

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

BRIMICA GENUAIR et DUA KLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol), adrénergique / anticholinergique

Intérêt clinique insuffisant dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive

L'essentiel

- BRIMICA GENUAIR et DUA KLIR GENUAIR ont l'AMM comme traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).
- Les données d'efficacité ne mettent pas en évidence de bénéfice clinique apporté par l'association aclidinium/formotérol versus chaque composant en monothérapie.
- Ils n'ont pas d'impact sur le déclin de la fonction pulmonaire à long terme.

Stratégie thérapeutique

- La première mesure à mettre en œuvre devant une BPCO est la réduction des facteurs de risque, en particulier la consommation de tabac. La réadaptation à l'effort et la kinésithérapie respiratoire contribuent à l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie.
- La prise en charge médicamenteuse de la BPCO stable vise à diminuer les symptômes cliniques et à réduire la fréquence et la gravité des complications liées aux exacerbations.
Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques) pris à la demande sont les traitements symptomatiques de première intention.
Les bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action, bêta-2 agonistes (formotérol, salmétérol, indacatérol) et anticholinergiques (tiotropium, glycopyrronium), sont recommandés lorsque la dyspnée persiste malgré l'utilisation plusieurs fois par jour d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.
L'association fixe d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LA) (indacatérol) et d'un anticholinergique LA (glycopyrronium) doit être réservée aux patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association libre d'indacatérol et de glycopyrronium.
Les corticoïdes inhalés ne peuvent être employés que conjointement à un bronchodilatateur de longue durée d'action, chez des patients atteints de BPCO sévère, définie par un VEMS < 50 % de la valeur théorique et des exacerbations répétées. Ils ne réduisent pas la mortalité globale et augmentent le risque d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonie dont la sévérité de la maladie, l'âge et les co-morbidités en majorent déjà le risque.
Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.
L'utilisation de la théophylline d'action prolongée est limitée du fait d'une marge thérapeutique étroite.
- L'oxygénothérapie est réservée aux patients ayant une hypoxémie diurne ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$).
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
BRIMICA GENUAIR et DUA KLIR GENUAIR n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de la BPCO.

Données cliniques

- Deux études randomisées ont évalué l'efficacité de BRIMICA GENUAIR/DUA KLIR GENUAIR versus l'aclidinium, le formotérol et un placebo, sur une durée de 24 semaines, chez des adultes atteints d'une BPCO modérée à sévère (VEMS post-bronchodilatateur compris entre 30 et 80 % de la valeur prédite, VEMS/CVF < 70%). Chaque étude a inclus et randomisé environ 1 700 patients. Dans la population groupée des 2 études, le VEMS avant l'administration d'un bronchodilatateur était de 1,368 L, soit 47,7% de la valeur prédite, valeurs cohérentes avec celles d'une population atteinte de BPCO modérée à sévère.

- Les résultats sur les co-critères de jugement principaux (VEMS à 1 heure post-dose et VEMS matinal pré-dose) à 24 semaines ont mis en évidence une différence statistiquement significative et cliniquement pertinente versus placebo. La variation du VEMS post-dose a été significativement plus importante et cliniquement pertinente avec BRIMICA GENUAIR/DUAKLIR GENUAIR par rapport au groupe aclidinium 400 µg seul (différence moyenne ajustée population groupée : 0,118 L, $p < 0,0001$), reflet de l'efficacité du formotérol. La variation du VEMS pré-dose a été significativement plus importante dans le groupe BRIMICA GENUAIR/DUAKLIR GENUAIR par rapport au groupe formotérol 12 µg en monothérapie, mais non cliniquement pertinente (différence moyenne ajustée dans chacune des études : +0,085 L, $p < 0,0001$ et : +0,045 L $p = 0,010$; population groupée : +0,068 L ; $p < 0,0001$, seuil de pertinence clinique $\geq 0,100$ L). Cette étude montre que l'aclidinium n'apporte pas d'efficacité cliniquement pertinente supplémentaire au formotérol sur le critère principal du VEMS pré-dose.
- Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous BRIMICA GENUAIR/DUAKLIR GENUAIR versus placebo ont été les exacerbations de BPCO (17,1%), les rhinopharyngites (6,3%) et les céphalées (6,8%). La proportion de patients ayant eu une exacerbation de BPCO sévère (nécessitant une hospitalisation) a été de 4,0% dans le groupe BRIMICA GENUAIR/DUAKLIR GENUAIR et de 4,6% dans le groupe placebo. L'EI grave le plus fréquemment rapporté a été les exacerbations de BPCO (2,1% dans le groupe BRIMICA GENUAIR/DUAKLIR GENUAIR, 2,7% dans le groupe placebo). Dans une étude versus formotérol, les EI apparus en cours de traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) ont été les infections urinaires (6,6% des patients du groupe BRIMICA GENUAIR/DUAKLIR GENUAIR et 5,6% des patients du groupe formotérol), les sinusites (5,1% des patients du groupe BRIMICA GENUAIR/DUAKLIR GENUAIR versus 5,6% des patients du groupe formotérol) et les rhinopharyngites (6,4% des patients du groupe BRIMICA GENUAIR/DUAKLIR GENUAIR versus 4,5% des patients du groupe formotérol).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par BRIMICA GENUAIR et DUAKLIR GENUAIR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 16 mars 2016 (CT-14614, CT-14796) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »