

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 avril 2013

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 23 janvier 2013
a fait l'objet d'une audition le 3 avril 2013
et d'un examen des observations du laboratoire le 17 avril 2013*

EKLIRA GENUAIR 322 MICROGRAMMES, poudre pour inhalation

Boîte de 1 inhalateur de 60 doses (CIP : 34009 266 608 0 2)

Laboratoire ALMIRALL

DCI	Bromure d'aclidinium
Code ATC (année)	R03BB05 (anticholinergique par voie inhalée)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« EKLIRA GENUAIR est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) »

SMR	SMR insuffisant
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'absence d'étude clinique à long terme comparant le bromure d'aclidinium à un autre bronchodilatateur de longue durée d'action indiqué en traitement symptomatique continu de la BPCO, en particulier le bromure de tiotropium, son comparateur le plus proche, la place du bromure d'aclidinium dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	27/07/2012 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2012 R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03B Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation R03BB Anticholinergiques R03BB05 Bromure d'aclidinium

02 CONTEXTE

EKLIRA GENUAIR est une spécialité à base de bromure d'aclidinium, un nouvel anticholinergique de longue durée d'action, indiqué dans le traitement bronchodilatateur continu de la BPCO. Celui-ci est administré à l'aide du dispositif d'inhalation GENUAIR, inhalateur de poudre multidoses pré-chargé et prêt à l'emploi.

La présente demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics a été faite conjointement à celle d'une spécialité identique, BRETARIS GENUAIR (laboratoire MENARINI FRANCE).

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« EKLIRA GENUAIR est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est l'inhalation de 322 µg d'aclidinium deux fois par jour. En cas d'oubli d'une prise, la dose suivante doit être administrée dès que possible sauf si l'heure de la dose suivante est proche, auquel cas il n'est pas nécessaire d'administrer la dose oubliée.

Population âgée

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients insuffisants hépatiques.

Mode d'administration

Voie inhalée. »

05 BESOIN 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.

Aucun médicament ne prévient l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique. L'arrêt du tabac est la seule mesure susceptible de rétablir un rythme de décroissance normal 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.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO stable (en dehors des exacerbations) se fait par palier 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.

Lorsqu'il s'agit d'une bronchite chronique simple (stade 0) aucun médicament n'est préconisé. Les bronchodilatateurs, bêta-2 agonistes et anticholinergiques, sous forme inhalée constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO. Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques), pris à la demande, sont recommandés en première intention.

En cas d'utilisation pluriquotidienne, un traitement de fond par bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action (LA) est recommandé.

Trois bêta-2 agonistes LA (formotérol, salmétérol et indacatérol) et un anticholinergique LA (tiotropium) ont l'AMM dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO. Leur efficacité n'est pas différente.

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.

Selon les recommandations de la SPLF (2010)¹ et GOLD (2011)², les corticoïdes inhalés ne peuvent être employés que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients atteints de BPCO sévère à très sévère avec un VEMS < 50 %³ de la valeur théorique et des exacerbations répétées. En France, seuls des corticoïdes inhalés en association fixe avec un bêta-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.

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

² Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.

³ Indication pour un VEMS < 60 % de la valeur théorique pour l'association salmétérol/fluticasone (cf AMM)

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI	NOM Laboratoire	Indication ⁴	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	Le tiotropium est indiqué comme 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 <u>niveau IV</u> 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 (<u>ASMR V</u>) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule. (07/10/2009)	Oui
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

⁴ Uniquement dans la BPCO

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 commercia lisé)
	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 SAS	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (29/02/2012)	Pas d'ASMR spécifique dans le BPCO.	oui
	OXIS TURBUHALER 12 µg par dose, Poudre pour inhalation Astra Zeneca	OXIS TURBUHALER est indiqué dans la BPCO en 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	oui (non commercia lisé)

				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)	
Indacatérol	HIROBRIZ BREEZHALER, poudre pour inhalation en gélule Novartis Pharma SAS	ONBREZ BREEZHALER est indiqué en 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 SAS		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 SAS		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 Glaxo Smith Kline	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 Glaxo Smith Kline		Important (16/02/2011)		oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion :

Le comparateur le plus pertinent est le bromure de tiotropium (SPIRIVA 18 µg et SPIRIVA RESPIMAT).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
USA	Oui	
Europe (Danemark, Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Norvège, Islande, Pays-Bas, Suède, Finlande, Portugal, Irlande, Italie)	Oui (ville , hôpital)	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une PBCO

