

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Avis

### 7 septembre 2016

*Date d'examen par la Commission : 11 mai 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.  
L'avis ci-après a été adopté.*

### *tiotropium / olodatérol*

### SPIOLTO RESPIMAT 2,5 microgrammes/2,5 microgrammes/dose, solution à inhaler

B/1 inhalateur et une cartouche de 60 doses (CIP : 34009 300 413 2 1)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM

Code ATC	<b>R03AL06 (Agonistes sélectifs bêta-2- adrénergiques en association avec anticholinergiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« SPIOLTO RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). »</b>

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

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 19 janvier 2016 (pays membre rapporteur : Pays Bas)	
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	Adrénérergiques pour inhalation
	R03AL	Agonistes sélectifs bêta-2- adrénérergiques en association avec anticholinergiques
	R03AL06	Olodatérol et tiotropium

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités pour SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg, association fixe d'un agoniste bêta2-adrénérergique de longue durée d'action, l'olodatérol, et d'un anticholinergique de longue durée d'action, le tiotropium, 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 : l'olodatérol a été évalué sous la dénomination STRIVERDI RESPIMAT (SMR modéré / ASMR V [avis CT du 18/03/2015]), le tiotropium a été évalué sous les dénominations SPIRIVA (SMR important / ASMR IV partagé avec les agonistes bêta2-adrénérergiques de longue durée d'action [avis CT du 02/11/2005]) et SPIRIVA RESPIMAT (SMR important / ASMR V par rapport à SPIRIVA 18 µg poudre pour inhalation [avis CT du 07/10/2009]).

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« SPIOLTO RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

## 04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée est de 5 microgrammes de tiotropium et de 5 microgrammes d'olodatérol, soit 2 bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur RESPIMAT, en une prise par jour à heure fixe dans la journée. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

D'après la SPLF<sup>1</sup>, 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 et 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).

---

<sup>1</sup> 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 de SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 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	<b>ASMELOR NOVOLIZER 12 µg</b> Meda Pharma	Important (27/05/2009)	ASMR V (27/05/2009)	Oui
	<b>ATIMOS 12 µg</b> Chiesi	Important (06/02/2008)	ASMR V (06/02/2008)	Oui
	<b>FORMOAIR 12 µg</b> Chiesi	Important (06/02/2008)	ASMR V (06/02/2008)	Oui
	<b>FORADIL 12 µg</b> Novartis Pharma	Important (29/02/2012)	Pas d'ASMR	Oui
	<b>OXIS TURBUHALER 12 µg</b> 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	<b>HIROBRIZ BREEZHALER 150 µg, 300 µg</b> Novartis Pharma	Important (15/12/2010)	ASMR V (15/12/2010)	Oui
	<b>ONBREZ BREEZHALER 150 µg, 300 µg</b> Novartis Pharma	Important (15/12/2010)	ASMR V (15/12/2010)	Oui
	<b>OSLIF BREEZHALER 150 µg, 300 µg</b> Novartis Pharma	Important (15/12/2010)	ASMR V (15/12/2010)	Oui
Salmétérol	<b>SEREVENT 25 µg</b> 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

	<b>SEREVENT DISKUS 50 µg</b> 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	<b>STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg</b> 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	<b>SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg</b> 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
	<b>SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose</b> Boehringer Ingelheim	Important (25/05/2011)	ASMR V (07/10/2009)	Oui
Glycopyrronium	<b>SEEBRI BREEZHALER 44 µg</b> Novartis Pharma	Important (24/07/2013)	ASMR V (24/07/2013)	Oui
Uméclidinium	<b>INCRUSE 55 µg</b> GlaxoSmithKline	Important (20/01/2016)	ASMR V (20/01/2016)	Oui
Aclidinium	<b>BRETARIS GENUAIR 322 µg</b> Menarini <b>EKLIRA GENUAIR 322 µg</b> 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	<b>ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg</b> 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	<b>BRIMICA GENUAIR</b> <b>340/12 µg</b> Menarini	Insuffisant (16/03/2016)	Sans objet	Non
Vilantérol Uméclidinium	<b>ANORO 55/22 µg</b> GlaxoSmithKline	En cours d'évaluation par la CT		

