

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

Date d'examen par la Commission : 20 avril 2016

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 25 mai 2016
a fait l'objet d'une audition le 7 septembre 2016.*

bromure d'uméclidinium / vilantérol

ANORO 55/22 µg poudre pour inhalation, en récipient unidose **Boîte de 1 inhalateur contenant 30 doses (CIP : 34009 300 045 9 3)**

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	R03AL03 (adrénergiques en associations avec anticholinergiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« ANORO est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

SMR	Modéré
ASMR	ANORO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique des symptômes de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 8 mai 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03A Adrénergiques pour inhalation R03AL Adrénergiques en association avec les anticholinergiques R03AL03 bromure d'uméclidinium / vilantérol

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités pour ANORO 55/22 microgrammes, association fixe d'un agoniste bêta2-adrénergique de longue durée d'action, le vilantérol, et d'un anticholinergique de longue durée d'action, l'uméclidinium, dans le traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes des adultes ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Ces deux principes actifs ont été évalués par la Commission de la transparence dans le traitement de la BPCO : le vilantérol a été évalué dans le cadre d'une association fixe avec le furoate de fluticasone sous la dénomination RELVAR ELLIPTA (SMR modéré / ASMR V [avis CT du 17/12/2014]), l'uméclidinium a été évalué dans le traitement de la BPCO sous la dénomination INCRUSE (SMR important / ASMR V [avis CT du 20/01/2016]).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ANORO est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est une inhalation d'ANORO 55/22 microgrammes une fois par jour. ANORO doit être administré une fois par jour, tous les jours à la même heure afin de maintenir la bronchodilatation. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

D'après la SPLF¹, la prise en charge de la BPCO repose sur quatre axes :

- la réduction des facteurs de risque et en particulier l'éviction du tabac qui est la seule mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'insuffisance respiratoire ;
- l'évaluation et la surveillance de la maladie ;
- la prise en charge de la BPCO stable ;
- et la prise en charge des exacerbations.

Le traitement pharmacologique de la BPCO stable se fait par paliers, en fonction du stade de sévérité et de la réponse au traitement.

Les objectifs sont :

- la prévention et le contrôle des symptômes,
- la réduction de la fréquence et de la sévérité des exacerbations,
- l'amélioration de la qualité de vie,
- et l'amélioration de la tolérance à l'exercice.

A ce jour, aucun médicament n'a montré qu'il réduisait le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

A partir du stade modéré de la maladie (VEMS < 80 % de la valeur théorique), le traitement de fond repose en première intention sur la prescription d'un bronchodilatateur inhalé de longue durée d'action, agoniste bêta2-adrénergique (LABA) ou anticholinergique (LAMA). L'association de ces deux classes de bronchodilatateurs peut être proposée en cas de réponse symptomatique insuffisante.

Quatre LABA (formotérol, salmétérol, indacatérol, olodatérol) et trois LAMA (tiotropium, glycopyrronium, uméclidinium) sont actuellement disponibles dans le traitement symptomatique continu de la BPCO. Leur efficacité n'est pas différente.

Une association fixe d'un LABA et d'un LAMA est actuellement commercialisée : ULTIBRO BREEZHALER 85/43 (indacatérol/glycopyrronium).

¹ 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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Tableau 1 : comparateurs d'ANORO 55/22 microgrammes

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

DCI	Nom / Laboratoire	SMR (Date avis CT)	ASMR (Date avis CT)	Pris en charge
Formotérol	ASMELOR NOVOLIZER 12 µg Meda Pharma	Important (27/05/2009)	ASMR V (27/05/2009)	Oui
	ATIMOS 12 µg Chiesi	Important (06/02/2008)	ASMR V (06/02/2008)	Oui
	FORMOAIR 12 µg Chiesi	Important (06/02/2008)	ASMR V (06/02/2008)	Oui
	FORADIL 12 µg Novartis Pharma	Important (29/02/2012)	Pas d'ASMR	Oui
	OXIS TURBUHALER 12 µg AstraZeneca	Important (13/01/2010)	OXIS TURBUHALER 12 µg par dose partage avec le salmeterol 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 prises par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquences cliniques possibles. (15/09/2004)	Oui (non commercialisé)
Indacatérol	HIROBRIZ BREEZHALER 150 µg, 300 µg Novartis Pharma	Important (15/12/2010)	ASMR V (15/12/2010)	Oui
	ONBREZ BREEZHALER 150 µg, 300 µg Novartis Pharma	Important (15/12/2010)	ASMR V (15/12/2010)	Oui
	OSLIF BREEZHALER 150 µg, 300 µg Novartis Pharma	Important (15/12/2010)	ASMR V (15/12/2010)	Oui
Salmétérol	SEREVENT 25 µg GlaxoSmithKline	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	Oui

