

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
24 juillet 2013

SEEBRI BREEZHALER 44 µg, poudre pour inhalation en gélules

Boite de 6 gélules + inhalateur (CIP : 34009 267 869 2 2)

Boite de 30 gélules + inhalateur (CIP : 34009 267 549 8 3)

Laboratoire NOVARTIS

DCI	bromure de glycopyrronium
Code ATC (2010)	R03BB06 (Anticholinergiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Seebri Breezhaler est indiqué chez l'adulte en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) »

SMR	SMR important dans le traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
ASMR	SEEBRI BREEZHALER 44 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule.
Place dans la stratégie thérapeutique	Le bromure de glycopyrronium, bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action, est un traitement symptomatique continu de la BPCO lorsque les symptômes persistent malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action. Il ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	28 septembre 2012 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03B Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, pour inhalation R03BB Anticholinergiques R03BB06 Bromure de glycopyrronium

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de SEEBRI BREEZHALER sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Il s'agit du deuxième anticholinergique inhalé de longue durée d'action en une prise par jour. Le dispositif utilisé (dispositif BREEZHALER) permet une inhalation monodose, ne nécessitant pas de coordination mains-poumons.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Seebri Breezhaler est indiqué chez l'adulte en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

04 POSOLOGIE

« Posologie

La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule¹ une fois par jour à l'aide de l'inhalateur SEEBRI BREEZHALER

Il est recommandé d'administrer SEEBRI BREEZHALER à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise le plus tôt possible. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour.

Populations particulières

Sujets âgés

Il peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus)

Insuffisance rénale

¹ 63 µg de bromure de glycopyrronium équivalent à 50 µg de glycopyrronium. Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur est de 55 µg de bromure de glycopyrronium équivalent à 44 µg de glycopyrronium. La valeur de 50 µg de glycopyrronium a été conservée pour la présentation des études cliniques.

Il peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, il ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Le glycopyrronium étant éliminé essentiellement par voie rénale, il n'est pas attendu d'augmentation importante de l'exposition systémique chez ces patients.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de SEEBRI BREEZHALER dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. »

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.

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 mais aucun médicament ne prévient l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO, en dehors des exacerbations, se fait par 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.

Lors du diagnostic d'une bronchite chronique simple, aucun médicament n'est nécessaire.

Selon la SPLF (2009)², pour les patients qui ne sont pas quotidiennement gênés par une dyspnée (BPCO légère stade I), l'utilisation à la demande de bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action est suffisante dans le cas général.

Chez les patients du stade II (BPCO modérée) au stade IV (BPCO très sévère) dont la dyspnée gêne les activités quotidiennes, l'utilisation d'un traitement de fond par bronchodilatateur de longue durée d'action (bêta-2 agonistes, anticholinergiques) doit être proposée. Trois bêta-2 agonistes LA (formotérol, salmétérol, indacatérol) et un anticholinergique LA (tiotropium) ont une AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO. Leur efficacité n'est pas différente. Par ailleurs, l'aclidinium, autre anticholinergique LA a également une AMM dans cette indication mais la Commission de la transparence a estimé que sa place dans la stratégie thérapeutique ne pouvait être définie (absence de comparaison à un autre bronchodilatateur LA). Chez les patients de stade II au stade IV qui reçoivent un traitement de fond par bronchodilatateur, un traitement à la demande par bronchodilatateur de courte durée d'action peut être utilisé pour soulager les accès dyspnéiques.

Les corticoïdes inhalés ne sont recommandés (SPLF 2009² et GOLD 2011³) que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients avec un VEMS < 50 %⁴ de la valeur théorique et des exacerbations répétées soit aux stades sévère (stade III) à très sévère (stade IV). En France, seuls des corticoïdes inhalés en association fixe avec un bêta-2 agoniste LA ont une AMM dans cette indication. Ces associations fixes n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité (toutes causes

² 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

³ Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.

⁴ Indication pour un VEMS < 60 % de la valeur théorique pour l'association salmétérol/fluticasone (cf AMM)

confondues) et augmentent le risque d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies.

Le traitement inhalé par bronchodilatateur LA seul ou associé à un corticoïde inhalé ne doit être poursuivi que si un bénéfice sur les symptômes est observé.

Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

La théophylline per os à action prolongée, dont l'utilisation est limitée par l'étroitesse de sa marge thérapeutique, n'est proposée que si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

DCI	NOM Laboratoire	Indication dans la BPCO ⁵	SMR (date du dernier avis)	ASMR (date de l'avis)	Prise en charge Oui/non
Même classe pharmaco-thérapeutique : bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action sous forme inhalée					
tiotropium	SPIRIVA 18 µg , poudre pour inhalation en gélule Boehringer Ingelheim France	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une broncho-pneumopathie 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
aclidinium	BRETARIS GENUAIR 322 µg , EKLIRA GENUAIR 322 µg poudre pour inhalation Menarini France		Insuffisant (03/04/2013)	Sans objet	Avis défavorable de la CT

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 broncho-pneumopathie chronique obstructive.	Important (31/01/2007)	ATROVENT 20 µg/dose solution pour inhalation en flacon pressurisé avec HFa n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la formulation actuellement commercialisée d'ATROVENT 20 µg/dose solution pour inhalation en flacon pressurisé avec CFC. (formulation actuellement radiée) (31/01/2007)	oui
ipratropium + salbutamol	COMBIVENT 100/20 µg par dose , solution pour inhalation en flacon pressurisé Boehringer Ingelheim France	Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la broncho-pneumopathie obstructive, lorsqu'un seul bronchodilatateur n'est pas suffisant.	Important (25/04/2007)	La Commission ne retient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la co-prescription des deux principes actifs seuls. (14/06/1995)	oui
ipratropium + fénotérol	BRONCHODUAL 50/20 µg par dose , solution pour inhalation en flacon pressurisé Boehringer Ingelheim France	Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, lorsqu'un seul bronchodilatateur n'est pas suffisant.	Important (10/12/2008)	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). (10/12/2008)	oui
Autre classe pharmaco-thérapeutique : bronchodilatateur bêta-2 agonistes de longue durée d'action sous forme inhalée					
formotérol	ASMELOS NOVOLIZER 12 µg par dose , poudre pour inhalation Meda Pharma	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action.	Important (27/05/2009)	ASMELOS 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 broncho-pneumopathie 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 broncho-pneumopathie chronique obstructive.	Important (06/02/2008)	ATIMOS 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication. (06/02/2008)	oui (non commercialisé)
	FORMOAIR 12 µg par dose , solution pour inhalation en flacon pressurisé		Important (06/02/2008)	FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu	oui

indacatérol	Chiesi SA			(ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication. (06/02/2008)	
	FORADIL 12 µg par dose, Poudre pour inhalation en gélule Novartis Pharma SAS	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.	Important (29/02/2012)	Pas d'ASMR spécifique dans la 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 traitement symptomatique continu, et une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV), par rapport à l'ipratropium (ATROVENT), en termes de modalités d'emploi (diminution du nombre de prise par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquences cliniques possibles. (15/09/2004)	oui (non commercialisé)
	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,		Important	OSLIF BREEZHALER 150 µg et 300 µg n'apportent pas d'amélioration du service	oui

	poudre pour inhalation en gélule Novartis Pharma SAS		(15/12/2010)	médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action indiqués dans la BPCO. (15/12/2010)	
salmétérol	SEREVENT 25 µg par dose, Suspension pour inhalation en flacon pressurisé Glaxo Smith Kline	Traitement symptomatique de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. N.B. : il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur dans le traitement de la broncho-pneumopathie 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