## 06.2 Autres technologies de santé

Néant

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de SPIOLTO RESPIMAT 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	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	15 août 2015	Evaluation en cours	Traitement bronchodilatateur continu des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
Autriche	1 <sup>er</sup> août 2015	Evaluation en cours	
Danemark	20 juillet 2015	Oui	
Ecosse	1 <sup>er</sup> novembre 2015	Oui	
Espagne	27 novembre 2015	Oui	
Hongrie	1 <sup>er</sup> octobre 2015	Oui	
Irlande	1 <sup>er</sup> octobre 2015	Oui	
Pays-Bas	1 <sup>er</sup> septembre 2015	Oui	
Pays de Galles	1 <sup>er</sup> août 2015	Oui	
Portugal	1 <sup>er</sup> juillet 2015	Evaluation en cours	
Roumanie	29 octobre 2016	Evaluation en cours	
Royaume-Uni	1 <sup>er</sup> juillet 2015	Oui	
Suède	23 octobre 2015	Oui	
Australie	1 <sup>er</sup> décembre 2015	Oui	
Canada	17 décembre 2015	Oui	Patients atteints de BPCO modérée à sévère définie par spirométrie et ayant eu une réponse inadéquate à un traitement par un LABA ou par un LAMA
Norvège	2 novembre 2015	Oui	Patients dont le diagnostic de BPCO a été confirmé par un médecin et ayant un VEMS < 65%

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

La demande d'inscription repose principalement sur cinq études ayant évalué l'efficacité de l'association tiotropium et olodatérol (TIO/OLO) :

- deux études pivots de 52 semaines versus OLO ou TIO en monothérapie (études 1237.5 et 1237.6),
- deux études de 12 semaines versus placebo (études 1237.25 et 1237.26),
- une étude de tolérance à l'effort de 12 semaines (1237.15).

Quatre autres études de phase III ne seront pas détaillées compte-tenu de leur très courte durée (6 semaines).

Trois méta-analyses par comparaison indirecte ont également été réalisées :

- une méta-analyse comparant TIO/OLO à l'association libre OLO et TIO ;
- une méta-analyse comparant TIO/OLO à l'association fixe LABA + LAMA (indacatérol + glycopyrronium - ULTIBRO BREEZHALER) ;
- une méta-analyse bayésienne en réseau comparant TIO/OLO aux autres associations fixes LABA + LAMA.



## 8.1.1 Etudes versus comparateur actif

### 8.1.1.1 Etudes TIO/OLO versus TIO ou OLO

#### **Méthodes**

Ces deux études (1237.5 ou TONADO 1 et 1237.6 ou TONADO 2) ont une méthodologie commune : études de supériorité, multicentriques, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles de 52 semaines. Leur objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'TIO/OLO comparativement aux traitements OLO et TIO pris en monothérapie, chez des patients adultes âgés de 40 ans et plus atteints de BPCO.

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 < 0,70 et un VEMS post-salbutamol < 80 % des valeurs théoriques.

Les patients ont été randomisés en cinq groupes :

- TIO/OLO 2,5/5 µg
- TIO/OLO 5/5 µg
- OLO 5 µg
- TIO 2,5 µg
- TIO 5 µg.

Trois co-critères principaux ont été évalués après 24 semaines de traitement :

- Aire sous la courbe (ASC) entre 0 et 3 heures du VEMS post-dose ;
- VEMS résiduel défini par la moyenne des VEMS obtenus 23 et 24 heures après administration de la dose le jour précédent;
- Qualité de vie évaluée par le questionnaire de Saint-George (QSG)<sup>2</sup>.

#### **Résultats**

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse combinée des deux études, pré-spécifiée au protocole. Seuls les résultats des groupes ayant reçu TIO ou OLO à la dose de 5 µg (dose de l'AMM) seront détaillés.

Au total, 5 162 patients ont été randomisés et traités: 2 624 patients dans l'étude TONADO 1 et 2 538 patients dans l'étude TONADO 2. Parmi eux, 794 patients ont arrêté prématurément le traitement à l'étude (15 %) : 133 dans le groupe TIO/OLO 5/5 µg (13 %), 16 % et 19 % respectivement dans les groupe TIO 5 µg et OLO 5 µg, la majorité des patients ayant arrêté le traitement à l'étude pour effets indésirables (8 % dans le groupe TIO/OLO 5/5 µg, 9 % dans le groupe TIO 5 µg et 11 % dans le groupe OLO).

