ≥ 2 sur l'échelle mMRC[5] ▪ Traitements antérieurs non limités, arrêtés avant le screening. Les corticoïdes étaient maintenus tout au long de l'étude si ils étaient déjà prescrits et à une posologie≤ 1000 µg de propionate de fluticasone ou équivalent
Groupes de traitement	▪ **Placebo 1 fois/jour** ▪ **Umeclidinium 55 µg 1 fois/jour** ▪ Vilantérol 22 µg 1 fois/jour ▪ Umeclidinium/vilantérol 55/22 µg 1 fois/jour **Note : les résultats relatifs au vilantérol et à l'association umeclidinium/vilantérol ne seront pas présentés dans la mesure où ils n'ont pas d'AMM dans l'indication de l'umeclidinium.**
Traitements associés	Les traitements suivants étaient autorisés pendant l'étude : Salbutamol en traitement de secours, à l'exception des 4 heures précédant les examens spirométriques. Les corticoïdes inhalés étaient maintenus tout au long de l'étude s'ils étaient si déjà prescrits et à une posologie ≤1000 µg de propionate de fluticasone ou équivalent. Les patients traités par une association fixe corticoïde inhalé et bêta2-agoniste LA devaient arrêter ce traitement au moins 48 heures avant le début de l'étude et ne recevoir que le corticoïde inhalé à la même posologie pendant toute la durée de l'étude. Ils recevaient en remplacement un β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) en traitement de secours. Les traitements suivants étaient interdits pendant l'étude et devaient avoir été arrêtés avant la visite 1 à des durées variables selon la classe thérapeutique : corticoïdes systémiques et oraux (6 semaines), inhibiteurs puissants du CYP450 (6 semaines), corticoïde inhalé à une posologie >1000 µg de propionate de fluticasone ou équivalent (30 jours), antibiotiques (6 semaines), anticholinergiques courte (4 heures) et longue durée d'action (14 jours), théophylline (48 heures), bêta2-agonistes LA (48 heures) et courte durée d'action (12 heures) administrés par voie orale ; bêta2-agonistes LA (48 heures) administrés par voie inhalée.
Déroulement et durée de l'étude	Traitement des patients pendant 24 semaines précédées de 1 à 2 semaines de sélection et complétées par 1 semaine de suivi. Pendant la période de sélection, les patients ont reçu un bêta2-agoniste de courte durée d'action à la demande. Ceux qui recevaient avant l'inclusion un corticoïde inhalé à une posologie ≤1000 µg de propionate de fluticasone ou équivalent, pouvaient continuer ce traitement.
Critère de jugement principal	VEMS à J169

[4] Donohue JF et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. Respiratory Medicine 2013; 107 (10):1538-46

[5] Questionnaire modifié du *Medical Research Council :*

Stades	Dyspnée
0	je ne suis essoufflé que pour un effort important
1	je suis essouflé lorsque je me presse en terrain plat ou lorsque je monte une petite cote
2	je marche plus lentement que les personnes de mon âge, en terrain plat, à cause de mon essoufflement ou je dois m'arrêter pour respirer lorsque je marche à mon propre pas en terrain plat
3	je m'arrête pour respirer après avoir marché environ 100 m ou après quelques minutes en terrain plat
4	je suis trop essoufflé pour sortir de chez moi ou je suis essoufflé quand je m'habille ou me deshabille