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

- La demande du laboratoire repose principalement sur une étude clinique d'efficacité versus placebo (LAS34) et 3 études cliniques de tolérance.
- Deux autres études versus placebo ont été réalisées par le laboratoire. Elles ne seront pas décrites ci-après dans la mesure où leur durée était inférieure à celle de l'étude principale de 24 semaines qui est la durée minimale requise pour les études dans la BPCO selon les recommandations de l'EMA (CPMP/EWP/562/98).
- Une étude d'efficacité (LAS39) est disponible versus comparateur actif. Il s'agit d'une étude de courte durée (6 semaines) ayant comparé le bromure d'acéclidinium au bromure de tiotropium et au placebo. Cette étude étant la seule étude réalisée versus comparateur actif, elle sera décrite ci-après, toutefois, étant donné la courte durée de l'étude et le fait que l'analyse principale de cette étude a porté uniquement sur la comparaison du bromure d'acéclidinium au placebo, les résultats de cette étude ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Critère secondaire d'évaluation
Etudes d'efficacité						
LAS34 (ATTAIN)	Comparative vs Placebo, randomisée, double aveugle, 24 semaines.	828	Age \geq 40 ans BPCO modérée à sévère (GOLD) Fumeur ou ancien fumeur (\geq 10 paquets années) $30\% \leq$ VEMS $<$ 80 % de la valeur théorique VEMS/CVF $<$ 70 %	- BA 200 μ g - BA 400 μ g - Placebo 2 fois /jour	VEMS matinal pré-dose	VEMS maximal Score TDI SGRQ, à la semaine 24
LAS39	Comparative vs Placebo et tiotropium, randomisée, double aveugle, double placebo 6 semaines.	441	BPCO modérée à sévère (GOLD) Fumeur ou ancien fumeur (\geq 10 paquets années) $30\% \leq$ VEMS $<$ 80 % de la valeur théorique VEMS/CVF $<$ 70 %	- BA 400 μ g 2 fois/jour - Tio 18 μ g 1 fois/jour - Placebo	ASC _{0-24h} du VEMS	ASC _{12-24h} du VEMS, à la semaine 6
Etudes de tolérance						
LAS35	Randomisée, double aveugle, 52 semaines	605	BPCO modérée à sévère Fumeur ou ancien fumeur (\geq 10 paquets années) $30\% \leq$ VEMS $<$ 80 % de la valeur théorique VEMS/CVF $<$ 70 %	- BA 200 μ g - BA 400 μ g	Tolérance	VEMS matinal pré-dose
LAS36	Randomisée, double aveugle, 52 semaines	291		2 inhalations /jour		
LAS38B	Randomisée, ouverte, 40 semaines	448		BA 400 μ g, 2 inhalations/jour		

- Par ailleurs, le laboratoire a réalisé une méta-analyse en réseau (étude non publiée) pour comparer de façon indirecte le bromure d'acéclidinium aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action.

08.1 Efficacité

Etude LAS34 (ATTAIN)	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du bromure d'aclidinium versus placebo chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, d'une durée de 24 semaines.
Critères d'inclusion	Age \geq 40 ans BPCO modérée à sévère (classification GOLD) Fumeur ou ancien fumeur (\geq 10 paquets années) $30\% \leq$ VEMS $<$ 80 % de la valeur théorique VEMS/CVF $<$ 70 %
Groupes de traitement	- Bromure d'aclidinium : 200 μ g - Bromure d'aclidinium : 400 μ g - Placebo Administration 2 fois/jour Note : seule la dose 400 μ g 2 fois/jour est recommandée par l'AMM, ainsi seuls les résultats relatifs à ce dosage seront présentés.
Déroulement de l'étude	Traitement des patients pendant 24 semaines
Traitements associés	Salbutamol 100 μ g/dose à la demande Les patients étaient autorisés à poursuivre le traitement qu'ils prenaient avant le début de l'étude.
Critère de jugement principal	Variation du VEMS matinal pré-dose par rapport à la valeur initiale après 24 semaines
Critères de jugement secondaires	Après 24 semaines : 1 - Variation du VEMS maximal (3 heures post-dose) par rapport à la valeur initiale. 2 - Dyspnée : score focal TDI ⁵ 3 - Qualité de vie : score SGRQ ⁶
Analyse statistique	Analyse sur la population ITT. Analyse ANCOVA sur le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire VEMS maximal (facteurs : traitement et sexe du patient ; covariables : valeur initiale et âge) Ajustement pour la multiplicité des tests par la méthode de Hochberg : - pour l'analyse de plusieurs doses - pour l'analyse du critère de jugement principal et des 3 critères de jugement secondaires selon l'ordre numérique ci-dessus.

Résultats :

Un total de 828 patients a été randomisé soit 280 patients dans le groupe 200 μ g, 272 dans le groupe 400 μ g et 276 dans le groupe placebo.

⁵ **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 \geq 1 unité. Les patients ayant une variation inférieure sont considérés comme non répondeurs.

⁶ **SGRQ (« Saint George's Respiratory Questionnaire »)** : questionnaire de qualité de vie en cas de limitation chronique des voies aériennes. Trois catégories sont évaluées : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie). Une amélioration \geq 4 points est considérée comme cliniquement pertinente

Les résultats ont été analysés dans la population en ITT définie par les patients ayant pris au moins une dose de traitement et pour lesquels on dispose d'une évaluation du VEMS à l'inclusion et au moins une après. Les effectifs de la population en ITT sont les suivants :

- bromure d'aclidinium 200 µg : n = 277
- bromure d'aclidinium 400 µg : n = 269
- placebo : n = 273

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient âgés de 62,4 ans en moyenne et majoritairement des hommes (67,4 %). Il s'agissait de fumeurs dans 52,8 % des cas et d'anciens fumeurs dans 47,3 % des cas. La durée moyenne de leur tabagisme était de 38,8 ans et leur consommation moyenne de tabac, de 40,2 paquets/année. La sévérité de leur BPCO était modérée pour 68,1 % des patients et sévère pour 31,9 %. La durée moyenne de la maladie était de 6,8 ans. Au cours de l'année précédant l'inclusion, la majorité des patients (65,3 %) n'avaient pas eu d'exacerbation et, 34,7 % avaient eu au moins une exacerbation.

Traitements antérieurs : avant l'inclusion, 89,9 % des patients prenaient un traitement pour la BPCO. Les traitements les plus fréquemment utilisés étaient : β 2-mimétiques de courte durée d'action (50,4 %), CSI (38,1 %), β 2-mimétiques de longue durée d'action (30,3 %) ; anticholinergiques de longue durée d'action (27,0 %) et théophylline (20,9 %). L'utilisation de ces traitements était généralement comparable entre les groupes de traitement.

Traitements concomitants : 88,9 % des patients avaient débuté un traitement BPCO avant l'étude, qu'ils étaient autorisés à poursuivre pendant l'étude : β 2-mimétiques de courte durée d'action (79,1 %), corticoïdes inhalés (49,1%), théophylline (18,2 %).