Les patients étaient en moyenne âgés de 64 ans, avaient une BPCO modérée (50 %), sévère (38 %) ou très sévère (11 %) selon la classification GOLD et un VEMS moyen post-salbutamol de 1,37 L correspondant à 50 % de la valeur théorique. Les patients étaient sous corticoïdes inhalés dans 47 % des cas et 43 % avaient eu des exacerbations dans l'année précédente.

---

<sup>2</sup> 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.

## Co-critères de jugement principaux évalués après 24 semaines :

VEMS post-dose (cf. tableau 2) : l'association fixe TIO/OLO 5/5 µg a été plus efficace qu'OLO et TIO pris isolément sur l'ASC 0-3h du VEMS (cf. tableau 2). Les résultats de l'analyse combinée étaient les suivants :

- + 110 ml versus TIO (IC95% = [0,093 ; 0,127], p<0,0001 ; + 262 ml pour TIO/OLO versus + 152 ml pour le TIO) ;
- + 128 ml versus OLO (IC95% = [0,111; 0,144]), p<0,0001 ; + 262 ml pour TIO/OLO versus + 134 ml pour OLO).

VEMS résiduel (cf. tableau 3) : la variation du VEMS résiduel de l'association fixe TIO/OLO 5/5 µg versus OLO et TIO pris isolément a été statistiquement significative mais inférieure à 100 ml :

- + 60 ml versus TIO (IC 95 % = [(0,043; 0,077)], p<0,0001 ; + 140 ml pour TIO/OLO versus + 80 ml pour TIO) ;
- + 85 ml versus OLO (IC 95 % = [(0,062; 0,102)], p<0,0001 ; + 140 ml pour TIO/OLO versus + 55 ml pour OLO).

Qualité de vie (critère de jugement principal de l'analyse combinée) : la différence de score total du QSG de l'association TIO/OLO étaient de -1,69 point versus OLO (p=0,0022) et de -1,23 point (p=0,0252) versus TIO.

**Tableau 2 : Moyennes ajustées de l'ASC<sub>0-3h</sub> du VEMS post-dose après 24 semaines de traitement - population FAS**

	N	Réponse Moyenne (L)	Différence entre traitements (IC 95%)	p
<b>Etude 1237.5</b>				
<b>Critère de jugement principal</b>				
TIO+OLO 5/5 µg	522	0,256	–	–
TIO 5 µg	526	0,139	0,117 (0,094; 0,140)	<0,0001
OLO 5 µg	525	0,133	0,123 (0,100; 0,146)	<0,0001
<b>Etude 1237.6</b>				
<b>Critère de jugement principal</b>				
TIO+OLO 5/5 µg	502	0,268	–	–
TIO 5 µg	500	0,165	0,103 (0,078; 0,127)	<0,0001
OLO 5 µg	507	0,136	0,132 (0,108; 0,157)	<0,0001
<b>Combinée 1237.5/6* (1237.9991)</b>				
<b>Critère de jugement secondaire</b>				
TIO+OLO 5/5 µg	1023	0,262	–	–
TIO 5 µg	1026	0,152	0,110 (0,093; 0,127)	<0,0001
OLO 5 µg	1032	0,134	0,128 (0,111; 0,144)	<0,0001

\* dans l'analyse combinée, le N fait référence au nombre de patients contribuant au modèle MMRM dans chaque groupe de traitement

**Tableau 3 : Moyennes ajustées du VEMS résiduel après 24 semaines de traitement - population FAS**

	N	Réponse moyenne (L)	Différence entre traitements (IC 95%)	p
<b>Etude 1237.5</b>				
TIO+OLO 5/5 µg	521	0,136	–	–
TIO 5 µg	520	0,065	0,071 (0,047; 0,094)	<0,0001
OLO 5 µg	519	0,054	0,082 (0,059; 0,106)	<0,0001
<b>Etude 1237.6</b>				
TIO + OLO 5/5 µg	497	0,145	–	–
TIO 5 µg	498	0,096	0,050 (0,024; 0,075)	0,0001
OLO 5 µg	503	0,057	0,088 (0,063; 0,113)	<0,0001
<b>Combinée 1237.5/6* (1237.9991)</b>				
TIO+OLO 5/5 µg	1017	0,140	–	–
TIO 5 µg	1018	0,080	0,060 (0,043; 0,077)	<0,0001
OLO 5 µg	1022	0,055	0,085 (0,067; 0,102)	<0,0001

\*dans l'analyse combinée, le N fait référence au nombre de patients contribuant au modèle MMRM dans chaque groupe de traitement