► 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
Allemagne	Oui (100%)	Traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive
Royaume-Uni	Oui (100%)	
Irlande	Oui (100%)	
Danemark	Oui (100%)	
Pays-Bas	Oui (100%)	
Italie	Oui (100%)	
Espagne	Oui (90%)	
Suède	Oui (100%)	
Autriche	Oui (100%)	
Norvège	Oui (100%)	

Le NHS Scotland a accepté, dans son avis du 7 décembre 2012, l'utilisation de SEEBRI BREZHALER dans le traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), et le considère comme une nouvelle option thérapeutique dans la classe des bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du bromure de glycopyrronium repose principalement sur 2 études randomisées en double aveugle versus placebo réalisées chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère, l'une pendant 52 semaines (étude 2303) et l'autre pendant 26 semaines (étude 2304). L'étude 2303 comportait également un bras tiotropium (administré en ouvert).

Une étude d'efficacité et de tolérance est disponible versus comparateur actif (2314). Il s'agit d'une étude de courte durée (12 semaines) ayant comparé le bromure de glycopyrronium au bromure de tiotropium. Cette étude n'a pas été évaluée dans le cadre de la demande d'AMM.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes versus placebo

Etude 2304	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du glycopyrronium par rapport au placebo en termes de VEMS mesuré 24 h après la prise (nadir) après 12 semaines de traitement chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère.
Méthode	Etude randomisée en double aveugle versus placebo d'une durée de 26 semaines.
Population étudiée	Patients BPCO ≥ 40 ans
Critères d'inclusion	- âge ≥ 40 ans, - tabagisme (≥ 10 paquets-années), - BPCO modérée à sévère (respectivement stades II et III de la classification SPLF 2009) avec un VEMS post-bronchodilatateur < 80 % et ≥ 30 % de la valeur prédite ainsi qu'un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70 %.
Critères de non inclusion	- patients ayant des antécédents d'asthme ont été exclus des études, l'asthme étant indiqué par (mais non limité à) une éosinophilie sanguine > 600 / mm³ et une survenue de symptômes respiratoires avant l'âge de 40 ans. - hospitalisation pour une exacerbation de la BPCO dans les 6 semaines précédant la

	visite n°1 ou pendant la période préliminaire • Infection respiratoire dans les 6 semaines précédant la visite n°1 • oxygénothérapie pour hypoxémie chronique (cela correspond typiquement à des patients requérant une oxygénothérapie > 15 heures par jour délivrée à l'aide d'une bouteille ou d'un extracteur) • comorbidités importantes Liste non limitative : maladie pulmonaire concomitante, tuberculose pulmonaire, bronchectasies cliniquement significatives, cancer broncho-pulmonaire ou antécédent de cancer broncho-pulmonaire, cardiopathie ischémique instable, arythmie, hypertension artérielle non contrôlée, hypo- ou hyperthyroïdie non contrôlée, hypokaliémie, ...
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés selon un ratio 2 :1 pour recevoir le glycopyrronium 50 µg ou le placebo une fois par jour par voie inhalée.
Traitements associés	<u>Traitements concomitants autorisés / interdits</u> Les patients traités par un β_2-agoniste de longue durée d'action devaient arrêter ce traitement au moins 48 heures avant le début de la période préliminaire de « run-in » et ce pendant toute la durée de l'étude. Ils recevaient en remplacement un β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) en traitement de secours pendant la période préliminaire. Les patients traités par une association fixe d'un β_2-agoniste de longue durée d'action et d'un corticoïde ont vu leur traitement remplacé, au moins 48 heures avant le début de la période préliminaire, par le corticoïde correspondant pris isolément à la même posologie pendant toute la durée de l'étude, associé au β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) en traitement de secours. Les patients traités par une association fixe d'anticholinergique et de β_2-agoniste de courte durée d'action devaient arrêter ce traitement au moins 8 heures avant le début de la période préliminaire et recevaient le β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) en traitement de secours pendant la période préliminaire. Chez tous ces patients, le β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) pouvait être administré à posologie fixe et/ou en traitement de secours pendant la période préliminaire. Pendant la période de traitement randomisé en double aveugle, il ne pouvait être administré qu'en traitement de secours.
Critère de jugement principal	Evaluation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 12
Parmi les critères de jugement secondaires	▪ Score TDI⁶ à la semaine 26 ▪ Score SGRQ⁷, à la semaine 26 ▪ Délai de survenue de la première exacerbation et taux d'exacerbations de BPCO modérées à sévères pendant les 26 semaines de traitement. Selon les investigateurs, une exacerbation de BPCO était considérée comme : - <u>modérée</u>, si un traitement systémique par corticoïdes et/ou par antibiotique était requis pour corriger cet état. - <u>sévère</u>, si un traitement pour exacerbation modérée (cf ci-dessus) et une hospitalisation étaient requis pour corriger cet état. ▪ Consommation en traitement de secours : nombre journalier de bouffées après 26 semaines.
Analyse statistique	Analyse sur la population ITT : Modèle ANCOVA avec ajustement sur les valeurs de bases prenant comme facteurs : VEMS initial (ou BDI ou SGRQ initial), prise de corticoïdes, région, centre, statut fumeur/non fumeur, traitement.

⁶ **TDI (« Transition Dyspnoea Index »)** : ce score permet d'évaluer les variations de la dyspnée par rapport à l'état initial.

Avec le « **Baseline Dyspnoea Index** » (BDI) il évalue :

- le handicap lié à la dyspnée (réduction fonctionnelle), qui détermine l'impact de la dyspnée sur la capacité à réaliser certaines activités,
- le type de tâches qui entraînent une dyspnée,
- l'importance de l'effort : niveau d'effort nécessaire pour provoquer une dyspnée.