	SEREVENT DISKUS 50 µg GlaxoSmithKline	Important (16/02/2011)	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 prises par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquence cliniques possibles. (07/04/2004)	Oui
Olodatérol	STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg Boehringer Ingelheim	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	SMR (Date avis CT)	ASMR (Date avis CT)	Pris en charge
Tiotropium	SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg Boehringer Ingelheim	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 Boehringer Ingelheim	Important (25/05/2011)	ASMR V (07/10/2009)	Oui
Glycopyrronium	SEEBRI BREEZHALER 44 µg Novartis Pharma	Important (24/07/2013)	ASMR V (24/07/2013)	Oui
Uméclidinium	INCRUSE 55 µg GlaxoSmithKline	Important (20/01/2016)	ASMR V (20/01/2016)	Oui
Aclidinium	BRETARIS GENUAIR 322 µg Menarini EKLIRA GENUAIR 322 µg Almirall	Insuffisant (17/04/2013)	Sans objet	Non

Associations fixes LABA + LAMA

DCI	Nom / Laboratoire	SMR (Date avis CT)	ASMR (Date avis CT)	Pris en charge Oui/non
Indacatérol Glycopyrronium	ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg Novartis Pharma	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. SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres cas. (07/05/2014)	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. (07/05/2014)	Oui

Formotérol Aclidinium	BRIMICA GENUAIR 340/12 µg Menarini	Insuffisant (16/03/2016)	Sans objet	Non
Olodatérol Tiotropium	SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg Boehringer Ingelheim	En cours d'évaluation par la CT		

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Date de début de prise en charge	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	07/2014	Même indication qu'en France
Allemagne	07/2014	
Danemark	08/2014	
Irlande	09/2014	
Pays-Bas	12/2014	
Autriche	01/2015	
Portugal	01/2015	
Belgique	02/2015	
Grèce	02/2015	
Espagne	04/2015	
Canada	03/2014	
Etats-Unis	04/2014	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le dossier repose principalement sur neuf études ayant évalué l'efficacité de l'association uméclidinium/vilantérol (UMEC/VI) :

Quatre études incluant un bras placebo :

- deux études sur l'amélioration de la fonction respiratoire d'une durée de 24 semaines (études pivots DB2113373 et DB2113361 – seule l'étude DB2113373 sera détaillée dans la partie efficacité, la posologie d'UMEC/VI dans l'étude DB2113361 étant différente de celle retenue par l'AMM)
- deux études de tolérance à l'effort d'une durée de 12 semaines (études DB2114417 et DB2114418)

Cinq études versus comparateurs actifs :

- trois études versus tiotropium (2 études pivots DB2113360 et DB2113374 et l'étude ZEP117115),
- une étude versus l'association libre d'indacatérol et de tiotropium (étude DB2116961),
- une étude « d'escalade thérapeutique » versus tiotropium (étude 116960)

Seuls les résultats concernant les bras UMEC/VI dosé à 55/22 µg (dosage ayant obtenu l'AMM) seront présentés dans cet avis.

8.1.1 Etudes incluant un bras placebo

8.1.1.1 Etude UMEC/VI versus placebo, UMEC ou VI

Méthodes

Il s'agit d'une étude (DB2113373) de supériorité de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'UMEC/VI, d'UMEC et de VI sur la fonction respiratoire chez des patients adultes âgés de 40 ans et plus atteints de BPCO pendant 24 semaines.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients atteints de BPCO avec une obstruction bronchique modérée à très sévère, âgés de 40 ans ou plus, ayant des antécédents de tabagisme d'au moins 10 paquets-années, un rapport VEMS/CVF post-salbutamol $\leq 0,70$ et un VEMS post-salbutamol $\leq 70\%$ des valeurs théoriques. Les patients devaient être symptomatiques, c'est-à-dire présenter un score de dyspnée de 2 ou plus sur l'échelle mMRC.