Critères de jugement secondaires	1. Score TDI[6] à J168, 2. VEMS moyen pondéré 0-6 heures à J 168.
	Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'UMEC/VI, UMEC et VI chez des patients présentant une BPCO. Le nombre de patients a été calculé en tenant compte : - d'un seuil de significativité à 5 % en bilatéral - d'un écart-type de 210 mL pour le VEMS résiduel, et de 3,24 unités de TDI, valeurs estimées à partir de modèles mixtes en mesures répétés dans de précédentes études en BPCO avec UMEC, VI et les combinaisons fluticasone propionate/salmétérol. - d'une différence du VEMS résiduel de 100 mL - d'une différence de TDI de 1 unité - d'une puissance de 90% pour le TDI et >99% pour le VEMS résiduel - d'un rapport 3/2 entre les bras traitement actif et le bras placebo. Ainsi sur la base de ces hypothèses : 273 patients évaluables dans chaque groupe de traitement actif et 182 dans le groupe placebo étaient nécessaires pour la comparaison des scores de TDI. La population ayant servi pour les analyses d'efficacité et pour la plupart des analyses de tolérance est la population en intention de traiter (ITT), comportant tous les patients randomisés dans le groupe alloué ayant reçu au moins une dose de traitement.
Analyse statistique	Le critère principal constitué par le VEMS résiduel à J169 a été analysé en utilisant un modèle mixte en mesures répétées incluant comme covariables le VEMS à l'entrée dans l'étude, le statut tabagique, le jour, le centre, le traitement et des interactions entre le jour, la valeur de base et le traitement. Le modèle tenait compte de toutes les valeurs disponibles aux jours 2, 28, 56, 84, 112, 168 and 169. Afin de tenir compte de la multiplicité des tests, une procédure de hiérarchie descendante a été appliquée. <u>Les paramètres ont été testés dans l'ordre suivant</u> : 1. VEMS à J169, 2. Score TDI à J168, 3. VEMS moyen pondéré 0-6 heures à J 168. <u>Pour chaque paramètre, les comparaisons de traitement ont été effectuées dans l'ordre suivant</u> : 1. UMEC/VI vs placebo 2. UMEC vs placebo, 3. VI vs placebo, 4. UMEC/VI vs VI, 5. UMEC/VI vs UMEC. La 1ère comparaison devait être significative pour pouvoir effectuer le test suivant, et ainsi de suite.

Résultats :

◗ Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 1536 patients a été randomisé dont 280 dans le groupe placebo, 418 dans le groupe umeclidinium 55 µg, 421 dans le groupe vilantérol et 413 dans le groupe umeclidinium/vilantérol.
Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 23 %, principalement pour manque d'efficacité (13 % dans le groupe placebo, 5 % dans le groupe umeclidinium 55 µg, 8 % dans le groupe vilantérol et 5 % dans le groupe umeclidinium/vilantérol. Le manque d'efficacité était relié principalement à la survenue d'une exacerbation. Les autres causes étaient l'atteinte d'un critère d'exclusion (4 %) et le retrait du consentement (4 %).

---

[6] **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.

Les patients étaient âgés en moyenne de 63,1 ans et étaient majoritairement des hommes (71 %). L'ancienneté de la BPCO était ≥ 5 ans pour 54 % de l'ensemble des patients et ≥ 1 an et < 5 ans pour 38 % des patients. La majorité des patients avait une BPCO modérée (46 %), 43 % une BPCO sévère et 11 % une BPCO très sévère. Les patients avaient en moyenne un antécédent se 38 ,4 ans de tabagisme et 50 % étaient fumeurs au moment de l'inclusion.

Le VEMS pré-bonchodilatateur moyen était 1,233 L et le VEMS post-bronchodilatateur de 1,385 L soit 47,4 % de la valeur théorique.
Le pourcentage de patients montrant une réversibilité au salbutamol était de 33 % pour l'ensemble des patients avec un pourcentage de réversibilité moyen de 14,6 %. Le score de dyspnée moyen sur l'échelle mMRC à l'inclusion était de 2,4.

◗ Critère de jugement principal

Toutes les comparaisons prévues dans la hiérarchie des tests ont montré des différences statistiquement significatives.

Le VEMS à J169 (moyenne des moindres carrés) a été plus important dans le groupe umeclidinium 55 µg (1,354 L) que dans le groupe placebo (1,239 L).

La variation par rapport à l'inclusion (moyenne des moindres carrés) a été plus importante dans le groupe umeclidinium (+0,119 L) que dans le groupe placebo (+0,004 L), soit une différence de +0,115 L ($IC_{95\%}$ = [0,076 ; 0,0155], p <0,001), cliniquement pertinente (> 0,100 L).

