

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 mars 2016

Date d'examen par la Commission : 2 mars 2016.

aclidinium / formotérol

DUAKLIR GENUAIR 340 µg/12 µg, poudre pour inhalation

Boîte de 1 inhalateur contenant 60 doses (CIP : 34009 300 105 8 7)

Boîte de 3 inhalateurs contenant 60 doses chacun (CIP : 34009 550 042 0 2)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	R03AL05 (adrénergiques en associations avec anticholinergiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) seule pour la B/1 Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« DUAKLIR GENUAIR est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	-
Place dans la stratégie thérapeutique	DUAKLIR GENUAIR, association fixe d'aclidinium et de formotérol, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la BPCO.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19 novembre 2014 Plan de gestion des risques européen Surveillance renforcée au niveau européen (triangle noir)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 R R03 R03A R03AL R03AL05	Système respiratoire Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes Adrénergiques pour inhalation Adrénergiques en associations avec des anticholinergiques Formotérol et bromure d'aclidinium

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale (B/1) et collectivités (B/1 et B/3) pour DUAKLIR GENUAIR 340 µg/12 µg, poudre pour inhalation, association de 2 principes actifs bronchodilatateurs de longue durée d'action, le formotérol (agoniste β_2 adrénergique) et le bromure d'aclidinium (anticholinergique), dans le traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes des adultes ayant une BPCO.

Le bromure d'aclidinium non associé est disponible dans la spécialité BRETARIS/EKLIRA GENUAIR 322 µg, poudre pour inhalation (SMR insuffisant, Avis de la Commission du 17 avril 2013). Le formotérol non associé est disponible dans de nombreuses spécialités (SMR important, ASMR : cf paragraphe 06. Comparateurs cliniquement pertinents).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est une inhalation de DUAKLIR GENUAIR 340 microgrammes/12 microgrammes deux fois par jour. En cas d'oubli d'une prise, elle doit être administrée le plus tôt possible et la dose suivante doit être administrée à l'horaire habituel. Une dose double ne doit pas être prise pour compenser une 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 insuffisants hépatiques.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de DUAKLIR GENUAIR chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans dans l'indication de BPCO. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La BPCO est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes¹. 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.

Selon la SPLF (2009)², en cas de bronchite chronique simple, aucun médicament n'est nécessaire.

Chez les patients ayant une BPCO légère (stade I) qui ne sont pas quotidiennement gênés par une dyspnée, l'utilisation à la demande de bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action est généralement suffisante.

Chez les patients ayant une BPCO modéré (stade II) à très sévère (stade IV) dont la dyspnée gêne les activités quotidiennes, l'utilisation d'un traitement symptomatique continu par bronchodilatateur de longue durée d'action (LA), bêta-2 agonistes LA ou anticholinergiques LA, doit être proposée. Trois bêta-2 agonistes LA (formotérol, salmétérol, indacatérol) et deux anticholinergiques LA (tiotropium et glycopyrronium) ont une AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO. Leur efficacité n'est pas différente. La Commission de la transparence a estimé que la place dans la stratégie thérapeutique de l'aclidinium (anticholinergique LA) 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 symptomatique continu par bronchodilatateur LA, le traitement est complété en cas d'accès dyspnéique par un bronchodilatateur de courte durée d'action à la demande.

En cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur LA, l'association d'un bêta-2 agoniste LA et d'un anticholinergique LA peut apporter un bénéfice supplémentaire, après vérification du bon usage du système d'inhalation.

Dans les recommandations GOLD (2015³), l'association d'un agoniste β_2 adrénergique LA à un anticholinergique LA est un traitement de seconde ligne à tous les stades de la maladie (stades I à IV), la première ligne de traitement de chaque stade tenant compte à la fois du niveau de risque d'exacerbation³ et de l'importance des symptômes (voir le détail dans les recommandations).

¹ HAS. Guide du parcours de soins. Bronchopneumopathie chronique obstructive. Juin 2014.

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 L'exacerbation est définie comme une majoration des symptômes respiratoires, débutant de façon aiguë, durant plus de 48 heures ou justifiant une modification thérapeutique. Elle aggrave la BPCO.

Les corticoïdes inhalés ne sont recommandés (SPLF 2009 et GOLD 2015⁴) que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients avec un VEMS < 50 %⁵ 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 agoniste β_2 adrénergique 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.