Autres traitements autorisés en cours d'étude : IEC, analgésiques, IPP, statines, β -bloquants,...

Certains traitements pouvaient être débutés en cours d'étude : le plus fréquemment utilisé était le salbutamol (18,6 % à 20,2 % selon les groupes de traitement), autorisé comme traitement de secours.

L'utilisation de ces traitements concomitants, débutés avant ou en cours d'étude, était similaire entre les groupes de traitement.

Critère de jugement principal :

Après 24 semaines de traitement la variation du VEMS matinal pré-dose par rapport à la valeur initiale a été de +0,055 L dans le groupe bromure d'aclidinium 400 µg (2 fois/jour) et de -0,073 L dans le groupe placebo soit une différence de +128 mL ($IC_{95\%} = [85 ; 170]$) statistiquement significative ($p < 0,0001$) en faveur du bromure d'aclidinium (voir tableau 1). Cette différence est supérieure au seuil de pertinence clinique de 100 mL.

Critères de jugement secondaires :

Variation du VEMS maximal à 24 semaines :

Une différence de 209 mL ($IC_{95\%} = [163 ; 256]$) statistiquement significative ($p < 0,0001$) et cliniquement pertinente (> 100 mL) a été observée en faveur du bromure d'aclidinium 400 µg par rapport au placebo (voir tableau 1).

Score focal TDI après 24 semaines de traitement :

Le score focal TDI a varié de 1,94 dans le groupe bromure d'aclidinium et de 0,94 point dans le groupe placebo par rapport à la valeur basale, soit une différence de 1,00 ($IC_{95\%} = [0,43 ; 1,57]$) statistiquement et cliniquement pertinente (≥ 1 unité) (voir tableau 1).

Le pourcentage de patients ayant une amélioration cliniquement pertinente (≥ 1 unité) du score focal TDI a été de 56,9 % dans le groupe bromure d'aclidinium 400 µg et de 45,5 % dans le groupe placebo.

Variation du score SGRQ à 24 semaines :

L'amélioration du score total SGRQ a été plus importante dans le groupe bromure d'acélinium 400 µg que dans le groupe placebo avec une différence de -4,63 points statistiquement et cliniquement pertinente (≥ 4 points) (voir tableau 1).

Le pourcentage de patients ayant une amélioration du score SGRQ ≥ 4 points a été de 57,3 % dans le groupe bromure d'acélinium et de 41,0 % dans le groupe placebo.

Tableau 1 : résultats sur les critères de jugement principal et secondaires (étude LAS34)

Critères de jugement	Bromure d'acélinium 400 µg 2x/jour N = 269	Placebo N = 273	Différence BA – placebo à 24 semaines IC95% p
Valeurs initiales			
VEMS initial (moyenne des moindres carrés en L \pm EC)	1,508 \pm 0,525	1,500 \pm 0,489	-
Score BDI ⁷ (moyenne des moindres carrés \pm EC)	6,7 \pm 2,1	6,7 \pm 2,0	-
Score total SGRQ (moyenne des moindres carrés \pm EC)	47,4 \pm 18,4	44,9 \pm 16,7	-
Critère de jugement principal			
Variation VEMS pré-dose à 24 semaines (moyenne des moindres carrés en L \pm EC)	0,055 \pm 0,016	-0,073 \pm 0,016	0,128 [0,085 ; 0,170] p < 0,0001
Critères de jugement secondaires			
Variation VEMS post-dose à 24 semaines (moyenne des moindres carrés en L \pm EC)	0,231 \pm 0,017	0,022 \pm 0,017	0,209 [0,163 ; 0,256] p < 0,0001
Score focal TDI à 24 semaines (moyenne des moindres carrés)	1,94 \pm 0,21	0,94 \pm 0,21	1,00 [0,43 ; 1,57] p = 0,0006
Variation score focal SGRQ à 24 semaines (moyenne des moindres carrés \pm EC)	-7,41 \pm 0,82	-2,79 \pm 0,82	-4,63 [-6,84 ; -2,42] p < 0,0001

⁷ BDI (« Baseline Dyspnoea Index ») : permet d'évaluer la sévérité de la dyspnée au début de l'étude,

	Etude LAS39
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du bromure d'aclidinium versus bromure de tiotropium chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère en termes de bronchodilatation sur 24 h et nocturne.
Méthode	Etude comparative versus bromure de tiotropium et placebo, randomisée en double aveugle avec double placebo, d'une durée de 6 semaines.
Critères d'inclusion	Age \geq 40 ans BPCO modérée à sévère (classification GOLD) Fumeur ou ancien fumeur (\geq 10 paquets années) $30\% \leq$ VEMS $<$ 80 % de la valeur théorique VEMS/CVF $<$ 70 %
Groupes de traitement	- Bromure d'aclidinium : 400 μ g 2x/jour - Bromure de tiotropium : 18 μ g 1x/jour - Placebo
Déroulement de l'étude	Traitement des patients pendant 6 semaines
Traitements associés	Salbutamol 100 μ g/dose à la demande
Critère de jugement principal	Variation de l'aire sous la courbe entre 0 et 24 h ($ASC_{0-24\text{ h}}$) du VEMS post dose après 6 semaines de traitement.
Critère de jugement secondaire	Variation de l'aire sous la courbe entre 12 et 24 h ($ASC_{12-24\text{ h}}$) du VEMS post dose après 6 semaines de traitement.
Analyse statistique	Analyse principale sur la comparaison du bromure d'aclidinium vis-à-vis du placebo (population ITT : patients ayant reçu au moins une dose et ayant au moins une évaluation, initiale ou post-dose). Analyse ANCOVA (facteurs : traitement et sexe du patient ; covariables : valeur initiale du VEMS et âge)

Résultats :

Un total de 414 patients a été randomisé dont 171 dans le groupe bromure d'aclidinium, 158 dans le groupe bromure de tiotropium et 85 dans le groupe placebo.