### **Critères de jugement secondaires évalués à 24 semaines :**

- la dyspnée évaluée par le score de symptômes TDI a été statistiquement diminuée dans le groupe TIO/OLO 5/5 µg comparativement à OLO et TIO pris isolément (TIO/OLO 5/5 µg versus TIO : 0,36 [0,09 ; 0,62]) et TIO/OLO 5/5 µg versus OLO : 0,42 [0,15 ; 0,68]) ;
- le pourcentage de répondeurs au score TDI (amélioration de la dyspnée par rapport à la valeur initiale  $\geq 1$  unité) était de 55 % dans le groupe TIO/OLO 5/5 µg versus 51 % dans le groupe TIO (différence non significative) et 48 % dans le groupe OLO ( $p = 0,003$ ) ;
- la proportion de répondeurs QSG (diminution des scores totaux QSG par rapport à la valeur initiale  $\geq 4$  unités) était plus élevée avec l'association fixe TIO/OLO 5/5 µg (57 %) qu'avec l'OLO 5 µg ou le TIO 5 µg (45 % et 49 %, respectivement) ;
- l'utilisation moyenne hebdomadaire d'un traitement de secours à 24 semaines était significativement plus faible dans le groupe TIO/OLO 5/5 µg avec 1,928 bouffées/jour versus 2,411 bouffées/jour dans le groupe OLO et 2,575 bouffées/jour dans le groupe TIO 5 µg (TIO/OLO 5/5 µg versus OLO :  $-0,483$  bouffée/jour, IC 95% [ $-0,717, -0,248$ ] ; TIO/OLO 5/5 µg versus TIO :  $-0,647$  bouffée/jour, IC 95% [ $-0,880, -0,415$ ]).

## **8.1.2 Etudes versus placebo**

### *8.1.2.1 Etudes TIO/OLO versus placebo (+ TIO, bras contrôle actif)*

#### **Méthodes**

Ces deux études (1237.25 ou OTEMTO 1 et 1237.26 ou OTEMTO 2) ont une méthodologie commune : études multicentriques, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles de 12 semaines. Leur objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TIO/OLO comparativement au placebo chez des patients adultes âgés de 40 ans et plus atteints de BPCO.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients atteints de BPCO avec une obstruction bronchique modérée à 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  $\geq 30$  % et  $< 80$  % des valeurs théoriques.

Les patients ont été randomisés en cinq groupes :

- TIO/OLO 2,5/5 µg ;
- TIO/OLO 5/5 µg ;
- TIO 2,5 µg ;
- TIO 5 µg ;
- Placebo.

Trois co-critères de jugement principaux ont été évalués après 12 semaines de traitement :

- ASC0-3h du VEMS post-dose ;
- VEMS résiduel ;
- Qualité de vie évaluée par le score QSG.

#### **Résultats**

Seuls les résultats des groupes ayant reçu une dose de 5 µg (dose de l'AMM) de TIO ou OLO seront détaillés.

Huit cent onze et 800 patients ont été respectivement randomisés et traités dans les études 1237.25 et 26. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux études, avec des patients âgés en moyenne de 65 ans et un diagnostic de BPCO datant en moyenne de 8 ans. Les patients étaient traités par corticoïdes inhalés dans 38 et 37 % des cas et 23 % à 25 % des patients avaient eu une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédente.

## **Co-critères de jugement principaux évalués à 12 semaines :**

### TIO/OLO versus placebo (analyse principale)

#### VEMS post-dose et VEMS résiduel :

- Etude 1237.25 : TIO/OLO 5/5 µg a été plus efficace que le placebo sur l'ASC 0-3h du VEMS post-dose (+331 ml ; p<0,0001) et sur le VEMS résiduel (+ 162 ml ; p<0,0001) ;
- Etude 1237.26 : TIO/OLO 5/5 µg a été plus efficace que le placebo sur l'ASC 0-3h du VEMS post-dose (+299 ml ; p<0,0001) et sur le VEMS résiduel (+ 166 ml ; p<0,0001).

#### Qualité de vie :

Le score QSG a été amélioré dans les groupes TIO/OLO 5/5 µg comparativement au placebo dans les études. Dans l'analyse combinée, l'amélioration du score QSG a été de - 4,67 ± 0,71 points dans le groupe TIO/OLO 5/5 µg par rapport au placebo (p<0,0001).

### TIO/OLO versus TIO

Dans les deux études, TIO/OLO 5/5 µg a été supérieur à TIO sur l'ASC 0-3h du VEMS post-dose (+ 111 ml, p < 0,0001 dans l'étude 1237.25 et + 105 ml, p < 0,0001 dans l'étude 1237.26). La différence TIO/OLO 5/5 µg versus TIO sur le VEMS résiduel n'a pas été significative dans l'étude 1237.25 et modeste dans l'étude 1237.26 (+ 40 ml, p = 0,039). Dans l'analyse combinée, l'amélioration du score QSG a été de - 2,10 ± 0,70 points dans le groupe TIO/OLO par rapport à TIO (p = 0,003).

## **8.1.2 Etudes TIO/OLO versus placebo de tolérance à l'effort**

### **Méthodes**

Il s'agit d'une étude (1237.15 ou TORRACTO) multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles de 12 semaines. L'objectif était d'évaluer l'effet de TIO/OLO sur la tolérance à l'effort chez des patients atteints de BPCO. Les critères d'inclusion étaient identiques à ceux des études 1237.25/26.

Le critère de jugement principal était le temps d'endurance durant une épreuve d'effort à taux constant sur ergocycle (CWRCE) à 75 % de la capacité de travail maximale après 12 semaines de traitement.

Les patients ont été randomisés en trois groupes :

- TIO/OLO 2,5/5 µg ;
- TIO/OLO 5/5 µg ;
- Placebo.

### **Résultats**

Au total, 385 patients ont été randomisés et inclus dans la population FAS. Les patients étaient âgés en moyenne de 62 ans et avaient un diagnostic de BPCO depuis 8 ans en moyenne.

Après 12 semaines de traitement, TIO/OLO 5/5 µg a été supérieur au placebo mais la différence observée était modeste (moyenne ajustée = 1,138, p = 0,0209).

## **8.1.3 Comparaisons indirectes**

Trois méta-analyses par comparaison indirectes ont été déposées par le laboratoire :

- TIO/OLO versus l'association libre OLO et TIO ;
- TIO/OLO versus l'association fixe ULTIBRO BREEZHALER ;
- TIO/OLO versus les autres associations fixes LABA + LAMA.

### 8.1.3.1 TIO/OLO versus l'association libre de TIO + OLO

#### **Méthodes**

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité de l'association fixe TIO/OLO à celle de l'association libre des deux principes actifs.

Au total, six études ont été incluses dans la méta-analyse (2 études concernant l'association fixe TIO/OLO [TONADO 1 et 2] et 6 études concernant l'association libre d'OLO et TIO). Le comparateur commun à l'ensemble des études était le TIO en monothérapie.

Le critère de jugement principal était la fonction respiratoire évaluée à 12 semaines évaluée par l'ASC0-3h du VEMS post-dose.

#### **Résultats**

Les résultats de la méta-analyse sont présentés dans le tableau 4. Ils ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité entre l'association fixe ou libre d'OLO et TIO.

**Tableau 4 : Résultats de la comparaison indirecte entre l'association fixe TIO/OLO et l'association libre TIO/OLO à 12, 24 et 52 semaines**

	12 semaines	24 semaines	48/52 semaines
ASC <sub>0-3h</sub> du VEMS	$\Delta_{\text{intergroupe}}=0,007$ IC95% [-0,019, 0,033]		
VEMS résiduel	$\Delta_{\text{intergroupe}}=0,008$ p=0,21	$\Delta_{\text{intergroupe}}=-0,008$ p=0,47	$\Delta_{\text{intergroupe}}=-0,02$ p=0,37
Score QSG total	$\Delta_{\text{intergroupe}}=0,821$ p=0,38	$\Delta_{\text{intergroupe}}=0,296$ p=0,38	
Nombre de pulvérisations par jour de traitement de secours	$\Delta_{\text{intergroupe}}=0,026$ p=0,1	$\Delta_{\text{intergroupe}}=0,380$ p=0,17	
Score total TDI		$\Delta_{\text{intergroupe}}=-0,374$ p=0,1072	
Nombre de patients répondeurs sur le score QSG (score total $\geq 4$ unités)		RR=0,788, p=1,00 RD=0,521, p=0,89	

### 8.1.3.2 TIO/OLO versus l'association fixe indacatérol + glycopyrronium

#### **Méthodes**

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité de l'association fixe TIO/OLO à celle de l'association fixe indacatérol + glycopyrronium (INDA/GLY, nom de spécialité : ULTIBRO BREEZHALER). Au total, six études ont été incluses (2 concernant l'association fixe TIO/OLO [TONADO 1 et 2] et 3 concernant INDA/GLY).