◗ Critères de jugement secondaires

Score TDI à J168 :

Une différence statistiquement significative a été observée pour les trois premières comparaisons de la hiérarchie sur le premier critère de jugement secondaire. Par conséquent, les résultats concernant le 3ème critère ne seront pas présentés.

A J168, le score TDI (moyenne des moindres carrés) a été plus important dans le groupe umeclidinium 55 µg (2,2) que dans le groupe placebo (1,2), soit une différence de 1,0 ($IC_{95\%}$ = [0,5 ; 1,5], p < 0,001). Cette différence correspond à la différence minimale cliniquement pertinente pour ce critère.

8.1.2 Etudes versus comparateur actif

	Etude 201316 ***Versus* tiotropium**
Objectif principal de l'étude	Démontrer que l'umeclidinium 55 µg administré une fois par jour chez des patients atteints de BPCO, est non-inférieur au tiotropium 18 µg, sur le VEMS pré-dose mesuré à J85.
Méthode	Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, double placebo, en groupes parallèles
Critères d'inclusion	▪ Age ≥ 40 ans ▪ Antécédents cliniques de BPCO, ▪ Rapport VEMS/CVF ≤ 0,70 (après salbutamol) et VEMS pré et post salbutamol ≥ 30 % et ≤ 70 % de la valeur théorique lors du screening, ▪ Antécédent tabagique ≥10 paquets-année. ▪ Score de dyspnée ≥ 2 sur l'échelle mMRC
Groupes de traitement	▪ **Umeclidinium 55 µg (1 x/jour)** ▪ **Tiotropium Handihaler 18 µg (1x/jour)**
Traitements associes	Corticoïde inhalé (≤1000 µg par jour de propionate de fluticasone ou équivalent) si déjà prescrit Bêta-2 agoniste de courte durée d'action. Note : les corticoïdes inhalés, hors association fixe à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action n'ont pas d'AMM en France.
Critère principal	Variation du VEMS pré-dose à 3 mois par rapport à l'inclusion

Analyse statistique	Le calcul de la taille de l'échantillon est basé sur une estimation de l'écart-type du VEMS de 220 ml. La taille de l'échantillon (816 patients évaluables) a été calculée afin de pouvoir mettre en évidence une non infériorité de UMEC par rapport à TIO sur le critère principal d'évaluation (VEMS résiduel à J85), au seuil de 50 mL soit la moitié du seuil de pertinence clinique, ce qui est habituel pour une étude de non infériorité, avec une puissance de 90% et un risque alpha unilatéral de 2,5%. En retenant un taux de sortie d'étude après randomisation de 10% et 10% des patients vus à J85 non évaluables, 1006 patients devaient être randomisés. La population pour l'analyse principale d'efficacité est la population « *per protocole* » (PP). La population pour les autres analyses était la population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement en double aveugle. Le critère principal constitué par le VEMS résiduel à la semaine 12, a été analysé en utilisant un modèle mixte en mesures répétées et comme covariables le VEMS à l'entrée dans l'étude, le statut tabagique, le jour, le centre, le traitement et l'interaction entre le jour et la valeur de base. Le modèle tenait compte de toutes les valeurs disponibles aux jours 2, 28, 56, 84 et 85. Le protocole prévoyait que : - si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de VEMS pré-dose à J85 entre les deux groupes de traitement (umeclidinium versus tiotropium) est supérieure à -50 mL, alors l'umeclidinium 55 µg est considéré comme non inférieur au tiotropium 18 µg ; - si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de VEMS résiduel à J85 entre les deux groupes de traitement (umeclidinium versus tiotropium) est supérieure à 0 mL, alors l'umeclidinium 55 µg est considéré comme supérieur au tiotropium 18 µg.