Les résultats ont été analysés dans la population ITT définie par les patients randomisés ayant pris au moins une dose de traitement et pour lesquels une évaluation à l'inclusion ou après la première dose est disponible.

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 61,8 dans le groupe bromure d'aclidinium et 62,8 ans dans le groupe bromure de tiotropium et étaient majoritairement des hommes (67,2 %). Il s'agissait de fumeurs dans 54,1 % des cas et d'anciens fumeurs dans 45,9 % des cas. La durée moyenne de leur tabagisme était de 39,1 ans et leur consommation moyenne de tabac, de 42,4 paquets/année.

La sévérité de leur BPCO était modérée pour 65,4 % des patients et sévère pour 34,6 %. La durée moyenne de la maladie était de 8,7 ans. Au cours de l'année précédant l'inclusion, la majorité des patients (69,3 %) n'avaient pas eu d'exacerbation et 24,9 % avaient eu au moins une exacerbation. Le nombre moyen d'exacerbations au cours de l'année précédente était de 0,4 exacerbation.

A l'inclusion, le VEMS était de 50,8 % de la valeur théorique dans le groupe bromure d'aclidinium, de 51,8 % dans le groupe bromure de tiotropium et de 50,3 % dans le groupe placebo. La réversibilité du VEMS était de 12,6 % pour l'ensemble de la population de l'étude.

Critère de jugement principal (voir tableau 2) :

Après 6 semaines de traitement, l'augmentation de l'aire sous la courbe du VEMS normalisé sur 24 heures (ASC_{0-24}) post-dose a été plus importante avec le bromure d'aclidinium qu'avec le placebo, avec une différence moyenne ajustée de 150 mL ($p < 0,0001$).

Un résultat similaire a été observé avec le bromure de tiotropium par rapport au placebo : différence de 140 mL ($p < 0,0001$).

Aucune différence significative n'a été observée entre le bromure d'acélinium et le bromure de tiotropium.

Critère de jugement secondaire (voir tableau 2) :

De même, l'augmentation de l'aire sous la courbe du VEMS normalisé entre 12 et 24 heures (ASC_{12-24}) post-dose après 6 semaines de traitement a été plus importante avec le bromure d'acélinium qu'avec le placebo, avec une différence moyenne ajustée de 160 mL ($p < 0,0001$).

Un résultat similaire a été observé avec le bromure de tiotropium par rapport au placebo : différence de 123 mL ($p < 0,0001$).

Aucune différence significative n'a été observée entre le bromure d'acélinium et le bromure de tiotropium.

Tableau 2 : résultats (population ITT) sur les critères de jugement principal et secondaires (étude LAS39)

Critères de jugement	Bromure d'acélinium 400 µg 2x/jour N = 171	Bromure de tiotropium 18 µg 1x/jour N = 158	Placebo N = 85
Valeurs initiales			
VEMS initial (moyenne des moindres carrés en L ± EC)	1,462 ± 0,481	1,543 ± 0,536	1,422 ± 0,521
Critère de jugement principal			
Variation VEMS (ASC_{0-24h}) à 6 semaines (moyenne en L ± EC)	0,065 ± 0,017	0,055 ± 0,018	-0,085 ± 0,023
Différence par rapport au placebo IC95% p	0,150* [0,094 ; 0,205] p < 0,0001	0,140 [0,083 ; 0,196] p < 0,0001	-
Différence par rapport au bromure de tiotropium IC95% p	0,010 [-0,036 ; 0,056] NS	-	-
Critère de jugement secondaire			
Variation VEMS (ASC_{12-24h}) à 6 semaines (moyenne en L ± EC)	0,032 ± 0,017	-0,006 ± 0,018	-0,128 ± 0,024
Différence par rapport au placebo IC95% p	0,160 [0,103 ; 0,217] p < 0,0001	0,123 [0,065 ; 0,181] p < 0,0001	-
Différence par rapport au bromure de tiotropium IC95% p	0,037 [-0,010 ; 0,084] NS	-	-

* : analyse principale

Méta-analyse de comparaison indirecte (non publiée)

En l'absence de données cliniques comparatives validées versus autre comparateur actif, le laboratoire a réalisé une comparaison indirecte au moyen d'une méta-analyse en réseau dont l'objectif était la comparaison au bromure de tiotropium.

Cette étude a inclus des études cliniques randomisées publiées sous forme d'articles sur la période janvier 1989 – juillet 2012 ou d'abstracts récents présentés lors de conférences (2009 – 2012).

Les études comportaient un bras placebo et au moins un bras actif bromure d'acélinium ou bromure de tiotropium. La durée minimale des études incluses était de 12 semaines et les patients inclus avaient une BPCO modérée à sévère.

Le modèle Bayésien a été utilisé.

Au total, 22 études ont été retenues, 16 pour le bromure de tiotropium 18 µg, 3 pour le bromure de tiotropium 5 µg et 3 pour le bromure d'acéclidinium (LAS34, LAS33 publiées et LAS38A non publiée).

Les critères de jugement mesurés à 12 et 24 semaines comprenaient la variation du VEMS matinal pré-dose, le score de dyspnée TDI et la variation du score de qualité de vie SGRQ par rapport au placebo.

Seuls les résultats relatifs aux comparateurs utilisés à la dose validée par l'AMM et obtenus à 24 semaines sont présentés ci-après (voir tableau 3). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le bromure d'acéclidinium et le bromure de tiotropium.

Une analyse de non-infériorité a été fournie, toutefois, le niveau de preuve de cette démarche est insuffisant pour valider la non-infériorité du bromure d'acéclidinium au bromure de tiotropium, car réalisée a posteriori.

Tableau 3 : résultats à 24 semaines en termes de variation du VEMS pré et post-dose, de score TDI et de variation du score SGRQ

Critère de jugement	Bromure d'acéclidinium 400 µg 2x/jour	Bromure de tiotropium 18 µg 1x/jour
Variation du VEMS pré-dose à 24 semaines		
Différence versus placebo (mL) IC95%	127,80 [83,76 ; 172,30]	104,1 [93,25 ; 115,00]
Différence versus tiotropium (mL) IC95%	23,72 [-21,83 ; 69,38]	-
Variation du VEMS post-dose à 24 semaines		
Différence versus placebo (mL) IC95%	206,00 [157,60 ; 254,40]	225,20 [186,40 ; 263,40]
Différence versus tiotropium (mL) IC95%	-19,21 [-78,21 ; 42,41]	-
Variation du score TDI à 24 semaines		
Différence versus placebo (mL) IC95%	1,00 [0,43 ; 1,57]	0,90 [0,67 ; 1,14]
Différence versus tiotropium (mL) IC95%	0,10 [-0,51 ; 0,71]	-
Variation du score total SGRQ à 24 semaines		
Différence versus placebo (mL) IC95%	-4,63 [-6,84 ; -2,42]	-2,65 [-3,23 ; -2,06]
Différence versus tiotropium (mL) IC95%	-1,98 [-4,26 ; 0,31]	-

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Étude LAS34 (ATTAIN) : étude d'une durée de 24 semaines versus placebo

L'évaluation de la tolérance était un objectif secondaire de l'étude. Seuls les résultats pour la dose 400 µg de bromure d'acéclidinium 2 fois/jour sont présentés ci-après.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : une exacerbation de la BPCO (14,1% patients *versus* 20,5 % avec le placebo), des céphalées (12,3 % *versus* 8,1 %) et une nasopharyngite (11,2 % *versus* 8,4 %).

Les autres événements indésirables ont été rapportés chez moins de 5 % des cas dont des rhinites (3,3 % *versus* 2,6 %) et de la diarrhée (3,0 % *versus* 1,1 %).

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été peu nombreux : céphalée (1,1 %), exacerbation (0,6 %).

L'incidence des événements indésirables de type anticholinergique a été faible : sécheresse buccale (0,4 % avec le bromure d'aclidinium et le placebo), palpitations (0,4 % *versus* 0 %), infections urinaires (0,7 % dans les deux groupes) et cystite (0,4 % *versus* 0 %).

Les événements indésirables sévères les plus fréquemment rapportés ont été : exacerbation de la BPCO (0,7 % *versus* 3,7 % avec le placebo), céphalées (0,7 % *versus* 1,1 %), nasopharyngite (0,7 % *versus* 0,4 %) et dorsalgie (0,7 % *versus* 1,1 %).

Les trois décès rapportés au cours de l'étude (un dans chacun des groupes) n'ont pas été imputables au traitement.

Etude LAS39 : étude de 6 semaines versus placebo et tiotropium

Les événements indésirables rapportés au cours de l'étude ont été comparables entre bromure d'aclidinium et bromure de tiotropium en nature et en fréquence excepté pour les céphalées.

Les événements indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) ont été :

- nasopharyngite (5,8 % avec le bromure d'aclidinium et 5,7 % avec le bromure de tiotropium)
- céphalée (7,0 % *versus* 3,8 %)
- exacerbation de la BPCO (2,3 % *versus* 1,3 %)
- toux (1,8 % *versus* 1,9 %)
- dorsalgie (1,8 % *versus* 1,3 %)
- hypertension (0,6 % *versus* 1,3 %)

L'incidence des événements indésirables d'intensité sévère a été $< 2,5$ % et aucun de ces cas n'a été lié au traitement.

De même l'incidence des événements indésirables graves ont été peu fréquents ($\leq 2,5$ %) et non imputables au traitement.

Des effets anticholinergiques ont été observés chez moins de 1,5 % des patients.

Etude de tolérance LAS35 :

Cette étude randomisée en double aveugle a évalué pendant 52 semaines la tolérance de deux doses de bromure d'aclidinium 200 et 400 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 2 fois par jour chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère.

Un total de 605 patients a été inclus dont 602 ont reçu au moins une dose et ont été inclus dans la population d'analyse de tolérance.

L'ancienneté de la maladie était comparable dans les deux groupes (8,0 ans) et le nombre moyen d'exacerbations de 1,5/an.

Résultats :

Seuls les résultats concernant la dose 400 μg 2x/jour seront présentés ci-après.

La durée moyenne de traitement a été de 277,5 jours, la durée médiane de 359,0 jours et 56,4 % des patients ont reçu le traitement pendant 357 jours ou plus.

Vingt huit patients (9,6 %) ont arrêté l'étude prématurément, dans 8 cas (2,7 %) en raison d'une exacerbation de la BPCO. Les autres événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient des cas isolés (une observation par type d'événement indésirable).

L'événement indésirable le plus fréquent a été la survenue d'exacerbations chez 19,9 % des patients. Les autres événements indésirables sont survenus dans moins de 5 % des cas :

- nasopharyngites et sinusites, dans 4,5 % et 4,1 % des cas (13 et 11 patients) respectivement.

- toux, diarrhées, sécheresse buccale, infections des voies aériennes supérieures, douleurs dorsales et arthralgies sont survenues chez moins de 4 % des patients.