Les patients ont été randomisés en quatre groupes :

- Placebo 1 fois par jour, $n = 280$
- UMEC 55 μg 1 fois par jour, $n = 418$
- VI 22 μg 1 fois par jour, $n = 421$
- UMEC/VI 55/22 μg 1 fois par jour, $n = 413$

Le critère de jugement principal était le VEMS résiduel défini par la moyenne des VEMS obtenus 23 et 24 heures après administration de la dose le jour précédent.

Résultats

Au total, 1 532 patients ont été randomisés, parmi lesquels 354 patients (23 %) ont arrêté l'étude (20 à 24 % dans les groupes de traitement actif et 27 % dans le groupe placebo), principalement pour manque d'efficacité (7 %), effets indésirables (6 %) et retrait de consentement (4 %).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes. Les patients étaient en moyenne âgés de 63 ans, avaient une BPCO modérée (46 %), sévère (43 %) ou très sévère (11 %) selon la classification GOLD avec un VEMS moyen post-salbutamol de 1,4 L et correspondant à 47,4 % de la valeur théorique et une réversibilité du VEMS au salbutamol de 14,6 %. Le score moyen mMRC de dyspnée était de 2,4 et les patients étaient sous corticoïdes inhalés dans 51 % des cas.

Critère de jugement principal : après 24 semaines de traitement, UMEC/VI a été plus efficace que le placebo sur la fonction respiratoire évaluée par le VEMS résiduel : +167 ml (+128 ml ; +207 ml). Versus chaque principe actif, cette amélioration était statistiquement significative mais inférieure à 100 ml : 95 ml versus VI ($p < 0,001$) et 52 ml versus UMEC ($p = 0,004$).

Critères de jugement secondaires :

- l'association UMEC/VI a permis une réduction des symptômes évaluée par le score TDI versus placebo (1,2 unité ; IC 95 % [0,7 ; 1,7]) ; aucune différence n'a été observée versus UMEC et VI pris seuls.
- la qualité de vie, évaluée par le score du questionnaire de Saint-Georges (QSG)², a été significativement améliorée par rapport au placebo (-5,5 unités ; IC 95 % [-7,9 ; -3,1]) mais pas versus les principes actifs pris seuls.

8.1.1.2 Etudes de tolérance à l'effort UMEC/VI versus placebo, UMEC ou VI (DB2114417 et DB2114418)

Méthodes

Il s'agit de deux études de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle, en cross over comportant deux périodes de traitement de 12 semaines.

Leur objectif était d'évaluer l'effet d'UMEC/VI administré une fois par jour sur la tolérance à l'effort mesurée lors d'un test navette (endurance shuttle walk test, ESWT) chez des patients atteints de

² Il s'agit d'un auto-questionnaire, spécifique des maladies respiratoires chroniques. Ce questionnaire évalue trois dimensions : les symptômes ressentis au cours des 12 derniers mois (toux, expectorations, dyspnée, sibilances, crises), l'activité (retentissement sur l'activité de la vie quotidienne), l'impact sur la vie professionnelle, sociale, familiale. Un score total est calculé et ramené de 0 (pas de gêne) à 100 (gêne maximale). L'amélioration de la qualité de vie est considérée comme significative, lors d'une réduction du score total du QSG d'au moins 4 points.

BPCO. Les critères d'inclusion étaient identiques à ceux de l'étude DB2113373 avec deux critères supplémentaires : un rapport VEMS post-salbutamol ≥ 35 % et ≤ 70 % des valeurs théoriques à l'inclusion et une CRF ≥ 120 % de la valeur théorique.

Les groupes de traitement étaient les suivants :

Etude 417

- Placebo 1 fois/jour, n=170
- UMEC 55 µg 1 fois/jour, n=49
- UMEC 110 µg 1 fois/jour, n=50 (dosage n'ayant pas l'AMM)
- VI 22 µg 1 fois/jour, n=76
- UMEC/VI 55/22 µg 1 fois/jour, n=152
- UMEC/VI 110/22 µg 1 fois/jour, n=144 (dosage n'ayant pas l'AMM)

Etude 418

- Placebo 1 fois/jour, n=151
- UMEC 55 µg 1 fois/jour, n=40
- UMEC 110 µg 1 fois/jour, n=41 (dosage n'ayant pas l'AMM)
- VI 22 µg 1 fois/jour, n=64
- UMEC/VI 55/22 µg 1 fois/jour, n=130
- UMEC/VI 110/22 µg 1 fois/jour, n=128 (dosage n'ayant pas l'AMM)