Résultats :

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 1017 patients a été randomisé, dont 509 dans le groupe umeclidinium 55 µg et 508 dans le groupe tiotropium 18 µg.
Le pourcentage de patients exclus de la population ITT a été de 4 % dans le groupe umeclidinium 55 µg et de 5 % dans le groupe tiotropium, soit une population PP de 489 patients dans le groupe umeclidinium 55 µg et de 487 patients dans le groupe tiotropium 18 µg.

Le pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude a été de 8 % dans le groupe umeclidinium 55 µg et de 7 % dans le groupe tiotropium 18 µg.

Les patients étaient âgés en moyenne de 64,2 ans et étaient majoritairement des hommes (72 %).
L'ancienneté de la BPCO était ≥ 5 ans pour 56 % des patients, ≥ 1 an et < 5 ans pour 36 % des patients < 1 an pour 8 % des patients. Les patients avaient une BPCO modérée (56 %) ou sévère (44 %).
Le VEMS moyen post-bronchodilatateur à l'inclusion était de 50,7 % de la valeur théorique et le VEMS post-bronchodilatateur moyen de 1,499 L. Le pourcentage moyen de réversibilité du VEMS au salbutamol était de 12,1 % et le score de dyspnée mMRC moyen de 2,3.

Critère de jugement principal

Dans la population PP, la borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ de la différence entre l'umeclidinium 55 µg et le tiotropium 18 µg, soit 0,029 L, en termes de variation du VEMS pré-dose à J85 par rapport à l'inclusion a été supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-0,050 L), par conséquent la non-infériorité de l'umeclidinium 55 µg a été démontrée par rapport au tiotropium 18 µg.
Par ailleurs, la supériorité de l'umeclidinium 55 µg par rapport au tiotropium 18 µg a été démontrée ($p < 0,001$), toutefois, la différence observée de 0,059 L n'est pas cliniquement pertinente.
Des résultats similaires ont été observés dans la population ITT (voir tableau 1).

Tableau 1 : Variation du VEMS pré-dose à J85 par rapport à l'inclusion - étude 201316

	Umeclidinium 55 µg	Tiotropim 18 µg	Umeclidinium 55 µg *versus* tiotropium 18 µg, $IC_{95\%}$, p (test de supériorité)
Population PP	**N = 489**	**N = 487**	
Variation du VEMS pré-dose à J85 par rapport à l'inclusion – MMC* en Litres (ET)	0,154 (0,0107)	0,095 (0,0106)	0,059 [0,029 ; 0,088] < 0,001
Population ITT	**N = 509**	**N = 508**	
Variation du VEMS pré-dose à J85 par rapport à l'inclusion – MMC en Litres (ET)	0,147 (0,0102)	0,094 (0,0102)	0,053 [0,025 ; 0,081] < 0,001

* : moyenne des moindres carrés.