Le critère de jugement principal était la fonction respiratoire évaluée à 12 semaines (ASC 0-3h du VEMS post-dose).

#### **Résultats**

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les deux associations fixes sur le VEMS résiduel, la qualité de vie et la dyspnée (cf. tableau 5).

**Tableau 5 : Résultats de la comparaison indirecte entre l'association fixe TIO/OLO et l'association fixe INDA/GLY à 12, 24/26 et 48/52 semaines**

	<b>12 semaines</b>	<b>24/26 semaines</b>	<b>48/52 semaines</b>
VEMS résiduel	$\Delta_{\text{intergroupe}} = -0.01$ (-0.04, 0.02)	$\Delta_{\text{intergroupe}} = -0.01$ (-0.03, 0.01)	$\Delta_{\text{intergroupe}} = 0.00$ (-0.04, 0.04)
Score QSG total		$\Delta_{\text{intergroupe}} = 0.68$ (-1.52, 2.88)	
Nombre de pulvérisations par jour de traitement de secours			
Nombre de patients répondeurs sur le score QSG (score total $\geq 4$ unités)		RR=1.05 (0.95, 1.17)	
Score total TDI		$\Delta_{\text{intergroupe}} = -0.15$ (-0.69, 0.39)	
Nombre de patients répondeurs sur le score TDI		RR=0.95 (0.84, 1.08)	
Taux d'exacerbations, événements par patient et par an	RR=1.07 (0.88, 1.29)		
Taux d'exacerbations modérées à sévères, événements par patient et par an	RR=1.03 (0.83, 1.27)		
Taux d'exacerbations sévères, événements par patient et par an TIO/OLO vs. INDA/GLY	RR=0.98 (0.58, 1.66)		
Délai (jours) de survenue de la première exacerbation sévère, Hazard ratio (IC95%) TIO/OLO vs. INDA/GLY	HR=1.13 (0.69, 1.84)		

### 8.1.3.3 TIO/OLO versus les autres associations fixes ou libres LABA + LAMA

#### **Méthodes**

L'objectif de cette méta-analyse bayésienne en réseau était de comparer l'efficacité de l'association fixe TIO/OLO aux autres associations LABA + LAMA : INDA/GLY (ULTIBRO BREEZHALER), formotérol + aclidinium (BRIMICA GENUAIR), vilantérol + uméclidinium (ANORO ELLYPTA [en cours d'évaluation par la Commission de la transparence]). Au total, 145 études ont été incluses.

Les critères évalués étaient le VEMS résiduel, le score TDI, la qualité de vie (QSG), les exacerbations à 24/26 semaines et 48/52 semaines.

#### **Résultats**

Les résultats ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité entre les associations LABA + LAMA sur le VEMS résiduel, le score TDI, la qualité de vie et la fréquence des exacerbations.

## 08.2 Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

#### 8.2.1.1 Etudes pivots

Sur 5 162 patients traités, 74 % ont déclaré un événement indésirable.

Le pourcentage de patients ayant prématurément arrêté le traitement à l'étude pour événements indésirables était similaire entre les groupes de traitement : 7 % (76/1029) dans le groupe TIO/OLO, 10 % (103/1038) dans le groupe OLO et 9 % (93/1033) dans le groupe TIO.

Les événements indésirables les plus fréquents étaient l'aggravation de la BPCO (33 %), une rhinopharyngite (12 %), une toux (4 %) et une dyspnée (4 %) sans différence observée entre les groupes de traitement.

### 8.2.1.2 Etudes versus placebo

Près de 45 % des patients ont déclaré un événement indésirable au cours des études 1237.25 et 26. Comme précédemment, les événements indésirables les plus fréquents étaient liés à la BPCO (aggravation de la BPCO, rhinopharyngite, toux et dyspnée).

### 8.2.2 Plan de gestion des risques

Un plan de gestion des risques a été approuvé dans le cadre de l'AMM (cf. tableau 6).