Résultats

Un total de 348 et 307 patients a été respectivement randomisé dans les études 417 et 418 et a reçu au moins une dose de traitement. Les arrêts d'étude ont concerné respectivement 4 à 11 % et 3 à 13 % des patients selon la phase de traitement, principalement pour effets indésirables, retrait de consentement et manque d'efficacité. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les deux études, avec des patients en moyenne âgés de 62 ans, une BPCO modérée (53 et 52 %), sévère (47 %) ou très sévère (0 et 1 %) selon la classification de la SPLF avec un VEMS moyen post-salbutamol de 1,5 L (51,3 % de la valeur théorique) et une réversibilité du VEMS au salbutamol de 12,6 et 16,2 %. Le score moyen mMRC de dyspnée était de 2,3 et les patients étaient sous corticoïdes inhalés dans 29 et 39 % des cas.

Critère de jugement principal : à l'inclusion, les patients pouvaient marcher pendant une durée d'environ 5 mn. Après 12 semaines de traitement,

- dans l'étude DB2114417, UMEC/VI 55/22 µg n'a pas été différent du placebo sur la variation de la durée de la tolérance à l'effort par rapport à l'inclusion (58,6 secondes [écart-type [ET] : 13,8] versus 36,7 secondes [ET : 13,2] dans le bras placebo) ;
- dans l'étude DB2114418, UMEC/VI 55/22 µg a été supérieur au placebo sur la variation de la durée de la tolérance à l'effort (69,5 secondes [ET : 17,1] versus 0,1 seconde [ET : 16,7], $p = 0,003$) mais non différent des principes actifs pris en monothérapie.

Co-critère de jugement principal : dans les deux études, le VEMS résiduel a augmenté de 211ml ($p < 0,001$) et 243 ml ($p < 0,001$) avec UMEC/VI 55/22 µg en comparaison au placebo, de 124 et 99 ml versus UMEC ($p < 0,001$) et de 132 et 111 ml versus VI ($p < 0,001$).

8.1.2 Etudes versus comparateur actif

8.1.2.1 Etude UMEC/VI versus tiotropium

Méthodes

Il s'agit d'une étude (ZEP117115)³ de supériorité de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.

L'objectif était de comparer l'efficacité de UMEC/VI avec tiotropium (TIO) pendant 24 semaines de traitement chez des patients atteints de BPCO.

³ M. R Maleki-Yazdi et al. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respiratory Medicine*, 2014, 108 :1752-60

Les patients ont été randomisés en deux groupes :

- UMEC/VI 55/22 µg 1 fois/jour, $n=454$
- TIO 18 µg 1 fois/jour, $n=451$

Résultats

Un total de 905 patients a été randomisé et a reçu au moins une dose de traitement dont 454 sous association UMEC/VI et 451 sous TIO.

Les arrêts d'étude ont concerné 13 % des patients (12 % dans le groupe UMEC/VI et 14 % dans le groupe TIO), principalement pour effets indésirables, retrait de consentement, efficacité insuffisante. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. Les patients inclus étaient en moyenne âgés de 62 ans, avaient une BPCO modérée (41 %), sévère (46 %) ou très sévère (13 %) selon la classification GOLD avec un VEMS moyen post-salbutamol de 1,4 L (46 % de la valeur théorique) et une réversibilité du VEMS au salbutamol de 13,4 %. Le score moyen mMRC de dyspnée était de 2,4 et les patients étaient sous corticoïdes inhalés dans 53 % des cas.

Critère de jugement principal : après 24 semaines de traitement, UMEC/VI a été plus efficace que TIO sur l'amélioration de la fonction respiratoire évaluée par le VEMS résiduel : +112 ml (+81 ml ; +144 ml).

Critères de jugement secondaires : après 24 semaines de traitement, UMEC/VI a été plus efficace que TIO sur l'amélioration de la fonction respiratoire évaluée par le VEMS post-dose 0-6 heures : +105 ml (+71 ml ; +140 ml).

8.1.2.2 Etude UMEC/VI versus tiotropium, UMEC ou VI

Méthodes

Il s'agit de deux études (DB2113360 et étude DB2113374⁴) de supériorité de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles.

Les objectifs étaient de comparer l'efficacité et la tolérance d'UMEC/VI avec VI, UMEC et TIO pendant 24 semaines de traitement chez des patients atteints de BPCO.