	Etude 201315 ***Versus* glycopyrronium**
Objectif principal de l'étude	Démontrer que l'umeclidinium 55 µg administré une fois par jour chez des patients atteints de BPCO, est non-inférieur au glycopyrronium 44 µg sur le VEMS pré-dose mesuré à J85.
Méthode	Etude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles.
Critères d'inclusion	- Age ≥ 40 ans - Antécédents cliniques de BPCO, - Rapport VEMS/CVF ≤ 0,70 (après salbutamol) et VEMS pré et post salbutamol ≥ 30 % et ≤ 70 % de la valeur théorique lors du screening, - Antécédent tabagique ≥10 paquets-année. - Score de dyspnée ≥ 2 sur l'échelle mMRC
Groupes de traitement	▪ **Umeclidinium 55 µg (1 x/jour)** ▪ **Glycopyrronium Breezhaler 44 µg (1 x/jour)** <u>Note</u> : pour des raisons techniques, le laboratoire n'a pu fabriquer un placebo du glycopyrronium identique au produit actif et donc de réaliser une étude en double aveugle.
Traitements associes	Corticoïde inhalé (≤1000 µg par jour de propionate de fluticasone ou équivalent) si déjà prescrit Bêta2-agoniste courte durée d'action
Critère principal	Variation du VEMS pré-dose à J85 mois par rapport à l'inclusion.
Analyse statistique	Le calcul de la taille de l'échantillon est basé sur une estimation de l'écart-type du VEMS de 220 mL. La taille de l'échantillon (816 patients évaluables) a été calculée afin de pouvoir mettre en évidence la non infériorité de l'umeclidinium par rapport au glycopyrronium sur le critère principal d'évaluation (VEMS pré-dose à J85), au seuil de 50 mL, soit la moitié du seuil de pertinence clinique, avec une puissance de 90 % et un risque α unilatéral de 2,5 %. En retenant un taux de sortie d'étude après randomisation de 10 % et 10 % des patients vus à J85 étant non évaluables, 1006 patients devaient être randomisés. La population pour l'analyse principale d'efficacité est la population « per protocole » (PP). La population pour les autres analyses était la population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Le critère principal constitué par le VEMS pré-dose à J85, a été analysé en utilisant un modèle mixte en mesures répétées et comme covariables le VEMS à l'entrée dans l'étude, le statut tabagique, le jour, le centre, le traitement et l'interaction entre le jour et la valeur de base. Le modèle tenait compte de toutes les valeurs disponibles aux jours 2, 28, 56, 84 et 85. Si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de VEMS pré-dose à J85 entre les deux groupes de traitement (umeclidinium versus glycopyrronium) est supérieure à -50 mL, alors l'umeclidinium 55 µg est considéré comme non inférieur au glycopyrronium 44 µg. Si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de VEMS pré-dose à J85 entre les deux groupes de traitement (umeclidinium versus glycopyrronium) est supérieure à 0 mL, alors UMEC 55 µg est considéré comme supérieur au glycopyrronium 44 µg

Résultats :

◗ Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 1034 patients a été randomisé, dont 516 dans le groupe umeclidinium 55 µg et 518 dans le groupe glycopyrronium 44 µg.
Le pourcentage de patients exclus de la population ITT a été de 4,3 % dans le groupe umeclidinium 55 µg et de 5 % dans le groupe glycopyrronium, soit une population PP de 494 patients dans le groupe umeclidinium 55 µg et de 492 patients dans le groupe glycopyrronium 44 µg.

Le pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude a été de 5 % dans le groupe umeclidinium 55 µg et de 7 % dans le groupe glycopyrronium 44 µg.

Les patients étaient âgés en moyenne de 64,1 ans et étaient majoritairement des hommes (68 %).
L'ancienneté de la BPCO était ≥ 5 ans pour 53 % des patients, ≥ 1 an et < 5 ans pour 39 % des patients < 1 an pour 7 % des patients. Les patients avaient une BPCO modérée (54 %) ou sévère (46 %).
Le VEMS moyen post-bronchodilatateur à l'inclusion était de 50,5 % de la valeur théorique et le VEMS post-bronchodilatateur moyen de 1,492 L. Le pourcentage moyen de réversibilité du VEMS au salbutamol était de 13,3 % et le score de dyspnée mMRC moyen de 2,2.

◗ Critère de jugement principal

Dans la population PP, la borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ de la différence entre l'umeclidinium 55 µg et le glycopyrronium 44 µg, soit -0,005 L, en termes de variation du VEMS pré-dose à J85 par rapport à l'inclusion a été supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-0,050 L), par conséquent la non-infériorité de l'umeclidinium 55 µg a été démontrée par rapport au glycopyrronium 44 µg. Des résultats similaires ont été observés dans la population ITT (voir tableau 2).
La supériorité de l'umeclidinium a été démontrée dans la population ITT, toutefois, la différence observée n'est pas cliniquement pertinente.