Une différence d'au moins 1 unité est considérée comme la différence minimale cliniquement significative. Les répondeurs sont les sujets ayant une variation TDI ≥ 1 unité. Les patients ayant une variation inférieure sont considérés comme non répondeurs.

⁷ **SGRQ (« Saint George's Respiratory Questionnaire »)** : questionnaire de qualité de vie en cas d'obstruction 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 ≥ 4 points est considérée comme cliniquement pertinente

Résultats :

Un total de 822 patients a été randomisé selon un ratio 2 :1 soit 552 patients dans le groupe glycopyrronium et 270 dans le groupe placebo.

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 :

- groupe glycopyrronium : n = 534
- groupe placebo : n = 260

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient âgés de 63,9 ans en moyenne et majoritairement des hommes (82 %). Il s'agissait de fumeurs dans 33 % des cas et d'anciens fumeurs dans 67 % des cas. Leur consommation moyenne de tabac était de 44,8 paquets-années.

La sévérité de leur BPCO était modérée pour 61 % des patients et sévère pour 39 %. La durée moyenne de la maladie était de 6,1 ans. Au cours de l'année précédant l'inclusion, la majorité des patients (79 %) n'avaient pas eu d'exacerbation et 16 % avaient eu au moins une exacerbation.

Traitements antérieurs : avant l'inclusion, 75 % des patients prenaient un traitement pour la BPCO. Les traitements les plus fréquemment utilisés étaient : β 2-mimétiques de courte durée d'action (32 %), β 2-mimétiques longue durée d'action + corticoïdes inhalés (28 %), β 2-mimétiques de longue durée d'action (9 %) ; anticholinergiques (30 %) et les associations β 2-mimétiques de longue durée d'action + anticholinergiques (12 %). L'utilisation de ces traitements était comparable entre les groupes de traitement excepté pour les β 2-mimétiques de longue durée d'action, moins utilisés dans le groupe glycopyrronium (7,1 % vs 11,6 %).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le **tableau 1**.

▪ Critère de jugement principal

Variation du VEMS matinal pré-dose à 12 semaines versus placebo :

Une différence de 0,108 L statistiquement significative ($p < 0,001$), à la limite du seuil de pertinence clinique (0,100 L), a été observée en faveur du bromure de glycopyrronium 50 μ g par rapport au placebo sur la variation du VEMS pré-dose à 12 semaines.

▪ Critères de jugements secondaires

Score focal TDI après 26 semaines de traitement :

Après 26 semaines, le score focal TDI a été supérieur dans le groupe glycopyrronium par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$), avec une différence entre les deux groupes de 1,04 unité cliniquement pertinente (≥ 1 unité).

Le pourcentage de patients ayant une amélioration cliniquement pertinente (≥ 1 unité) du score focal TDI a été plus importante dans le groupe glycopyrronium que dans le groupe placebo (61,3 % vs 48,3 %) (OR = 1,74 ; IC_{95%} = [1,249 ; 2,415] ; $p = 0,001$).

Variation du score SGRQ à 26 semaines :

Après 26 semaines, le score total SGRQ a été supérieur dans le groupe glycopyrronium par rapport au groupe placebo ($p = 0,004$), avec une différence entre les deux groupes de -2,81 points, non cliniquement pertinente (< 4 points).

Le pourcentage de patients ayant une amélioration du score SGRQ ≥ 4 points a été plus important dans le groupe glycopyrronium 50 μ g que dans le groupe placebo (56,8 % vs 46,3 %) (OR = 1,58 ; IC_{95%} = [1,138 ; 2,196] ; $p = 0,006$).

Exacerbations modérées à sévères à 26 semaines :

Au cours des 26 semaines, Il n'a pas été observé de différence entre le glycopyrronium et le placebo en termes de fréquence des exacerbations de BPCO d'intensité modérée ou sévère.

Consommation de traitement de secours à 26 semaines :Après 26 semaines, la réduction du nombre de bouffées de traitement de secours journalier a été plus importante dans le groupe glycopyrronium que dans le groupe placebo avec une différence de -0,46 bouffée entre les deux groupes ($p = 0,005$).

Les valeurs de base étaient de 4,04 bouffées/jour pour le groupe glycopyrronium et 4,05 bouffées/jour pour le groupe placebo.

Tableau 1 : résultats sur les critères de jugement principal et secondaires (étude 2304)

Critères de jugement <i>Analyse en ITT</i>	glycopyrronium 50 µg/jour	placebo	Différence vs placebo IC _{95%} p
Valeurs initiales			
VEMS initial (moyenne des moindres carrés)	1,321 (N = 512)*	1,274 (N = 243)*	-
Score BDI ⁸ (moyenne des moindres carrés)	6,18 (N = 493)*	6,30 (N = 240)*	-
Score total SGRQ (moyenne des moindres carrés)	46,11 (N = 502)*	46,34 (N = 246)*	-
Critère de jugement principal			
VEMS pré-dose à 12 semaines (moyenne des moindres carrés en L ± EC)	1,408 ± 0,011	1,301 ± 0,014	0,108 ± 0,015 [0,0785 ; 0,1368] p < 0,001
Critères de jugement secondaires			
Score focal TDI à 26 semaines (moyenne des moindres carrés ± EC)	1, 84 ± 0,26	0,80 ± 0,29	1,04 ± 0,24 [0,583 ; 1,504] p < 0,001
Score total SGRQ à 26 semaines (moyenne des moindres carrés ± EC)	39,50 ± 0,81	42,31 ± 0,99	-2,81 ± 0,96 [-4,700 ; -0,926] p = 0,004

*N = Nombre de patients, dans chaque groupe de traitement, inclus dans le modèle ANCOVA sans données manquantes

⁸ BDI (« Baseline Dyspnoea Index ») : permet d'évaluer la sévérité de la dyspnée au début de l'étude,