Les groupes de traitement étaient les suivants :

Etude DB2113360

- VI 22 µg 1 fois/jr, $n=209$
- UMEC/VI 55/22 µg 1 fois/jr, $n=212$
- UMEC/VI 110/22 µg 1 fois/jr, $n=214$ (dosage n'ayant pas l'AMM)
- TIO 18 µg 1 fois/jr, $n=208$

Etude DB2113374

- UMEC 110 µg 1 fois/jr, $n=222$ (dosage n'ayant pas l'AMM)
- UMEC/VI 55/22 µg 1 fois/jr, $n=217$
- UMEC/VI 110/22 µg 1 fois/jr, $n=215$ (dosage n'ayant pas l'AMM)
- TIO 18 µg 1 fois/jr, $n=215$

Résultats

Dans l'étude DB2113360, un total de 843 patients a été randomisé. Les arrêts d'étude ont concerné 17 % des patients (15 % dans les groupes UMEC/VI et UMEC et 21 % dans le groupe VI), principalement pour effets indésirables (5 %), retrait de consentement (4 %), efficacité insuffisante (5 %).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. Les patients inclus étaient en moyenne âgés de 62,9 ans, avaient une BPCO modérée (47%), sévère (42 %)

⁴ Decramer M et al, Lancet Resp Med 2014, 2(6) :472-86

ou très sévère (11 %) selon la classification GOLD avec un VEMS moyen post-salbutamol de 1,43 L (48 % de la valeur théorique) et une réversibilité du VEMS au salbutamol de 11,7 %. Le score moyen mMRC de dyspnée était de 2,4 et les patients étaient sous corticoïdes inhalés dans 44 % des cas.

Dans l'étude DB2113374, un total de 869 patients a été randomisé. Les arrêts d'étude ont concerné 23 % des patients (25 % dans les groupes UMEC/VI et UMEC et 18 % dans le groupe TIO), principalement pour effets indésirables (7 %), retrait de consentement (4 %), efficacité insuffisante (6 %).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. Les patients inclus étaient en moyenne âgés de 64,6 ans, avaient une BPCO modérée (44 %), sévère (43 %) ou très sévère (12 %) selon la classification GOLD avec un VEMS moyen post-salbutamol de 1,314 L (47 % de la valeur théorique) et une réversibilité du VEMS au salbutamol de 15,6 %. Le score moyen mMRC de dyspnée était de 2,5 et les patients étaient sous corticoïdes inhalés dans 52 % des cas.

Critère de jugement principal :

- dans l'étude DB2113360, après 24 semaines de traitement, l'association UMEC/VI 55/22 µg a été statistiquement supérieure au VI et au TIO sur la fonction respiratoire évaluée par le VEMS résiduel (UMEC/VI versus VI : +90 ml [+39 ; +142] et UMEC/VI versus TIO : +90 ml [+39 ; +141])
- dans l'étude DB2113374, UMEC/VI 55/22 µg a été statistiquement supérieur à TIO sur le VEMS résiduel (+60 ml [+10 ; +109]) mais non différent d'UMEC 110 (+ 22 ml [-27 ; +72]).

Critères de jugement secondaires :

Dans les deux études, les résultats ont été statistiquement en faveur de l'association UMEC/VI 55/22 µg comparativement au TIO et à UMEC sur le VEMS post-dose 0-6 heures. Aucune différence n'a été observée sur l'amélioration des symptômes.

8.1.2.3 Etude UMEC/VI versus indacatérol + tiotropium (DB2116961)

Méthodes

Il s'agit d'une étude de non-infériorité de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.

L'objectif était de démontrer la non infériorité de UMEC/VI chez des patients présentant une BPCO modérée à très sévère, symptomatiques par rapport à l'association libre indacatérol (INDA) et TIO sur le VEMS résiduel mesuré à 12 semaines.

Les groupes de traitement étaient les suivants :

- UMEC/VI 55/22 µg, une fois par jour.
- INDA Breezhaler 150 µg + TIO Handihaler 18 µg

Résultats

Un total de 967 patients a été randomisé dont 484 patients dans le groupe UMEC/VI 55/22 µg et 483 dans le groupe INDA 150 µg +TIO 18 µg. Les arrêts d'étude ont concerné 5 % des patients (5% dans chaque groupe), principalement pour effets indésirables (2 %), retrait de consentement (<1 %), efficacité insuffisante (<1 %).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes dans les groupes étudiés. Les patients étaient âgés de 64 ans en moyenne et majoritairement des hommes (72 %). La sévérité de leur BPCO était modérée pour 43 % des patients et sévère pour 46 %. Les patients avaient un VEMS moyen post-salbutamol de 1,36 L (46,1% de la valeur théorique) et une réversibilité du

VEMS au salbutamol de 12,3 %. Le score moyen mMRC de dyspnée était de 2,3. Près de 53 % des patients recevaient des corticoïdes inhalés.