Tableau 2 : Variation du VEMS pré-dose à J85 par rapport à l'inclusion - étude 201315

	Umeclidinium 55 µg	Glycopyrronium 44 µg	Umeclidinium 55 µg *versus* glycopyronium 44 µg $IC_{95\%}$, p (test de supériorité)
Population PP	**N = 489**	**N = 487**	
Variation du VEMS pré-dose à J85 par rapport à l'inclusion – MMC* en Litres (ET)	0,123 (0,0105)	0,099 (0,0105)	0,024 [-0,005 ; 0,054] NS
Population ITT	**N = 516**	**N = 518**	
Variation du VEMS pré-dose à J85 par rapport à l'inclusion – MMC en Litres (ET)	0,126 (0,0101)	0,93 (0,0102)	0,033 [-0,005 ; 0,061] 0,023

* : moyenne des moindres carrés

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues du RCP

Le profil de tolérance du bromure d'umeclidinium a été établi chez 1663 patients ayant une BPCO ayant reçu des doses de 55 microgrammes ou plus pendant au maximum un an. Ce nombre inclut 576 patients ayant reçu la dose recommandée de 55 microgrammes une fois par jour.
Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec INCRUSE ont été la rhinopharyngite et les infections des voies respiratoires supérieures. On note également avec une fréquence ≥ 1/100 à < 1/10, des infections urinaires, des céphalées, une tachycardie et une toux.

8.2.2 Plan de gestion des risques

Aucun risque important n'a été considéré comme identifié.

Les risques potentiels importants sont :
- Troubles cardio- et cérébrovasculaires
- Bronchospasme paradoxal (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)
- Glaucome à angle fermé
- Obstruction de l'écoulement vésical et rétention urinaire
- Infections des voies aériennes inférieures (incluant les pneumonies).

Les données manquantes sont :
- Tolérance pendant la grossesse et l'allaitement
- Tolérance lors d'une utilisation à long terme

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'umeclidinium 55 µg (1fois/jour) dans le traitement symptomatique de la BPCO ont été évaluées dans deux études pivots de phase III versus placebo et deux études post-AMM versus deux autres bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action, le tiotropium 18 µg (1 fois/jour) et le glycopyrronium 44 µg (1 fois/jour). Ces études étaient randomisées et réalisées en double aveugle excepté pour l'étude versus glycopyrronium pour laquelle la fabrication d'un placebo a posé des problèmes techniques.
Les quatre études ont été réalisées chez des patients atteints de BPCO, ayant un antécédent de tabagisme (≥ 10 paquets-années), et un score de dyspnée ≥ 2 sur l'échelle mMRC. Les patients inclus avaient majoritairement une BPCO modérée ou sévère.

Les deux études versus placebo ont montré la supériorité de l'umeclidinium par rapport au placebo en termes de variation du VEMS pré-dose moyen après 12 semaines (1ère étude) et 24 semaines (2ème étude) de traitement par rapport à l'inclusion ($p < 0,001$). La variation du VEMS pré-dose par rapport à l'inclusion a été de +120 mL avec l'umeclidinium versus -7 mL avec le placebo dans la 1ère étude et de +119 mL versus 4 mL dans la 2ème étude. Les différences observées versus placebo, respectivement +127 mL ($IC_{95\%}$ = [0,052 ; 0,202] et +115 mL ($IC_{95\%}$ = [0,076 ; 0,0155]), ont été supérieures au seuil de pertinence clinique de 100 mL.
Par ailleurs, dans la 2ème étude, il a été observé à 24 semaines une différence cliniquement pertinente versus placebo en termes de score de dyspnée TDI moyen : 2,2 versus 1,2 soit une différence de 1,0 ($IC_{95\%}$ = [0,5 ; 1,5], $p < 0,001$) (différence minimale cliniquement pertinente = 1)

L'umeclidinium a été non-inférieur au tiotropium en termes de variation du VEMS pré-dose moyen à la semaine 24 par rapport à l'inclusion avec une différence de +59 mL (population PP) et une borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ de cette différence ($IC_{95\%}$ = [0,029 ; 0,088]) supérieure au seuil de non-infériorité (-50 mL). Ce résultat a été confirmé par l'analyse dans la population en ITT. Par ailleurs, la supériorité de l'umeclidinium par rapport au tiotropium a été démontrée ($p < 0,001$), toutefois, la différence observée de +59 mL n'est pas cliniquement pertinente.