Les événements indésirables ont été d'intensité légère à modérée dans 53,2 % des cas, ils ont été sévères pour 12,7 % des patients :

L'événement indésirable sévère le plus fréquemment rapporté a été une exacerbation de la BPCO, survenue dans 2,1 % des cas (6 patients). Les autres événements indésirables sévères rapportés ont été :

- pneumonie : 0,7 % (2 patients) ;
- céphalée : 0,7 % (2 patients) ;
- infection urinaire : 0,3 % (1 patient).

Quatre cas d'événements indésirables graves ont été considérés comme liés au traitement :

- 1 cas d'exacerbation de la BPCO ;
- 1 cas d'insuffisance cardiaque aiguë ;
- 1 cas de fibrillation ;
- 1 cas de trachéo-bronchite.

Des effets anticholinergiques (sécheresse buccale, constipation) ont été observés chez moins de 3 % des patients.

Quatre cas d'événements cardiaques et cérébro-vasculaires ont été considérés comme liés au traitement :

- 1 cas de cyanose ;
- 1 cas d'insuffisance cardiaque aiguë ;
- 1 cas de fibrillation auriculaire ;
- 1 cas d'extrasystoles ventriculaires.

Les deux décès (un cas avec chaque dosage) survenus pendant la période de traitement ou dans les 30 jours après administration n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

Etude de tolérance LAS36 :

Cette étude, dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance du bromure d'aclidinium, est une phase d'extension randomisée en double aveugle de 52 semaines d'une étude (LAS33) ayant comparé deux doses de bromure d'aclidinium (200 et 400 µg 2 fois/jour) au placebo pendant 12 semaines chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère.

Dans la phase d'extension, les patients traités par bromure d'aclidinium ont poursuivi leur traitement et les patients initialement sous placebo ont été randomisés pour recevoir soit 200 µg, soit 400 µg de bromure d'aclidinium 2 fois/jour. Seuls les résultats du dosage 400 µg 2 fois/jour sont présentés ci-après.

Résultats :

Les patients ayant terminé l'étude initiale pouvaient être inclus dans la phase d'extension. Un total de 291 patients (sur 561 randomisés dans l'étude initiale) a été inclus dont 289 ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population d'analyse de la tolérance.

L'ancienneté de la maladie était de 7,9 ans et le nombre moyen d'exacerbations pendant l'année précédente était de 1,5. Le pourcentage de patients ayant un antécédent tabagique était de 56,6 %.

Au total dans les 2 groupes de traitement, 33 patients (11,4 %) ont arrêté l'étude en raison d'un événement indésirable. Dans le groupe bromure d'aclidinium 400 µg, 14 patients (9,2 %) ont été concernés. L'événement indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement a été une exacerbation de la BPCO, survenue chez 2 patients (1,3 %). Les autres événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient des cas isolés (une observation par type d'événement indésirable).

Deux cas ont été imputés au traitement : il s'agissait d'une toux dans un cas et d'une hémorragie cérébrale dans l'autre cas.

L'événement indésirable le plus fréquent a été la survenue d'exacerbations de la BPCO chez 21,7% des patients. Les autres événements indésirables survenus chez plus de 5 % des patients ont été :

- nasopharyngite (7,9 %) ;
- infection urinaire (5,9 %) ;
- infection des voies aériennes supérieures (5,3 %).

L'événement indésirable sévère le plus fréquemment rapporté a été une exacerbation de la BPCO, survenue chez 4,6 % des patients. Les autres événements indésirables sévères rapportés dans moins de 2 % des cas ont été une pneumonie chez 1,3 % et chez 0,7 % des patients une dorsalgie, de la toux, de l'hypertension, une grippe et une douleur abdominale.

Deux événements indésirables graves ont été considérés comme liés au traitement : un cas d'hypertension et un cas d'hémorragie cérébrale.

Les événements indésirables de type anticholinergique ont été observés avec une fréquence < 6% ; seul un cas de sécheresse buccale et un cas d'infection urinaires ont été associés au traitement.

Deux patients ont eu un événement cardiaque lié au traitement : un cas d'insuffisance cardiaque congestive et un cas de bloc atrio-ventriculaire du premier degré.

Un cas d'hémorragie cérébrale considéré comme grave et imputable au traitement a été rapporté et a conduit à l'arrêt de l'étude.

Deux décès sont survenus au cours de l'étude (un avec chaque dosage), ils n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

Etude de tolérance LAS38B :

Cette étude, dont l'objectif principal est l'évaluation de la tolérance du bromure d'acéclidinium, est une phase d'extension non comparative de 40 semaines d'une étude (LAS38A) ayant comparé deux doses de bromure d'acéclidinium (200 et 400 µg 2 fois/jour) au placebo pendant 12 semaines chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère.

Dans la phase d'extension, tous les patients ont été traités par 400 µg 2x/jour de bromure d'acéclidinium. Trois groupes de séquence des traitements ont été définis :

- placebo : placebo – bromure d'acéclidinium 400 µg
- 200-400 : bromure d'acéclidinium 200 µg – 400 µg
- 400-400 : bromure d'acéclidinium 400 µg – 400 µg

Les patients ayant terminé l'étude initiale pouvaient être inclus dans la phase d'extension. Un total de 448 patients (sur 544 randomisés dans l'étude initiale) ont reçu au moins une dose de traitement pendant la phase ouverte et ont été inclus dans la population d'analyse de la tolérance.