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.

Il existe une association fixe de bêta-2 agoniste LA (indacatérol) et d'un anticholinergique LA (glycopyrronium) qui s'administre une fois par jour avec un dispositif d'inhalation différent (BREEZHALER). Cette association fixe 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 glycopyrronium⁶.

⁴ From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.

⁵ Indication pour un VEMS < 60 % de la valeur théorique pour l'association salmétérol/fluticasone (cf AMM)

⁶ HAS. Avis de la Commission de Transparence. ULTIBRO BREEZHALER 85µg/43 µg. 7 mai 2014.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Tableau 1 : comparateurs de DUAKLIR GENUAIR

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication dans la BPCO ⁷	Date avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
Associations LABA/LAMA					
ULTIBRO BREEZHALER 85 µg/43 µg, poudre pour inhalation en gélule (Indacatérol/ Glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de BPCO.	07/05/2014	Important uniquement chez les patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément. Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres cas.	ASMR V par rapport à l'association libre de ses principes actifs administrés séparément dans la population des patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément.	Oui
ANORO/ELLIPTA 55 µg/22 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose (Vilantérol/Bromure d'umécridinium) <i>GlaxoSmithKline</i>	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO.	AMM le 08/05/2014 Non évalué par la CT	-	-	Non
Spécialité à base d'aclidinium (Bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action sous forme inhalée)					
BRETARIS/EKLIRA GENUAIR 322 µg, poudre pour inhalation (Bromure d'aclidinium) <i>Menarini France</i> <i>AstraZeneca</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une BPCO.	03/04/2013	Insuffisant	Sans objet	Non

NOM (DCI) Laboratoire	Indication dans la BPCO ⁷	Date avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
Spécialités à base de formotérol (Bronchodilatateur bêta-2 agonistes de longue durée d'action sous forme inhalée)					
ASMELOR NOVOLIZER 12 µg par dose, poudre pour inhalation <i>Meda Pharma</i>	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.	27/05/2009	Important	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.	Oui
ATIMOS 12 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé <i>Chiesi SA</i>	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.	06/02/2008	Important	ASMR V par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication.	Oui
FORMOAIR 12 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé <i>Chiesi SA</i>	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	06/02/2008	Important	ASMR V par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication.	Oui
FORADIL 12 µg par dose, poudre pour inhalation en gélule <i>Novartis Pharma SAS</i>	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.	18/10/2006	Important	Pas d'ASMR spécifique dans la BPCO	Oui
OXIS TURBUHALER 12 µg par dose, poudre pour inhalation <i>AstraZeneca</i>	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique dans la BPCO.	13/01/2010	Important	Partage avec le salmétérol (spécialités SEREVENT et SISEROL 25 µg/dose et spécialités SEREVENT et SISEROL DISKUS 50 µg/dose) l'ASMR 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 ASMR 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

Il existe également des spécialités à base de bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action sous forme inhalée (tiotropium), de bronchodilatateurs anticholinergiques de courte durée d'action seul ou en association sous forme inhalée (ipratropium, ipratropium + salbutamol, Ipratropium + fénotérol), de bronchodilatateur bêta-2 agonistes de longue durée d'action sous forme inhalée (indacatérol, salmétérol).

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

L'association libre de chacun des composants de DUAKLIR GENUAIR et les associations LABA/LAMA d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action sont les comparateurs cliniquement pertinents de DUAKLIR GENUAIR.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Angleterre/Pays de Galle, Allemagne, Croatie, Danemark, Ecosse, Irlande, Pays-Bas	Oui	-
Suède	Oui	Recommandé chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à des traitements en monothérapie par bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action (LAMA) ou bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action (LABA).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier du laboratoire comporte :

- Deux études^{8,9} de phase III (ACLIFORM [LAC-30] et AUGMENT [LAC-31]) randomisées, contrôlées versus le bromure d'aclidinium¹⁰, le formotérol¹⁰ et un placebo dont l'objectif était de comparer l'efficacité, la tolérance et l'impact sur les symptômes et l'état de santé de l'association bromure d'aclidinium/formotérol par rapport aux comparateurs précités sur une durée de 24 semaines chez des patients adultes atteints d'une BPCO modérée à sévère (VEMS post-bronchodilatateur compris entre 30 et 80 % de la valeur prédite, ratio VEMS/CVF <70 %). Une analyse groupée des 2 études était prévue au protocole.