De même, l'umeclidinium a été non-inférieur au glycopyrronium en termes de variation du VEMS pré-dose moyen à la semaine 12 par rapport à l'inclusion avec une différence de +24 mL (population PP) et une borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ de cette différence ($IC_{95\%}$ = [-0,005 ; 0,054]) supérieure au seuil de non-infériorité (-50 mL). Ce résultat a été confirmé par l'analyse dans la population en ITT.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'umeclidinium ont été la rhinopharyngite et des infections des vois aériennes supérieures. Les risques potentiels importants surveillés dans le PGR sont les troubles cardio- et cérébrovasculaires, un bronchospasme paradoxal (pouvant mettre en jeu le pronostic vital), le glaucome, l'obstruction de l'écoulement vésical et la rétention urinaire et les infections des voies aériennes inférieures.

08.4 Programme d'études

Une étude d'efficacité spécifique pour l'enregistrement en Chine doit débuter en mars 2016.

Deux études sont en cours :
- une étude de cohorte « Post-Autorisation Safety Observational Cohorte Study » ayant pour objectif de quantifier l'incidence des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients atteints de BPCO traités par umeclidinium avec une comparaison au tiotropium ;
- une étude rétrospective « Post-autorisation Safety Electronic Medical Records Database » ayant pour objectif d'étudier les nouveaux utilisateurs de l'association umeclidinium/vilantérol inhalée et de l'umeclidinium inhalé en médecine générale.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

Selon la SPLF (2009)[7] , 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 modérée (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. 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.

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

Dans les recommandations GOLD (2011[3]), 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

[7] 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

IV), la première ligne de traitement de chaque stade tenant compte à la fois du niveau de risque d'exacerbation et de l'importance des symptômes (voir le détail dans les recommandations).

Les corticoïdes inhalés ne sont recommandés (SPLF 2009[2] et GOLD 2011[8]) que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients avec un VEMS < 50 %[9] 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 béta-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.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

L'umeclidinium, bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action, est un traitement symptomatique continu de la BPCO lorsque les symptômes persistent malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action. Il ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice.

---

[8] Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.
[9] Indication pour un VEMS < 60 % de la valeur théorique pour l'association salmétérol/fluticasone (cf AMM)

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

◗ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

◗ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO. Elle n'a pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

◗ Le rapport efficacité/effet indésirables est modéré.

◗ Il existe des alternatives médicamenteuses.

◗ Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente.

◗ Intérêt de santé publique :
En termes de santé publique, le fardeau induit par la BPCO est majeur. La sous-population constituée par les patients pouvant bénéficier d'un traitement par umeclidinium représente un fardeau important.
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 en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie pour cette spécialité.
En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité INCRUSE 55 µg.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par INCRUSE 55 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose, est <u>important</u> dans le « traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) » et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) » et aux posologies de l'AMM.

◗ Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

010.3 Population cible

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO sont peu nombreuses, mais elle peut être estimée à 7,5 % dans une population de plus de 40 ans[10,11]. Selon l'INSEE[12], la population française âgée de 40 ans ou plus est de 32 228 596 personnes.

A partir de ces données, la population cible de INCRUSE 55 µg pourrait être estimée à 2 400 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

◗ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

[10] Guide parcours de soins « Bronchopneumopathie chronique obstructive ». Haute Autorité de Santé / Service des maladies chroniques et des dispositifs d'accompagnement des malades/ Février 2012. disponible en ligne : [URL] : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf

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

[12] Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Données 2010. Disponible en ligne : [URL] : http://www.insee.fr/fr/themes/tableau_local.asp?ref_id=POP1A&millesime=2010&niveau=1&nivgeo=FE&codgeo=1