Résultats :

L'ensemble des patients inclus avaient une BPCO modérée à sévère, cependant, l'ancienneté de la maladie et sa sévérité étaient plus importantes dans le groupe 400-400 où l'ancienneté de la maladie était de 8,6 ans et le pourcentage de patients avec BPCO sévère de 53,1 %. Dans les groupes Placebo et 200-400, l'ancienneté de la maladie était de 7,6 et 7,7 ans et le pourcentage de patients avec BPCO sévère de 37,4 % et 45,5 %, respectivement.

De même, le pourcentage de patients ayant eu au moins une exacerbation au cours de l'année précédant apparaît un peu plus élevé dans le groupe 400-400 : 25,2 % versus 21,8 et 21,4 % dans les deux autres groupes.

Le nombre moyen d'exacerbations pendant l'année précédant l'inclusion chez les patients ayant eu des exacerbations était homogène entre les groupes (1,5 par an sur l'ensemble de la population).

La consommation tabagique était en moyenne de 54,3 paquets-années et comparable dans les trois groupes. Les fumeurs actifs étaient moins nombreux dans le groupe bromure d'acéclidinium 400 µg – 400 µg (48,3 % versus 56,5 et 53,2 % dans les deux autres groupes).

Au total dans les 3 séquences de traitement, 34 patients (7,6 %) ont arrêté l'étude en raison d'un événement indésirable. L'événement indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement a été une exacerbation de la BPCO, survenue chez 7 patients (1,6 %). Les autres événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient des cas isolés (une ou deux observations par type d'événement indésirable).

Huit cas ont été imputés au traitement : il s'agissait d'une toux pour 2 patients, d'une dyspnée, de douleurs abdominales, d'une ischémie myocardique, de cauchemars, de palpitations et de tachycardie ventriculaires, pour 1 patient à chaque fois.

Aucun cas d'arrêt de traitement suite à une exacerbation de la BPCO n'a été imputé au traitement.

L'événement indésirable le plus fréquent a été la survenue d'exacerbations de la BPCO, pour 18,1% des patients.

Des infections des voies aériennes supérieures sont survenues chez 5,8% des patients. Les autres événements indésirables sont survenus dans moins de 5% des cas.

Des événements indésirables sévères ont été observés chez 11,2 % des patients, le plus fréquent ayant été une exacerbation de la BPCO chez 2,7 % des patients. Les autres événements indésirables sévères ont été observés chez moins de 1 % des patients.

Les événements indésirables ont été considérés comme liés au traitement chez 8,3 % des patients pour : toux, céphalée, nausée, dyspnée et diarrhée.

Des événements indésirables graves ont été observés chez 49 patients (10,9 %) dont deux ont été considérés comme lié au traitement :

- un cas de grippe survenu de J26 à J40 chez un patient traité selon la séquence bromure d'acéclidinium 200 µg – 400 µg ;
- un cas d'ischémie myocardique de J79 à J115 chez un patient traité selon la séquence bromure d'acéclidinium 200 µg – 400 µg.

Des effets anticholinergiques ont été observés chez moins de 3 % des patients, le plus fréquents ayant été une infection des voies urinaires (2,5 %) et une constipation (1,3 %). Dans la plupart des cas, ces effets n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

Parmi les 6 cas d'événements indésirables cardiaques rapportés, 3 ont été considérés comme liés au traitement :

- un cas de palpitations (séquence bromure d'acéclidinium 200 µg – 400 µg)
- un cas d'ischémie myocardique (séquence bromure d'acéclidinium 200 µg – 400 µg)
- un cas de tachycardie ventriculaire (séquence bromure d'acéclidinium 400 µg – 400 µg)

8.2.2 Résumé des caractéristiques du produit

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) mentionnés dans le RCP sont les céphalées (6,6 %), les nasopharyngites (5,5 %), les sinusites, la toux, et la diarrhée.

Les effets indésirables cardiaques (liés aux effets anticholinergiques du bromure d'acéclidinium) sont peu fréquents, toutefois, il est précisé qu' « EKLIRA GENUAIR doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents, un angor instable, une arythmie diagnostiquée dans les 3 mois précédents ou une hospitalisation au cours des 12 derniers mois en raison d'une insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle III ou IV selon la « New York Heart Association ». De tels patients ont été exclus des essais cliniques, et il n'est pas exclu que le mécanisme d'action des anticholinergiques affecte ces pathologies sous-jacentes ».

Par ailleurs, compte tenu de son activité anticholinergique, le bromure d'aclidinium doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypertrophie prostatique symptomatique ou un rétrécissement du col vésical ou un glaucome à angle fermé (même si un contact direct du produit avec les yeux est très peu probable).

08.3 Résumé & discussion

Une étude randomisée a comparé en double aveugle, pendant 24 semaines, le bromure d'aclidinium 400 µg 2 fois/jour au placebo chez 828 patients ayant une BPCO modérée à sévère. Les patients pouvaient prendre un traitement symptomatique à la demande (salbutamol 100 µg/dose) et étaient autorisés à poursuivre le traitement qu'ils prenaient avant le début de l'étude. Le critère principal de jugement était la variation du VEMS pré-dose par rapport à sa valeur initiale. La variation du VEMS post-dose par rapport à sa valeur initiale, la dyspnée mesurée par le score focal TDI et la variation du score de qualité de vie SGRQ mesurés à 24 semaines étaient des critères de jugement secondaires. Une hiérarchisation de ces quatre tests était prévue dans le protocole de l'étude.