Critère de jugement principal : la variation du VEMS résiduel à 12 semaines par rapport à l'inclusion, dans la population PP, a été de 172 ml avec l'association fixe UMEC/VI et de 171 ml avec l'association libre INDA + TIO soit une différence de 1 ml, $IC_{95\%} = [-29 ; 30]$. La borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les traitements (soit -29 ml) étant supérieure à la limite de non infériorité de -50 ml, il peut être conclu à la non infériorité de UMEC/VI comparativement à l'association libre INDA + TIO. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITT.

Critères de jugement secondaires : aucune différence statistiquement significative entre UMEC/VI et l'association libre n'a été observée sur le VEMS post-dose 0-6 heures, le recours au traitement de secours et le score de symptômes TDI.

8.1.2.4 Etude « Escalade thérapeutique » versus tiotropium (étude 116960)

Méthodes

Il s'agit d'une étude de supériorité de phase III multicentrique, randomisée, en aveugle, en groupes parallèles.

L'objectif était d'évaluer l'effet d'UMEC/VI chez des patients présentant une BPCO modérée, symptomatiques sous traitement par TIO, comparativement à la poursuite du traitement par TIO seul sur le VEMS résiduel mesuré à 12 semaines.

Les groupes de traitement étaient les suivants :

- UMEC/VI 55/22 µg, une fois par jour.
- TIO Handihaler 18 µg, une fois par jour.

Résultats

Un total de 496 patients a été randomisé soit 248 patients dans chaque groupe. Les caractéristiques démographiques étaient comparables dans les groupes étudiés. Les patients étaient âgés de 64 ans en moyenne et majoritairement des hommes (65 %). Tous les patients étaient modérément sévères (avec un VEMS compris entre 50 et 80 % du VEMS théorique) et aucun n'était traité par corticoïde inhalé. Les arrêts d'étude ont concerné 7 % des patients, principalement pour effets indésirables (2 %), retrait de consentement (3 %), efficacité insuffisante (1 %).

Critère de jugement principal : chez des patients symptomatiques et auparavant traités par TIO, le passage à l'association UMEC/VI a montré une amélioration de 88 ml du VEMS résiduel comparativement au maintien de la thérapie sous TIO. Cette amélioration a été constatée sur la population PP et sur la population en ITT ($p < 0,001$ dans les deux cas).

Critères de jugement secondaires : aucune différence statistiquement significative sur le score de symptômes TDI n'a été observée entre les deux traitements.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Etudes à court terme

Les événements indésirables les plus fréquents étaient les maux de tête et les rhinopharyngites avec une fréquence équivalente entre les bras de traitement (cf. tableau ci-après).

Tableau 2 : événements indésirables rapportés chez au moins 3 % des sujets (études pivots)

N (%)	Placebo N = 555	UMEC/VI 55/22 N = 842	UMEC 55 N = 418	VI 22 N = 1 034	TIO N = 423
Maux de tête	58 (10)	76 (9)	32 (8)	87 (8)	24 (6)
Rhinopharyngite	48 (9)	74 (9)	29 (7)	98 (9)	33 (8)
Toux	23 (4)	18 (2)	16 (4)	37 (4)	11 (3)
Infection respiratoire haute	21 (4)	27 (3)	21 (5)	32 (3)	22 (5)
Douleur dorsale	20 (4)	31 (4)	8 (2)	20 (2)	15 (4)

8.2.1.2 Etude à long terme

Une étude de tolérance à long terme visant à évaluer la tolérance de l'association UMEC/VI 110/22 (dosage différent de celui retenu par l'AMM) chez 562 patients n'a pas mis en évidence d'effet indésirable inattendu.