**Tableau 6 : Plan de gestion des risques**

Risques importants identifiés	-
Risques importants potentiels	Affections du système sanguin et lymphatique Hyperglycémie Affections psychiatriques Syncope Affections cardiaques (infarctus du myocarde, arythmie cardiaque, insuffisance cardiaque) Décès cardiaque Affections vasculaire (anévrisme) Insuffisance rénale Surdosage Hypokaliémie Utilisation hors AMM dans l'asthme

## 08.3 Résumé & discussion

L'efficacité clinique de l'association TIO/OLO 5/5 µg solution à inhaler administrée une fois par jour a été évaluée principalement dans cinq études :

- deux études de 52 semaines versus tiotropium ou olodatérol en monothérapie (5 162 patients) ;
- deux études de 12 semaines versus placebo (1 611 patients) ;
- une étude de 12 semaines évaluant la tolérance à l'effort (385 patients).

#### Résultats sur la fonction respiratoire :

TIO/OLO a été plus efficace que tiotropium ou olodatérol pris seuls sur la fonction respiratoire évaluée par le VEMS post-dose à 24 semaines dans deux études :

- TIO/OLO versus TIO : +110 ml,  $p < 0,0001$  ;
- TIO/OLO versus OLO : +128 ml,  $p < 0,0001$ .

Les différences observées sur le VEMS résiduel étaient statistiquement significatives mais inférieures à 100 ml :

- TIO/OLO versus TIO : + 60 ml,  $p < 0,0001$ ,
- TIO/OLO versus OLO : + 85 ml,  $p < 0,0001$ .

La supériorité de l'association TIO/OLO sur la fonction respiratoire a été démontrée à 12 semaines versus placebo dans deux études (VEMS résiduel : + 162 ml et + 166 ml,  $p < 0,0001$ ).

D'après les résultats de trois méta-analyses par comparaison indirecte, il n'a pas été observé de différence d'efficacité sur la fonction respiratoire entre l'association fixe TIO/OLO et l'association libre des deux principes actifs ou les autres associations fixes LABA + LAMA.

#### Résultats sur les symptômes :

Dans deux études, le pourcentage de répondeurs au score TDI après 24 semaines (amélioration de la dyspnée par rapport à la valeur initiale  $\geq 1,0$  unité) était de 55 % dans le groupe TIO/OLO versus 51 % (différence non significative) dans le groupe tiotropium et 48 % ( $p = 0,003$ ) dans le groupe olodatérol. Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

**Résultats sur la qualité de vie :**

TIO/OLO a été statistiquement supérieur à tiotropium ou olodatérol en monothérapie sur l'amélioration de la qualité de vie évaluée par le QSG, mais les différences observées étaient faibles (entre 1,2 et 1,7 points de différence entre les groupes). Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une amélioration de leur qualité de vie (amélioration d'au moins 4 points) était plus élevé avec l'association fixe TIO/OLO 5/5 µg (57 %) qu'avec l'olodatérol 5 µg ou le tiotropium 5 µg (45 % et 49%, respectivement).

**Effets indésirables :**

Le profil de tolérance de tiotropium et de l'olodatérol est connu. Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques ont été peu fréquents. Les événements rapportés étaient principalement liés à la BPCO (aggravation de la maladie, toux, dyspnée...).

**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 SPIOLTO RESPIMAT 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 SPLF<sup>1</sup>, 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 2009<sup>1</sup>**

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 de SPIOLTO RESPIMAT dans la stratégie thérapeutique :**

SPIOLTO RESPIMAT est un médicament de seconde intention chez les patients atteints de BPCO de stade modéré à très 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 SPIOLTO RESPIMAT 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.

SPIOLTO RESPIMAT 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 SPIOLTO RESPIMAT.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SPIOLTO RESPIMAT 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

**SPIOLTO RESPIMAT 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 santé<sup>3</sup>. Rapporté à la population française de 40 ans et plus, cela correspond à près de 2,5 millions de personnes atteintes de BPCO.

<sup>3</sup> 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 européennes<sup>4</sup>, 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 française<sup>5</sup>, le nombre de sujets ayant eu une délivrance d'ULTIBRO BREEZHALER ou une co-délivrance<sup>6</sup> d'un LAMA et d'un LABA entre le 01 janvier 2015 et le 31 décembre 2015 est estimé à 547 340 (IC<sub>95%</sub> = [532 361 à 562 318]).

**D'après les données de remboursement pour l'année 2015, la population cible de SPIOLTO RESPIMAT 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.

---

<sup>4</sup> Roche N, *et al.* Données récentes sur la prévalence de la bronchopneumopathie chronique obstructive en France. BEH 2007; 27-28: 245-248.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.