⁸ Singh et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. BMC Pulm Med. 2014 Nov 18;14:178.

⁹ D'Urzo et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. Respir Res. 2014 Oct 14;15:123.

¹⁰ Ces choix de comparaisons versus les différents principes actifs en monothérapie sur les co-critères de jugement principaux ont été validés par le CHMP lors d'un « Scientific Advice » en 2010.

- Une étude de phase III (LAC-32) randomisée, contrôlée versus le formotérol dont l'objectif principal était de comparer la tolérance à long terme de l'association bromure d'aclidinium/formotérol et du formotérol sur une durée de 52 semaines chez des patients adultes atteints d'une BPCO modérée à sévère. Aucun critère principal d'efficacité n'était prévu au protocole, mais uniquement une analyse limitée de l'efficacité portant notamment sur le VEMS matinal et le taux d'exacerbations de BPCO (définition HRU), à caractère exploratoire (résultats non présentés dans le présent avis).

- Une phase d'extension (LAC-36) en double aveugle de 28 semaines de l'étude AUGMENT (LAC-31) dont l'objectif principal était de comparer la tolérance de l'association bromure d'aclidinium/formotérol à long terme à celle du bromure d'aclidinium, du formotérol et du placebo. Un total de 921 patients parmi les 1 692 randomisés dans l'étude a été inclus dans la phase d'extension. Les résultats d'efficacité, exploratoires, ne sont pas présentés dans le présent avis.

- Une étude de phase IIIb (AFFIRM [LAC-39]) randomisée, contrôlée versus l'association fluticasone/salmétérol (SERETIDE) pendant une durée de 24 semaines chez des patients adultes atteints d'une BPCO modérée à sévère. Ses résultats ne sont pas détaillés dans la mesure où elle a inclus majoritairement des patients ayant une BPCO modérée (58,4%) et 68,0% des patients n'avaient pas d'antécédent d'exacerbation au cours de l'année précédente or l'association fluticasone/salmétérol est réservée aux patients ayant une BPCO sévère avec un VEMS < 50 % de la valeur théorique et des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes versus formotérol, versus aclidinium, versus placebo

Référence	Etudes ACLIFORM (LAC-30) et AUGMENT (LAC-31)
Type de l'étude	Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et comparateurs actifs, en groupes parallèles
Durée de l'étude	Visite de sélection : 2 à 3 semaines avant l'inclusion Phase de confirmation de la stabilité de la BPCO : 2 à 3 semaines (+ jusqu'à 1 mois de « wash-out » en cas de patient sous traitement concomitant non admis dans l'essai). Phase de traitement : 24 semaines Suivi : appel téléphonique 2 semaines après la dernière visite de la phase de traitement.
Objectifs de l'étude	<u>Objectif principal</u> : évaluer l'efficacité bronchodilatatrice à long terme de deux associations fixes d'aclidinium/formotérol (400/12 µg et 400/6 µg, administrées 2 fois/jour par voie inhalée) par rapport aux composants en monothérapie et au placebo dans le dispositif Genuair chez des patients atteints de BPCO. <u>Objectifs secondaires</u> : évaluer l'impact sur les symptômes, la qualité de vie, les exacerbations de la BPCO, la tolérance de l'association par rapport aux composants individuels et au placebo.
METHODE	
Critères de sélection	- Patients âgés ≥ 40 ans ; - Diagnostic de BPCO stable modéré à sévère (VEMS<80% et VEMS/CVF<70%) ; - Anciens fumeurs ou fumeurs actuels (≥ 10 paquets-année) ; - Sans antécédent d'infection des voies aériennes ou d'exacerbation de BPCO au cours des 6 semaines (3 mois si hospitalisation pour exacerbation) précédant la visite de sélection ; - Sans contre-indication aux médicaments anticholinergiques, sans affection respiratoire (autre que la BPCO) ou cardiaque significative sur le plan clinique et/ou d'antécédent ou de diagnostic d'asthme ; - Patients naïfs ou non de traitement bronchodilatateur préalable. Traitements autorisés : traitement de secours par salbutamol, traitements «de fond» (corticoïdes inhalés ou oraux [jusqu'à l'équivalent de 10 mg de prednisone par jour ou 20 mg tous les deux jours], théophylline orale à libération prolongée, oxygène [< 15