Après 24 semaines de traitement, le bromure d'aclidinium a été supérieur au placebo sur :

- la variation du VEMS matinal pré-dose par rapport à sa valeur initiale : +0,055 L versus -0,073 L, soit une différence de +128 mL statistiquement significative ($IC_{95\%} = [85 ; 170]$; $p < 0,0001$) et cliniquement pertinente (> 100 mL)
- les critères de jugement secondaires :
 - VEMS post-dose : différence de 209 mL ($IC_{95\%} = [163 ; 256]$; $p = 0,0006$) cliniquement pertinente (>100 mL)
 - Score focal TDI : différence de 1,00 point ($IC_{95\%} = [0,43 ; 1,57]$) atteignant le seuil de pertinence clinique (1 point)
 - Variation du score SGRQ : différence de -4,63 points ($IC_{95\%} = [-6,84 ; -2,42]$; $p < 0,0001$) atteignant le seuil de pertinence clinique (4 points).

Seules des données cliniques à visées exploratoires ont été fournies pour comparer le bromure d'aclidinium au bromure de tiotropium. Il s'agissait des résultats d'une étude randomisée de courte durée (6 semaines) dont l'analyse principale portait sur la comparaison au placebo. Il ne peut être tenu compte de ces résultats.

Une méta-analyse en réseau a été réalisée par le laboratoire pour comparer de façon indirecte le bromure d'aclidinium au bromure de tiotropium. Cette méta-analyse n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux produits. Une analyse de non-infériorité a été fournie, toutefois, le niveau de preuve de cette démarche est insuffisant pour valider la non-infériorité du bromure d'aclidinium au bromure de tiotropium, car réalisée a posteriori.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le bromure d'aclidinium sont les céphalées (6,6 %), les nasopharyngites (5,5 %), les sinusites, la toux, et la diarrhée.

Les effets indésirables de type anticholinergiques ont été peu fréquents dans les études cliniques, toutefois, il est recommandé d'utiliser le bromure d'aclidinium avec prudence chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents, un angor instable, une arythmie diagnostiquée dans les 3 mois précédents ou une hospitalisation au cours des 12 derniers mois en raison d'une insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle III ou IV selon la « New York Heart Association » et chez les patients ayant une hypertrophie prostatique symptomatique ou un rétrécissement du col vésical ou un glaucome à angle fermé.

En conclusion, le bromure d'aclidinium a montré une efficacité modeste versus placebo, atteignant les seuils de pertinence clinique minimale sur la variation du VEMS pré-dose, de la dyspnée et de la qualité de vie.

Sa tolérance est conforme à ce qui est attendu pour les médicaments de cette classe pharmacologique.

La Commission note cependant qu'aucune donnée pertinente et méthodologiquement recevable n'est disponible comparativement aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action or ils

sont disponibles sur le marché dans le traitement de la BPCO depuis de nombreuses années, en particulier le bromure de tiotropium, son comparateur le plus proche (AMM en 2006). Par ailleurs, l'efficacité du bromure d'aclidinium sur les exacerbations et les hospitalisations pour exacerbation n'a pas été étudiée en tant que critère de jugement principal ou secondaire (critères à visée exploratoire). Il n'est donc pas possible d'apprécier les performances de ce nouveau bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action par rapport à l'arsenal thérapeutique existant.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En l'absence d'étude clinique à long terme comparant le bromure d'aclidinium à un autre bronchodilatateur de longue durée d'action indiqué en traitement symptomatique continu de la BPCO, en particulier le bromure de tiotropium, son comparateur le plus proche, la place du bromure d'aclidinium dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie.

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.

Les effets observés à 24 semaines versus placebo sur le VEMS matinal pré-dose, la dyspnée (score TDI) et la qualité de vie (score SGRQ) ont atteint les seuils de pertinence clinique minimale admis. L'efficacité sur les exacerbations et les hospitalisations pour exacerbation n'a pas été étudiée en tant que critère principal de jugement ou secondaire, bien que ce soit des critères importants pour juger du bénéfice clinique apporté au patient. Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

En l'absence d'étude clinique à long terme comparant le bromure d'aclidinium à un autre bronchodilatateur de longue durée d'action indiqué en traitement symptomatique continu de la BPCO, en particulier le bromure de tiotropium, son comparateur le plus proche, la place du bromure d'aclidinium dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie.

Il existe des alternatives thérapeutiques, en particulier le bromure de tiotropium un autre bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action en une prise par jour (au lieu de 2 prises par jour pour le bromure d'aclidinium). La non-infériorité du bromure d'aclidinium par rapport à ces alternatives thérapeutiques n'a pas été démontrée dans une étude clinique de comparaison directe et d'une durée suffisante.

► Intérêt de santé publique :

La BPCO est une maladie dont la prévalence est élevée, responsable d'une morbidité importante (handicap, exacerbations, complications, co-morbidités), d'une mortalité, d'une altération marquée de la qualité de vie des patients et de recours aux soins importants et croissants qui en font une priorité pour la santé publique. Par ailleurs, il persiste un sous-diagnostic important en France.

En termes de santé publique, le fardeau induit par la BPCO est donc majeur.

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 75 de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la

politique de Santé Publique visant à réduire les limitations fonctionnelles et les restrictions d'activité et des conséquences sur la qualité de vie, Programme d'actions en faveur de la BPCO 2005 – 2010, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, Plan de prévention par la réduction de l'exposition au tabagisme).

Au vu des données des essais cliniques présentés portant essentiellement sur l'exploration de la fonction respiratoire, l'impact sur des critères de santé publique tels que les exacerbations, les hospitalisations et la mortalité ne peut être établi. Bien qu'une amélioration significative et cliniquement pertinente de la qualité de vie ait été constatée (amélioration du score global du SGRQ > 4 points), cette amélioration n'a pas été démontrée versus comparateur actif.

Ainsi, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie de la spécialité EKLIRA GENUAIR par rapport aux thérapeutiques existantes.

En conséquence, la spécialité EKLIRA GENUAIR ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EKLIRA GENUAIR 322 µg est insuffisant dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable 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.