8.2.2 Plan de gestion des risques

Risques identifiés importants	Aucun
Risques potentiels importants	Troubles cardio et cérébrovasculaires
	Intubations et décès liés à l'asthme
	Bronchospasme paradoxal (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)
	Glaucome à angle fermé
	Obstruction de l'écoulement vésical et rétention urinaire
Données manquantes	Tolérance pendant la grossesse et l'allaitement
	Utilisation hors AMM dans l'asthme (y compris chez l'enfant)
	Tolérance lors de l'utilisation à long-terme
	Tolérance chez l'insuffisant hépatique sévère
	Données non-cliniques : recherches in vitro complémentaires d'interaction potentielle avec d'autres médicaments

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité clinique de l'association UMEC/VI 55/22 µg administrée une fois par jour a été évaluée principalement dans neuf études :

- cinq études sur 6 mois dont deux études versus placebo et trois études versus tiotropium (5 618 patients) ;
- deux études de 3 mois évaluant la tolérance à l'effort (655 patients) ;
- une étude versus l'association libre d'indacatérol et de tiotropium (967 patients) ;
- une étude « d'escalade thérapeutique » versus tiotropium (496 patients).

Résultats sur la fonction respiratoire (critère de jugement principal dans 7 études) :

L'efficacité de l'association UMEC/VI sur la fonction respiratoire a été démontrée versus placebo à 24 semaines dans une étude (différence versus placebo sur le VEMS résiduel de +167 ml, $p < 0,001$).

Les résultats sur la fonction respiratoire à 24 semaines étaient plus hétérogènes versus les principes actifs pris seuls ou le tiotropium :

- versus tiotropium : dans une étude, UMEC/VI a été plus efficace que tiotropium sur le VEMS résiduel après 24 semaines (+112 ml, $p < 0,001$) et dans deux autres études, l'amélioration du VEMS résiduel versus tiotropium était statistiquement significative (+60 ml, $p = 0,018$ et +90 ml, $p < 0,001$) mais inférieure à 100 ml,
- versus uméclidinium : dans une étude, l'amélioration du VEMS résiduel était statistiquement significative mais inférieure à 100 ml (+52 ml, $p = 0,004$) et dans une autre étude, aucune différence n'était observée (dans cette étude, le dosage d'uméclidinium était supérieur à celui de l'AMM),
- versus vilantérol : dans deux études, l'amélioration du VEMS résiduel versus vilantérol était statistiquement significative mais inférieure à 100 ml (+ 95 ml et + 90 ml, $p < 0,001$).

L'association UMEC/VI a été non inférieure à l'association libre indacatérol + tiotropium sur l'amélioration de la fonction respiratoire évaluée par le VEMS résiduel après 12 semaines de traitement.

Résultats sur les symptômes :

L'association UMEC/VI a démontré son efficacité versus placebo sur la diminution de la dyspnée évaluée par une augmentation du score TDI à 24 semaines par rapport au placebo (différence versus placebo : 1,2, $p < 0,001$).

Cependant versus les principes actifs pris séparément ou le tiotropium, les améliorations du score TDI n'étaient pas statistiquement significatives.

Résultats sur la qualité de vie :

La qualité de vie, évaluée par le score QSG a été significativement améliorée par rapport au placebo mais pas versus les principes actifs pris seuls.

Effets indésirables :

Le profil de tolérance d'UMEC/VI correspond à ce qui est attendu d'une association libre d'un anticholinergique (UMEC) et d'un bêta2-adrénergique de longue durée d'action (VI). Les événements indésirables les plus fréquents étaient des maux de tête et les rhinopharyngites.

En l'absence d'une démonstration claire d'efficacité sur le VEMS résiduel, les symptômes de dyspnée, la diminution des exacerbations et la qualité de vie comparativement à un LABA ou un LAMA pris seul, la Commission de la transparence considère que l'intérêt clinique de l'association fixe ANORO est faible.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO, en dehors des exacerbations, se fait par palier, en fonction du stade de sévérité et de la réponse au traitement (cf. figure 1).

Elle repose principalement sur la prescription de bronchodilatateurs inhalés, associés ou non à une corticothérapie inhalée (selon la valeur du VEMS, le nombre d'exacerbations et le traitement antérieur).

A partir du stade modéré de la maladie (VEMS < 80 % de la valeur théorique), il est recommandé d'introduire un traitement de fond par bronchodilatateur inhalé de longue durée d'action, agoniste bêta2-adrénergique (LABA) ou anticholinergique (LAMA). Il n'y a pas de données suffisantes pour favoriser un traitement bronchodilatateur plutôt qu'un autre.

D'après les recommandations de la SPLF¹, les LAMA et LABA sont recommandés seuls en première intention. Si une réponse symptomatique satisfaisante n'est pas obtenue avec une classe de bronchodilatateurs, et après avoir vérifié que les conditions d'utilisation sont correctes, il est recommandé de changer de classe de bronchodilatateurs ou de les associer.

Figure 1 : sévérité de la BPCO selon les recommandations de la SPLF 2009¹

Stade I : léger	Stade II : modéré	Stade III : sévère	Stade IV : très sévère
VEMS/CVF < 70 % VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite	VEMS/CVF < 70 % 50 % ≤ VEMS < 80 % de la valeur prédite	VEMS/CVF < 70 % 30 % ≤ VEMS < 50 % de la valeur prédite	VEMS/CVF < 70 % VEMS < 30 % de la valeur prédite ou VEMS < 50 % de la valeur prédite avec une insuffisance respiratoire chronique
Réduction active des facteurs de risque ; vaccination antigrippale			
Utilisation d'un ou plusieurs bronchodilatateurs de courte durée d'action en cas de besoin			
Ajout d'un traitement régulier avec un ou plusieurs bronchodilatateurs de longue durée d'action Réhabilitation pulmonaire			
Ajout de corticoïdes inhalés en cas d'exacerbations répétées (VEMS < 60% pour salmétérol/fluticasone)			Ajout d'une oxygénothérapie au long cours en cas d'insuffisance respiratoire chronique Envisager les traitements chirurgicaux

Place d'ANORO dans la stratégie thérapeutique :

ANORO est un médicament de seconde intention chez les patients atteints de BPCO de stade modéré à sévère 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 bénéfices pour le patient.

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 de la fonction pulmonaire à long terme.
- ▶ En l'absence d'une démonstration claire d'efficacité sur le VEMS résiduel, les symptômes de dyspnée, la diminution des exacerbations et la qualité de vie comparativement à un LABA ou un LAMA pris seul, la Commission de la transparence considère que l'intérêt clinique de l'association fixe ANORO est faible. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques, LABA et LAMA, sont nombreuses.

▶ Intérêt de santé publique :

La BPCO représente un problème de santé publique du fait notamment de sa fréquence, des maladies associées, de la mortalité, ainsi que du poids économique généré. Il existe un besoin non couvert par les traitements existants. ANORO est une nouvelle association fixe LABA + LAMA. Au vu des données des résultats des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour ANORO.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ANORO est modéré dans l'indication 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 et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ANORO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique des symptômes de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

010.3 Population cible

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO sont peu nombreuses. Celle-ci a été estimée à 7,5 % dans une étude réalisée en France chez une population de sujets âgés de 40 ans et plus consultant dans un centre d'examen de santé⁵. Rapporté à la population française de 40 ans et plus, cela correspond à près de 2,5 millions de personnes atteintes de BPCO.

⁵ Roche N, Dalmy F, Perez T, Kuntz C, Vergnenègre A, Neukirch F, Giordanella JP, Huchon G. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. Eur Respir J 2008, doi:10.1183/09031936.00089607

Selon les données épidémiologiques européennes⁶, environ 60 % des patients auraient un stade modéré à très sévère de BPCO soit 1,5 millions de personnes. Les données disponibles ne permettent pas d'estimer le nombre de patients atteints de BPCO insuffisamment contrôlés par un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie.

Selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) extrapolées à la population française⁷, le nombre de sujets ayant eu une délivrance d'ULTIBRO BREEZHALER ou une co-délivrance⁸ d'un LAMA et d'un LABA entre le 01 janvier 2015 et le 31 décembre 2015 est estimé à 547 340 (IC_{95%} = [532 361 à 562 318]).

D'après les données de remboursement pour l'année 2015, la population cible d'ANORO est estimée entre 530 000 et 560 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

⁶ Roche N, *et al.* Données récentes sur la prévalence de la bronchopneumopathie chronique obstructive en France. BEH 2007; 27-28: 245-248.

⁷ L'EGB est un échantillon représentatif des assurés sociaux en France. Il contient des informations anonymes sur les prestations remboursées, les caractéristiques démographiques des bénéficiaires et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2012 (n = 602 199) rapporté à la population française au 01/01/2012 (n = 65 585 857). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/108,91.

⁸ La co-délivrance était définie comme la délivrance un même jour d'un bronchodilatateur anticholinergique et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste inhalé longue durée d'action.