Etude 2303

Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du glycopyrronium par rapport au placebo en termes de VEMS mesuré 24 h après la prise (nadir) après 12 semaines de traitement chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère.
Méthode	Etude versus placebo, randomisée en double aveugle d'une durée de 52 semaines. Cette étude comportait un groupe contrôle traité par bromure de tiotropium administré en ouvert.
Population étudiée	Patients BPCO ≥ 40 ans
Critères d'inclusion	• âge ≥ 40 ans, • tabagisme (≥ 10 paquets-années), • BPCO modérée à sévère (respectivement stades II et III de la classification SPLF 2009) avec un VEMS post-bronchodilatateur < 80 % et ≥ 30 % de la valeur prédite ainsi qu'un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70 %.
Critères de non inclusion	• patients ayant des antécédents d'asthme ont été exclus des études, l'asthme étant indiqué par (mais non limité à) une éosinophilie sanguine $> 600 / \text{mm}^3$ et une survenue de symptômes respiratoires avant l'âge de 40 ans. • hospitalisation pour une exacerbation de la BPCO dans les 6 semaines précédant la visite n°1 ou pendant la période préliminaire • Infection respiratoire dans les 6 semaines précédant la visite n°1 • oxygénothérapie pour hypoxémie chronique (cela correspond typiquement à des patients requérant une oxygénothérapie > 15 heures par jour délivrée à l'aide d'une bouteille ou d'un extracteur) • comorbidités importantes Liste non limitative : maladie pulmonaire concomitante, tuberculose pulmonaire, bronchectasies cliniquement significatives, cancer broncho-pulmonaire ou antécédent de cancer broncho-pulmonaire, cardiopathie ischémique instable, arythmie, hypertension artérielle non contrôlée, hypo- ou hyperthyroïdie non contrôlée, hypokaliémie, ...
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1:1 pour recevoir une fois par jour par voie inhalée : • glycopyrronium 50 μg • placebo • tiotropium 18μg (administré en ouvert)
Traitements associés	Traitements concomitants autorisés / interdits Les patients traités par un β_2-agoniste de longue durée d'action devaient arrêter ce traitement au moins 48 heures avant le début de la période préliminaire de « run-in » et ce pendant toute la durée de l'étude. Ils recevaient en remplacement un β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) en traitement de secours pendant la période préliminaire. Les patients traités par une association fixe d'un β_2-agoniste de longue durée d'action et d'un corticoïde ont vu leur traitement remplacé, au moins 48 heures avant le début de la période préliminaire, par le corticoïde correspondant pris isolément à la même posologie pendant toute la durée de l'étude, associé au β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) en traitement de secours. Les patients traités par une association fixe d'anticholinergique et de β_2-agoniste de courte durée d'action devaient arrêter ce traitement au moins 8 heures avant le début de la période préliminaire et recevaient le β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) en traitement de secours pendant la période préliminaire. Chez tous ces patients, le β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) pouvait être administré à posologie fixe et/ou en traitement de secours pendant la période préliminaire. Pendant la période de traitement randomisé en double aveugle, il ne pouvait être administré qu'en traitement de secours.
Critère de jugement principal	Evaluation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 12
Parmi les critères de jugement secondaires	• Score TDI à la semaine 26 • Score SGRQ, à la semaine 52

	• Délai de survenue de la première exacerbation idem et taux d'exacerbations de BPCO pendant les 52 semaines de traitement. Selon les investigateurs, une exacerbation de BPCO était considérée comme ; - <u>modérée</u>, si un traitement systémique par corticoïdes et/ou par antibiotique était requis pour corriger cet état. - <u>sévère</u>, si un traitement pour exacerbation modérée (cf ci-dessus) et une hospitalisation étaient requis pour corriger cet état. • Consommation en traitement de secours : nombre journalier de bouffées après 52 semaines
Analyse statistique	- Analyse sur la population ITT : Modèle ANCOVA avec ajustement sur les valeurs de bases prenant comme facteurs : VEMS initial (ou BDI ou SGRQ initial), prise de corticoïdes, région, centre, statut fumeur/non fumeur, traitement. - Ajustement pour la multiplicité des tests par la méthode de Hochberg : pour l'analyse du critère de jugement principal et des principaux critères de jugement secondaires L.

Commentaires :

Pour des raisons techniques, le laboratoire n'a pu fabriquer un placebo du tiotropium identique au produit actif et donc de réaliser une étude en double aveugle.

Cependant, l'administration du tiotropium en aveugle a été possible en recourant à une tierce personne pour la remise et la collecte des traitements chez les patients participant aux essais cliniques. Cela s'est avéré complexe à réaliser sur une très longue durée, raison pour laquelle le tiotropium a été administré en aveugle dans l'étude 2314 (3 mois) et en ouvert dans l'étude 2303 (12 mois).

Résultats :

Un total de 1066 patients a été randomisé selon un ratio 2:1:1 soit 529 patients dans le groupe glycopyrronium, 269 dans le groupe placebo et 268 patients dans le groupe tiotropium.

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 :

- groupe glycopyrronium : n = 525
- groupe placebo : n = 268
- groupe tiotropium : n = 267

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient âgés de 63,6 ans en moyenne et majoritairement des hommes (64 %). Il s'agissait de fumeurs dans 45 % des cas et d'anciens fumeurs dans 55 % des cas. Leur consommation moyenne de tabac était de 49,0 paquets-années.

La sévérité de leur BPCO était modérée pour 64 % des patients et sévère pour 35 %. La durée moyenne de la maladie était de 7,3 ans. Au cours de l'année précédant l'inclusion, la majorité des patients (73 %) n'avaient pas eu d'exacerbation et 20% avaient eu au moins une exacerbation.

Traitements antérieurs : avant l'inclusion, 80 % des patients prenaient un traitement pour la BPCO. Les traitements les plus fréquemment utilisés étaient : β 2-mimétiques de courte durée d'action (43 %), β 2-mimétiques longue durée d'action + corticoïde inhalé (36 %), β 2-mimétiques de longue durée d'action (11 %) ; anticholinergiques de longue durée d'action (27,5 %) et les associations β 2-mimétiques de longue durée d'action + anticholinergiques (10 %).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement principal et secondaires (étude 2303)

Critères de jugement <i>Analyse en ITT</i>	glycopyrronium 50 µg/jour	placebo	tiotropium 18 µg/jour	Différence glycopyrronium vs placebo IC95% p	Différence glycopyrronium vs tiotropium IC95% p
Valeurs initiales					
VEMS initial (moyenne des moindres carrés)	1,346 (N = 513)*	1,389 (N = 245)*	1,324 (N = 253)*	-	-
Score BDI ⁸ (moyenne des moindres carrés)	6,06 (N = 470)*	5,95 (N = 217)*	5,98 (N = 238)*	-	-
Score total SGRQ (moyenne des moindres carrés)	50,33 (N = 499)*	50,44 (N = 248)*	51,70 (N = 251)*	-	-
Critère de jugement principal					
VEMS pré-dose à 12 semaines (moyenne des moindres carrés en L ± EC)	1,469 ± 0,014	1,372 ± 0,017	1,455 ± 0,017	0,097 ± 0,017 [0,0646 ; 0,1302] p < 0,001	0,014 ± 0,017 [-0,0185 ; 0,0464] p = 0,399
Critères de jugement secondaires					
Score focal TDI à 26 semaines (moyenne des moindres carrés ± EC)	2,13 ± 0,24	1,32 ± 0,29	2,26 ± 0,28	0,81 ± 0,26 [0,299 ; 1,320] p = 0,002	-0,13 ± 0,25 [-0,625 ; 0,367] NS
Score total SGRQ à 52 semaines (moyenne des moindres carrés ± EC)	40,85 ± 0,85	44,16 ± 1,04	41,32 ± 1,02	-3,32 ± 1,004 [-5,287 ; -1,346] p < 0,001	-0,48 ± 1,00 [-2,445 ; 1,488] NS

*N = Nombre de patients, dans chaque groupe de traitement, inclus dans le modèle ANCOVA sans données manquantes

▪ Critère de jugement principal

Variation du VEMS matinal pré-dose à 12 semaines versus placebo :

Une différence de 97 mL statistiquement significative (p < 0,001) mais inférieure au seuil de pertinence clinique (< 100 mL) a été observée en faveur du glycopyrronium par rapport au placebo sur la variation du VEMS pré-dose à 12 semaines.

▪ Critères de jugements secondaires

Variation du VEMS matinal pré-dose à 12 semaines versus tiotropium :

Il n'a pas été observé de différence entre le glycopyrronium et le tiotropium sur la variation du VEMS pré-dose à 12 semaines.

Score focal TDI après 26 semaines de traitement :

Après 26 semaines, le score focal TDI a été supérieur dans le groupe glycopyrronium par rapport au groupe placebo (p = 0,002), avec une différence entre les deux groupes de 0,81 unité non cliniquement pertinente (< 1 unité).

Le pourcentage de patients ayant une amélioration cliniquement pertinente (≥ 1 unité) du score focal TDI a été plus important avec le glycopyrronium 50 µg qu'avec le placebo (55,3 % vs 44,2 %) (OR = 1,58 ; IC_{95%} = [1,118 ; 2,245] ; p = 0,010).

Il n'a pas été observé de différence entre le glycopyrronium et le tiotropium en termes de score TDI et de pourcentage de patients ayant eu une amélioration cliniquement pertinente (≥ 1 unité) du score focal TDI.

Variation du score SGRQ à 52 semaines :

Après 52 semaines, le score SGRQ a été supérieur dans le groupe glycopyrronium par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$), avec une différence de -3,32 points non cliniquement pertinente (< 4 points)

Le pourcentage de patients ayant une amélioration du score SGRQ ≥ 4 points n'a pas été différent dans les groupes glycopyrronium et placebo

Il n'y a pas eu de différence entre le glycopyrronium et le tiotropium sur le score SGRQ et de pourcentage de patients ayant eu une amélioration du score SGRQ ≥ 4 points.

Exacerbations modérées à sévères à 52 semaines :

Au cours des 52 semaines, le glycopyrronium a été supérieur au placebo sur la fréquence des exacerbations de BPCO d'intensité modérée ou sévère (0,54 vs 0,80, RR = 0,66, IC_{95%} = [0,496 ; 0,869], $p = 0,003$)

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes glycopyrronium et tiotropium sur ce critère.

Consommation de traitement de secours à 52 semaines :

Après 52 semaines, la réduction du nombre de bouffées de traitement de secours journalier a été supérieure dans le groupe glycopyrronium par rapport au groupe placebo, avec une différence de -0,37 bouffée entre les deux groupes ($p = 0,039$).

Il n'y a pas eu de différence en termes de nombre de bouffées de traitement de secours journalier entre les groupes glycopyrronium et tiotropium.

Les valeurs de base étaient de : 5,21 bouffées/jour pour le groupe glycopyrronium, 4,83 bouffées/jour pour le groupe placebo et 5,52 bouffées/jour pour le groupe tiotropium.

8.1.2 Etude versus tiotropium

Etude 2314	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité du glycopyrronium par rapport au tiotropium en termes de VEMS mesuré 24 h après la prise (nadir) après 12 semaines de traitement chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère.
Méthode	Etude comparative versus tiotropium, randomisée en aveugle
Population étudiée	Patients BPCO ≥ 40 ans
Critères d'inclusion	- âge ≥ 40 ans, - tabagisme (≥ 10 paquets-années), - BPCO modérée à sévère (respectivement stades II et III de la classification SPLF 2009) avec un VEMS post-bronchodilatateur < 80 % et ≥ 30 % de la valeur prédite ainsi qu'un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70 %.
Critères de non inclusion	- patients ayant des antécédents d'asthme ont été exclus des études, l'asthme étant indiqué par (mais non limité à) une éosinophilie sanguine $> 600 / \text{mm}^3$ et une survenue de symptômes respiratoires avant l'âge de 40 ans. - hospitalisation pour une exacerbation de la BPCO dans les 6 semaines précédant la visite n°1 ou pendant la période préliminaire - Infection respiratoire dans les 6 semaines précédant la visite n°1 - oxygénothérapie pour hypoxémie chronique (cela correspond typiquement à des patients requérant une oxygénothérapie > 15 heures par jour délivrée à l'aide d'une bouteille ou d'un extracteur) - comorbidités importantes Liste non limitative : maladie pulmonaire concomitante, tuberculose pulmonaire, bronchiectasies cliniquement significatives, cancer broncho-pulmonaire ou antécédent de cancer broncho-pulmonaire, cardiopathie ischémique instable, arythmie, hypertension artérielle non contrôlée, hypo- ou hyperthyroïdie non contrôlée, hypokaliémie, ...

Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1, pour recevoir une fois par jour par voie inhalée. : - glycopyrronium 50 µg - tiotropium 18 µg
Traitements associés	Traitements concomitants autorisés / interdits Les patients traités par un β_2-agoniste de longue durée d'action devaient arrêter ce traitement au moins 48 heures avant le début de la période préliminaire de « run-in » et ce pendant toute la durée de l'étude. Ils recevaient en remplacement un β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) en traitement de secours pendant la période préliminaire. Les patients traités par une association fixe d'un β_2-agoniste de longue durée d'action et d'un corticoïde ont vu leur traitement remplacé, au moins 48 heures avant le début de la période préliminaire, par le corticoïde correspondant pris isolément à la même posologie pendant toute la durée de l'étude, associé au β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) en traitement de secours. Les patients traités par une association fixe d'anticholinergique et de β_2-agoniste de courte durée d'action devaient arrêter ce traitement au moins 8 heures avant le début de la période préliminaire et recevaient le β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) en traitement de secours pendant la période préliminaire. Chez tous ces patients, le β_2-agoniste de courte durée d'action (salbutamol) pouvait être administré à posologie fixe et/ou en traitement de secours pendant la période préliminaire. Pendant la période de traitement randomisé en double aveugle, il ne pouvait être administré qu'en traitement de secours.
Critère de jugement principal	Evaluation du VEMS matinal pré-dose (24h après administration) à la semaine 12
Parmi les critères de jugement secondaires	- Score TDI à la semaine 12 - Score SGRQ, à la semaine 12 - Délai de survenue de la première exacerbation et taux d'exacerbations de BPCO pendant les 12 semaines de traitement Selon les investigateurs, une exacerbation de BPCO était considérée comme; - <u>modérée</u>, si un traitement systémique par corticoïdes et/ou par antibiotique était requis pour corriger cet état. - <u>sévère</u>, si un traitement pour exacerbation modérée (cf ci-dessus) et une hospitalisation étaient requis pour corriger cet état. - Consommation en traitement de secours : nombre journalier de bouffées après 12 semaines
Analyse statistique	- Analyse sur la population en per-protocole : modèle ANCOVA avec ajustement sur les valeurs de bases prenant comme facteurs : VEMS (ou BDI ou SGRQ initial), prise de corticoïdes, région, centre, statut fumeur/non fumeur, traitement. - Analyse de soutien ITT Le glycopyrronium était considéré comme non-inférieur au tiotropium en termes de VEMS post-dose à 12 semaines si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure au seuil de non-infériorité de - 0,050 L.

Résultats :

Un total de 657 patients a été randomisé soit 327 patients dans le groupe glycopyrronium et 330 dans le groupe tiotropium.

Les résultats ont été analysés dans la population en PP définie par les patients en ITT sans aucune déviation majeure du protocole. Les effectifs de la population en PP ont été les suivants :

- groupe glycopyrronium : n = 300
- groupe tiotropium : n = 293

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient âgés de 63,5 ans en moyenne et majoritairement des hommes (74 %). Il s'agissait de fumeurs dans 45 % des cas et d'anciens fumeurs dans 55 % des cas. Leur consommation moyenne de tabac était de 39,9 paquets-années.

La sévérité de leur BPCO était modérée pour 58 % des patients et sévère pour 41 %. La durée moyenne de la maladie était de 6,3 ans. Au cours de l'année précédant l'inclusion, la majorité des patients (76 %) n'avaient pas eu d'exacerbation et 17 % avaient eu au moins une exacerbation.

Traitements antérieurs : avant l'inclusion, 89 % des patients prenaient un traitement pour la BPCO. Les traitements les plus fréquemment utilisés étaient : β 2-mimétiques de courte durée d'action (44,6 %), corticoïdes inhalés (38,1 %), β 2-mimétiques de longue durée d'action (29,4 %) ; anticholinergiques (35,2 %) et les associations β 2-mimétiques de longue durée d'action + anticholinergiques (8,5 %). L'utilisation de ces traitements était comparable entre les groupes de traitement.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le **Tableau 3**.

▪ Critère de jugement principal

Variation du VEMS matinal pré-dose à 12 semaines versus tiotropium :

La non-infériorité du glycopyrronium vs tiotropium a été démontrée sur la variation du VEMS pré-dose à 12 semaines : la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence des VEMS entre les traitements (différence : $0,000 \pm 0,0160$ L, $IC_{95\%} = [-0,032 ; 0,031]$) a été supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini ($-0,050$ L).

▪ Critères de jugements secondaires

Score focal TDI après 12 semaines de traitement :

Aucune différence n'a été observée entre glycopyrronium et tiotropium en termes de score TDI et de pourcentage de patients ayant une amélioration cliniquement pertinente (≥ 1 point) du score TDI à 12 semaines.

Tableau 3 : résultats sur les critères de jugement principal et secondaires (étude 2314)

Critères de jugement <i>Analyse en per-protocole</i>	glycopyrronium 50 µg/jour <i>N = 290</i>	tiotropium 18 µg/jour <i>N = 285</i>	Différence vs tiotropium à 12 semaines $IC_{95\%}$ <i>p</i>
Valeurs initiales			
VEMS initial (moyenne des moindres carrés en L)	1,280	1,295	-
Score BDI ⁸ (moyenne des moindres carrés)	6,5	6,6	-
Score total SGRQ (moyenne des moindres carrés)	39,42	38,77	-
Critère de jugement principal			
VEMS pré-dose à 12 semaines (moyenne des moindres carrés en L $\pm$ EC)	1,405 $\pm$ 0,0173	1,405 $\pm$ 0,0170	0,000 $\pm$ 0,0160 [-0,032 ; 0,031]
Critères de jugement secondaires			
Score focal TDI à 12 semaines (moyenne des moindres carrés $\pm$ EC)	1,99 $\pm$ 0,32	2,17 $\pm$ 0,32	-0,188 $\pm$ 0,22 [-0,614 ; 0,237] NS
Score total SGRQ à 12 semaines (moyenne des moindres carrés $\pm$ EC)	39,42 $\pm$ 1,31	38,77 $\pm$ 1,31	0,65 $\pm$ 0,94 [-1,19 ; 2,50] NS

Variation du score SGRQ à 12 semaines :

Aucune différence n'a été observée entre glycopyrronium et tiotropium en termes de moyenne du score SGRQ et de pourcentage de patients ayant une amélioration cliniquement pertinente du score SGRQ (≥ 4 points) à 12 semaines.

Analyse de supériorité :

Le protocole permettait une analyse de supériorité, une fois la non-infériorité du glycopyrronium vs tiotropium démontrée. Les résultats ont été analysés sur la population en ITT définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement. Aucune différence n'a été mise en évidence entre glycopyrronium et tiotropium.

Exacerbations :

Au cours des 12 semaines, il n'a pas été observé de différence entre le glycopyrronium et le tiotropium en termes de fréquence des exacerbations de BPCO d'intensité modérée ou sévère.

Consommation de traitement de secours à 12 semaines :

Après 12 semaines, aucune différence sur la réduction du nombre de bouffées de traitement de secours journalier n'a été observée entre les 2 groupes de traitements (-1,1 bouffée/jour dans chaque groupe). Les valeurs de base étaient de 4,1 bouffées/jour dans chaque groupe de traitement.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude 2314 (12 semaines)

Le pourcentage de patients ayant déclaré des événements indésirables était similaire entre les groupes glycopyrronium (40,4 %) et tiotropium (40,6 %).

L'événement indésirable le plus fréquent a été une exacerbation de la BPCO : 15,3 % des patients *versus* 17,6 % avec le tiotropium.

Le pourcentage d'arrêt de traitement pour événement indésirable a été de 2,1 % avec le glycopyrronium et de 1,5 % avec le tiotropium.

Les événements indésirables sévères les plus fréquemment rapportés ont été : exacerbation de la BPCO (0,9 % *versus* 1,8 % avec le tiotropium).

Les événements indésirables suspectés d'être liés au traitement à l'étude ont été de l'ordre de 3,4 % dans le groupe glycopyrronium *versus* 2,7 % dans le groupe tiotropium. Les plus fréquents (fréquence ≥ 1 %) étaient une sécheresse buccale (0 % *vs* 1,2 %).

Aucun décès n'a été signalé au cours de la période de traitement et des 30 jours de suivi.

Etude 2304 (26 semaines)

Le pourcentage de patients ayant déclaré des événements indésirables a été 57,6 % dans le groupe glycopyrronium et de 65,2 % dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : une exacerbation de la BPCO (20,2 % *versus* 27,3 % avec le placebo et une rhinopharyngite (5,1 % *vs* 7,9 %).

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 5,8 % avec le glycopyrronium et de 7,1 % avec le placebo.

Les événements indésirables sévères les plus fréquemment rapportés ont été : exacerbation de la BPCO (1,6 % versus 4,1 % avec le placebo), infections et infestations (1,5 % vs 2,2 %), troubles cardiaques (1,3 % vs 1,5 %) et néoplasies malignes, bénignes et non spécifiées (1,1 % vs 1,5 %).

Les événements indésirables suspectés d'être liés au traitement à l'étude ont été de l'ordre de 6,2 % dans le groupe glycopyrronium versus 5,6 % dans le groupe placebo. Les plus fréquents (fréquence $\geq 1\%$) étaient exacerbation de BPCO (1,5 % vs 0,7 %).

Six décès ont été signalés au cours de la période de traitement et des 30 jours de suivi : 3 (0,5 %) dans le groupe glycopyrronium et 3 (1,1 %) dans le groupe placebo. Aucun des décès rapportés au cours de l'étude n'a été imputable au traitement.

Etude 2303 : (52 semaines)

Le pourcentage de patients ayant déclaré des événements indésirables était similaire entre les groupes (glycopyrronium 76,6 %, placebo (76,5 %), et tiotropium (74,2 %).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- exacerbation de la BPCO (36,4 % des patients *versus* 43,3 % avec le placebo *versus* 33,7 % avec le tiotropium),
- infection respiratoire haute (10,9 % vs 12,3 % vs 11,2 %),
- rhinopharyngite (9,0 % vs 5,6 % vs 7,9 %),
- sinusite (5,3 % vs 5,2 % vs 3,7 %) et
- infection respiratoire basse (5,3 % vs 10,4 % vs 7,9 %).

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement prématurément en raison d'une survenue d'événement indésirable a été de 8 % avec le glycopyrronium, 11,6 % le placebo et 7,5 % avec le tiotropium.

Les événements indésirables sévères les plus fréquemment rapportés ont été : exacerbation de la BPCO (3,6 % versus 6,0 % avec le placebo versus 4,9 % avec le tiotropium), infections et infestations (3,4 % vs 5,2 % vs 5,2%).

Les effets indésirables suspectés d'être liés au traitement à l'étude ont été de l'ordre de 10,7 % dans le groupe glycopyrronium 9,3 % dans le groupe placebo versus 8,2 % dans le groupe tiotropium. Les plus fréquents (fréquence ≥ 1) étaient une exacerbation de BPCO, une sécheresse buccale et une toux.

Sept décès ont été signalés au cours de la période de traitement et des 30 jours de suivi : 3 (0,6 %) dans le groupe glycopyrronium, 2 (0,7 %) dans le groupe placebo et 2 (0,7 %) dans le groupe tiotropium. Aucun des décès rapportés au cours de l'étude n'a été imputable au traitement.

8.2.2 Résumé des caractéristiques du produit

Dans la rubrique « Effets indésirables » les effets mentionnés comme fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sont : nasopharyngite, insomnie, céphalée, sécheresse buccale et infections urinaires (> 75 ans).

La sécheresse buccale a été l'effet indésirable anticholinergique le plus fréquent (2,4 %). La majorité des cas a été considéré comme possiblement lié au médicament et bénin, aucun cas sévère n'a été rapporté. L'autre effet indésirable de type anticholinergique, rapporté peu fréquemment, a été une rétention urinaire.

Des mises en garde spéciales et précautions d'emploi figurent dans le RCP en ce qui concerne :

Les effets anticholinergiques :

« Les effets indésirables de type anticholinergiques ont été peu fréquents dans les études cliniques, toutefois, il est recommandé d'utiliser le bromure de glycopyrronium avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.

Il convient d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle et de les avertir qu'ils doivent arrêter d'utiliser Seebri Breezhaler et contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de l'un de ces signes ou symptômes. »

Les patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires

« Les patients ayant un angor instable, une insuffisance ventriculaire gauche, un antécédent d'infarctus du myocarde, une arythmie (autre qu'une fibrillation auriculaire chronique stable), un antécédent de syndrome du QT long ou un allongement de l'intervalle QTc (méthode de Fridericia) (QTc > 450 ms pour les hommes ou > 470 ms pour les femmes) ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'expérience clinique est limitée chez ces patients pour lesquels il est également recommandé d'utiliser le bromure de glycopyrronium avec prudence. »

L'insuffisance rénale sévère

« Une augmentation moyenne modérée de l'exposition systémique totale (ASC_t) allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale. En cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml/min/1,73 m²) ou en phase terminale sous dialyse, Seebri Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (voir rubrique 5.2). La survenue d'effets indésirables doit être surveillée étroitement chez ces patients. »

8.2.3 Plan de gestion des risques

Plusieurs points de suivi particuliers de tolérance ont été identifiés dans le Plan de gestion des risques du produit comme risques identifiés ou potentiels. Il s'agit :

Risques identifiés:

Glaucome à angle fermé, utilisation chez les patients avec insuffisance rénale sévère, obstruction vésicale et rétention urinaire.

Risques potentiels :

Evénements cardiovasculaires et cérébrovasculaires, fibrillation auriculaire, bronchospasme paradoxal et erreurs médicamenteuses.

Le PGR prévoit trois études post-autorisation (cf rubrique 14.1) :

- une étude observationnelle évaluant la tolérance cardiovasculaire
- une étude d'utilisation en vie réelle
- une étude d'efficacité visant à comparer la posologie approuvée d'1 gélule/jour à celle de 2 gélules/jour

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du bromure de glycopyrronium ont été évaluées dans deux études versus placebo (études 2304 et 2303 cette dernière comportant aussi un bras tiotropium) et une étude de non-infériorité versus tiotropium (étude 2314), chez des patients ayant une BPCO modérée à sévère. La durée de traitement a été de 26 semaines dans l'étude 2304, 52 semaines dans l'étude 2303 et de 12 semaines dans l'étude de non-infériorité 2314 versus tiotropium.

Le critère de jugement principal était le VEMS matinal pré-dose (24 h après l'administration précédente) après 12 semaines de traitement.

L'analyse principale a été réalisée

- pour les études versus placebo sur la population ITT (soit chez 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), selon un modèle ANCOVA ajusté sur les valeurs de base.
- pour l'étude de non-infériorité sur la population PP (soit chez les patients sans aucune déviation majeure du protocole), selon un modèle ANCOVA ajusté sur les valeurs de base.

Le nombre total de patients randomisés a été de :

- 822 dans l'étude 2304 (552 glycopyrronium et 270 placebo),

- 1066 dans l'étude 2303 (529 glycopyrronium, 269 placebo, 268 tiotropium)
- 657 dans l'étude 2314 (327 glycopyrronium et 330 tiotropium).

Sur la mesure du VEMS pré-dose après 12 semaines de traitement, les résultats ont montré :

- une supériorité du glycopyrronium par rapport au placebo dans les études 2304 et 2303, avec une différence de 108 mL statistiquement significative ($p < 0,001$) et cliniquement pertinente (> 100 mL) dans l'étude 2304 et une différence de 97 mL statistiquement significative ($p < 0,001$) mais inférieure au seuil de pertinence clinique (< 100 mL) dans l'étude 2303.
- la non-infériorité du glycopyrronium par rapport au tiotropium dans l'étude 2314 : la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements ($IC_{95\%} = [-0,032 ; 0,031]$) étant supérieure au seuil de non-infériorité (-50 mL).

Sur le score TDI, les résultats ont montré :

- la supériorité du glycopyrronium par rapport au placebo mais avec une différence entre les groupes cliniquement pertinente (≥ 1 point) dans une étude sur deux : différence de 1,04 point à 26 semaines dans l'étude 2304 et de 0,81 point à 52 semaines dans l'étude 2303.
- une absence de différence entre le glycopyrronium et le tiotropium dans l'étude 2314.

Sur le score SGRQ, les résultats ont montré :

- la supériorité du glycopyrronium par rapport au placebo dans les deux études mais avec des différences (-2,81 points à 26 semaines dans l'étude 2304 et -3,32 points à 52 semaines dans l'étude 2303) inférieures au seuil de pertinence clinique (≥ 4 points).
- une absence de différence entre le glycopyrronium et le tiotropium dans l'étude 2314.

Sur la consommation de traitement de secours, les résultats ont montré :

- la supériorité du glycopyrronium par rapport au placebo dans les deux études : différence de -0,46 bouffée/jour à 26 semaines dans l'étude 2304 et de -0,37 bouffée/jour à 52 semaines dans l'étude 2303.
- une absence de différence entre le glycopyrronium et le tiotropium dans l'étude 2314.

Sur les exacerbations modérées à sévères, les résultats ont montré :

- la supériorité du glycopyrronium par rapport au placebo dans l'étude 2303 à 52 semaines en termes de taux annuel d'exacerbations (0,54 vs 0,80, $RR = 0,66$, $IC_{95\%} = [0,496 ; 0,869]$, $p = 0,003$)
- une absence de différence entre le glycopyrronium et le placebo dans l'étude 2304.
- une absence de différence à 12 semaines entre le glycopyrronium et le tiotropium dans l'étude 2314.

Sur l'ensemble de ces critères, aucune différence n'a été observée entre le glycopyrronium et le tiotropium de l'étude 2303 qui comportait aussi un bras tiotropium. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée dans la mesure où cette comparaison ne constituait pas l'objectif principal de l'étude et où le tiotropium a été administré en ouvert.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec le bromure de glycopyrronium ont été : nasopharyngite, insomnie, céphalée, sécheresse buccale et infections urinaires (>75 ans). Les effets indésirables de type anticholinergique ont été peu fréquents dans les études cliniques (sécheresse buccale principalement : 2,4 %), toutefois, il est recommandé d'utiliser le bromure de glycopyrronium avec prudence chez les patients ayant un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.

De plus, les patients ayant un angor instable, une insuffisance ventriculaire gauche, un antécédent d'infarctus du myocarde, une arythmie (autre qu'une fibrillation auriculaire chronique stable), un antécédent de syndrome du QT long ou un allongement de l'intervalle QTc (méthode de Fredericia) ($QTc > 450$ ms pour les hommes ou > 470 ms pour les femmes) ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'expérience clinique est limitée chez ces patients pour lesquels il est également recommandé d'utiliser le bromure de glycopyrronium avec prudence.

La BPCO est une pathologie chronique et le bénéfice d'un traitement est attendu sur le long terme. Les dernières recommandations de l'EMA⁹ indiquent que l'efficacité d'un traitement peut-être évalué à 12-24 semaines, mais que le maintien de cet effet doit être démontré également à long terme (1 an). Or dans l'étude 2314 qui a comparé le bromure de glycopyrronium à son comparateur le plus pertinent, le bromure de tiotropium, n'a pas été poursuivie après les 12 semaines d'évaluation.

En conclusion, le bromure de glycopyrronium 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. Il a démontré sa non-infériorité au bromure de tiotropium, son comparateur le plus proche (AMM en 2006) sur ces mêmes critères de jugement après un traitement de 12 semaines. On ne connaît donc pas le maintien de cette différence à plus long terme.

Sa tolérance est conforme à celle des autres anticholinergiques inhalés.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Stratégie thérapeutique

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO. Elle n'a pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est modéré.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente.
- ▮ Intérêt de santé publique :

⁹ Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). CPMP/EWP/562/98 Rev. 1. 2 July 2010. Disponible en ligne : [URL] : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096769.pdf

En termes de santé publique, le fardeau induit par la BPCO est majeur. La sous-population constituée par les patients pouvant bénéficier d'un traitement par glycopyrronium représente un fardeau important.

Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques à visée symptomatique existantes. Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie pour cette spécialité.

En conséquence, au même titre que SPIRIVA 18 µg, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité SEEBRI BREEZHALER.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SEEBRI BREEZHALER est important dans le « traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) » et aux posologies de l'AMM.

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

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

SEEBRI BREEZHALER 44 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule.

010.3 Population cible

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO sont peu nombreuses, mais elle peut être estimée à 7,5% dans une population de plus de 40 ans^{10,11}. Selon l'INSEE¹², la population française âgée de 40 ans ou plus est de 32 228 596 personnes.

A partir de ces données, la population cible de SEEBRI BREEZHALER pourrait être estimée à 2 400 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

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

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

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