	heures par jour]) si les posologies étaient stables dans les 4 semaines précédant l'inclusion.
Produits étudiés	- Aclidinium/formotérol 400/12 µg - Aclidinium/formotérol 400/6 µg - Aclidinium 400 µg - Formotérol 12 µg - Placebo. administrés en 2 prises/jour par voie inhalée avec l'inhalateur GENUAIR. Ratio de randomisation : 2:2:2:2:1 [LAC-30] et 1:1:1:1:1 [LAC-31].
Critères de jugement principaux	Co-critères principaux évalués à 24 semaines par rapport à la valeur à l'inclusion : - Variation du VEMS (évalué à 1 heure post-dose) [comparaison principale : associations fixes versus aclidinium 400 µg]. - Variation du VEMS matinal (pré-dose) [comparaison principale : associations fixes versus formotérol 12 µg].
Critères de jugement secondaires	A 24 semaines par rapport à la valeur à l'inclusion : - Dyspnée : amélioration du score TDI¹¹ [comparaison principale : associations fixes versus placebo] ; - Etat de santé lié à la maladie : variation du score SGRQ¹² total [comparaison principale : associations fixes versus placebo]. Tolérance : fréquence de survenue d'événements indésirables (EI).
Taille de l'échantillon	Taille de l'échantillon de chacune des 2 études calculée pour détecter (avec une puissance >90%) une différence significative de 65 ml pour la comparaison de l'association fixe au formotérol 12 µg en termes de variation du VEMS matinal à 24 semaines et de 100 ml pour la comparaison de l'association fixe à l'aclidinium en termes de variation du VEMS évalué 1 heure post-dose à 24 semaines, en appliquant des tests bilatéraux et en ajustant pour les comparaisons de traitements multiples avec une valeur de la significativité globale de 0,05. Ainsi, respectivement 1 575 et 1 550 patients devaient être inclus dans les études LAC-30 et LAC-31.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse de supériorité en ITT (intention de traiter), avec analyse des co-critères principaux à partir d'un modèle mixte de mesures répétées (MMMR). Les effets et les différences de traitement ont été estimés en tant que moyennes par la méthode des moindres carrés (<i>least square means</i>) sur la base de l'interaction groupe de traitement-par-visite à la semaine 24. Les erreurs standard, les intervalles de confiance à 95% (IC95%) et les valeurs p correspondants ont été calculés pour la différence entre les groupes de traitement. Principaux critères de jugement secondaires analysés à partir d'un MMMR. Le taux d'exacerbation de BPCO/patient/année a été analysé à partir d'un modèle à régression de type binomiale négative, et des variables de délai jusqu'aux événements d'intérêts, analysées à partir d'un modèle des risques proportionnels de Cox. Une analyse groupée des résultats des populations ITT des 2 études a été réalisée selon un plan d'analyses statistiques prédéfini, à partir d'un MMMR. Les seuils de pertinence clinique des résultats étaient les suivants : - VEMS : ≥ +0,100 L ; - score TDI : gain d'au moins une unité ; - score SGRQ total : diminution d'au moins 4 unités. Hiérarchisation des analyses statistiques Dans chacune des 2 études, un ajustement pour la multiplicité des analyses a été réalisé selon un ordre hiérarchisé prédéfini (cf. Tableau 2) afin de limiter le risque d'erreur de type I. Chaque test devait avoir été rejeté au seuil de 5% pour pouvoir passer au test suivant. L'erreur de type I globale est limitée au seuil de significativité de 0,05.

¹¹ Score TDI (transition dyspnoea index) = somme des scores sur les 3 critères : handicap lié à la dyspnée (réduction fonctionnelle), importance de l'effort (nécessaire pour provoquer une dyspnée) et types de tâche entraînant une dyspnée.

¹² SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) : questionnaire (50 questions) évaluant la qualité de vie perçue par le patient dans les pathologies respiratoires, sur 3 critères : symptômes, activité, impacts.

Tableau 2 : Ordre de hiérarchisation des analyses statistiques

Ordre	Critère (à 24 semaines)	Nature de la comparaison
1	VEMS 1 heure post-dose	Acli/form 400/12 µg vs aclidinium 400 µg
2	VEMS matinal pré-dose	Acli/form 400/12 µg vs formotérol 12µg
3	TDI	Acli/form 400/12 µg vs placebo
4	VEMS 1 heure post-dose	Acli/form 400/6 µg vs aclidinium 400 µg
5	VEMS matinal pré-dose	Acli/form 400/6 µg vs formotérol 12 µg
6	TDI	Acli/form 400/6 µg vs placebo
7	SGRQ	Acli/form 400/12 µg vs placebo
8	SGRQ	Acli/form 400/6 µg vs placebo

Résultats

Au total, 1 729 (LAC-30) et 1 692 (LAC-31) patients ont été inclus et randomisés.

Populations d'analyse :

Population ITT : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose d'un des traitements étudiés et ayant au moins une évaluation du VEMS antérieure à l'inclusion.

Population ITT-exacerbations : population ITT pour les critères d'évaluation des exacerbations = ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose d'un traitement de l'étude. Ces patients constituaient également la population Tolérance.

Population PP (per protocole) : patients de la population ITT ayant été suffisamment observant (taux d'observance compris entre 75 et 110 %) et sans déviation majeure au protocole qui aurait pu impacter l'évaluation de l'efficacité (patients ne répondant pas aux critères d'inclusion/de non inclusion ou ayant été randomisés pour recevoir le mauvais traitement ou selon une stratification erronée notamment en termes d'antécédents tabagiques).

Une proportion plus élevée de patients dans le groupe placebo a arrêté l'étude prématurément :

- Etude LAC-30 : 17,5% par rapport aux autres groupes (taux d'arrêt prématuré entre 8,8 et 13,0%). Motifs de ces arrêts comparables entre les groupes, à l'exception du motif « arrêt à la demande du patient » (7,2% dans le groupe placebo versus 2,6% à 4,9% dans les autres groupes) et d'une réponse thérapeutique insatisfaisante (3,1% dans le groupe placebo versus 0% à 1,3% dans les autres groupes).
- Etude LAC-31 : 30,0% par rapport aux autres groupes (taux compris entre 18,3% et 21,2%). La seule différence significative en termes de motifs d'arrêt prématuré entre les groupes était une proportion plus élevée d'arrêts liés à une réponse thérapeutique insatisfaisante dans le groupe placebo (5,9% versus 1,2% à 2,9% dans les autres groupes).

Tableau 3 : Répartition des patients par population d'analyse

Population	Nombre (%) de patients					Total
	Placebo	Accli/form 400/12 µg	Accli/form 400/6 µg	Acclidinium 400 µg	Formotérol 12 µg	
ACLIFORM (LAC-30)						
Randomisée	194	385	381	385	384	1 729
Tolérance et ITT- exacerbations	194 (100,0)	385 (100,0)	381 (100,0)	385 (100,0)	384 (100,0)	1 729 (100,0)
ITT	194 (100,0)	385 (100,0)	381 (100,0)	383 (99,5)	383 (99,7)	1 726 (99,8)
PP	179 (92,3)	363 (94,3)	368 (96,6)	365 (94,8)	358 (93,2)	1 633 (94,4)
Patients ayant terminé l'étude	160 (82,5)	351 (91,2)	341 (89,5)	335 (87,0)	339 (88,3)	1 526 (88,3)
AUGMENT (LAC-31)						
Randomisée	337	338	338	340	339	1 692
Tolérance et ITT- exacerbations	332 (98,5)	335 (99,1)	333 (98,5)	337 (99,1)	332 (97,9)	1669 (98,6)
ITT	331 (98,2)	335 (99,1)	333 (98,5)	337 (99,1)	332 (97,9)	1668 (98,6)
PP	296 (87,8)	302 (89,3)	300 (88,8)	292 (85,9)	301 (88,8)	1491 (88,1)
Patients ayant terminé l'étude	236 (70,0)	272 (80,5)	276 (81,7)	268 (78,8)	270 (79,6)	1 322 (78,1)
Analyse groupée						
Randomisée	531	723	719	725	723	3 421
Tolérance et ITT- exacerbations	526 (99,1)	720 (99,6)	714 (99,3)	722 (99,6)	716 (99,0)	3 398 (99,3)
ITT	525 (98,9)	720 (99,6)	714 (99,3)	720 (99,3)	715 (98,8)	3 394 (99,2)
Patients ayant terminé l'étude	396 (74,6)	623 (86,2)	617 (85,8)	603 (83,2)	609 (84,2)	2 848 (83,3)

Caractéristiques démographiques et cliniques

Pour chacune des études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables dans les 5 groupes. L'âge moyen était de 63,5 ans (analyse groupée). Les hommes étaient majoritaires (60,5%).

Une majorité (99,4%) des patients inclus dans les 2 études avaient une BPCO modérée à sévère, avec 58,6% des patients atteints d'une BPCO modérée et 40,8% d'une BPCO sévère. En majorité (70,9%), les patients n'avaient pas présenté d'exacerbation au cours des 12 mois précédents. La consommation moyenne de tabac était de 46,4 paquets-années et 49,4% des patients étaient des fumeurs actuels.

La réversibilité bronchique était plus importante dans l'étude LAC-31 (augmentation moyenne relative du VEMS de 17,9% et absolue de 0,205 L) que dans l'étude LAC-30 (respectivement de 12,7% et de 0,152 L). Dans la population groupée, le VEMS avant l'administration d'un bronchodilatateur était de 1,368 L, soit 47,7% de la valeur prédite, ce qui est conforme aux valeurs d'une population atteinte de BPCO modérée à sévère.

Les bêta-agonistes de courte durée d'action (SABA) étaient les traitements antérieurs les plus courants dans les 2 études (chez respectivement 50,9% et 51,2% des patients), venaient ensuite les associations LABA/CSI (31,8% et 30,6%) et des LAMA (29,9% et 23,5%).

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus (ITT)

Variable		Etude		Population groupée N=3 394
		LAC-30	LAC-31	
		N=1 726	N=1 668	
Age (années)				
Moyenne (écart type)		63,2 (8,0)	63,9 (8,9)	63,5 (8,4)
Min-max		40,0 – 85,0	40,0 – 93,0	40,0 – 93,0
Groupe d'âge				
≥40 à <60	N (%)	556 (32,2)	521 (31,2)	1 077 (31,7)
≥60 à <70	N (%)	780 (45,2)	679 (40,7)	1 459 (43,0)
≥70	N (%)	390 (22,6)	468 (28,1)	858 (25,3)
Sexe				
Homme	N (%)	1 166 (67,6)	887 (53,2)	2 053 (60,5)
Sévérité de la BPCO (critères GOLD)				
Stade I (légère)	N (%)	1 (0,1)	4 (0,2)	5 (0,1)
Stade II (modérée)	N (%)	1 037 (60,1)	950 (57,0)	1 987 (58,6)
Stade III (sévère)	N (%)	685 (39,7)	697 (41,8)	1 382 (40,8)
Stade IV (très sévère)	N (%)	2 (0,1)	12 (0,7)	14 (0,4)
Patients ayant une exacerbation au cours des 12 mois précédents				
0	N (%)	1 088 (63,0)	1 318 (79,0)	2 406 (70,9)
1	N (%)	441 (25,6)	247 (14,8)	688 (20,3)
2	N (%)	197 (11,4)	103 (6,2)	300 (8,8)
Score SGRQ total	Moyenne (ET)	46,2 (17,6)	46,0 (17,7)	46,1 (17,6)
Score BDI	Moyenne (ET)	6,6 (2,1)	6,4 (2,3)	6,5 (2,1)
Habitudes tabagiques				
Fumeur actuel	N (%)	816 (47,3)	860 (51,6)	1 676 (49,4)
Consommation (paquets-années)	Moyenne (ET)	40,3 (20,6)	52,7 (26,3)	46,4 (26,4)
Fonction pulmonaire avant administration d'un SABA [visite de sélection]				
VEMS (L)	Moyenne (ET)	1,380 (0,472)	1,356 (0,532)	1,368 (0,502)
VEMS (% de la valeur prédite)	Moyenne (ET)	48,9 (13,4)	46,4 (13,9)	47,7 (13,7)
Réversibilité bronchique au bronchodilatateur*, par rapport au VEMS initial				
% réversibilité	Moyenne (ET)	12,7 (13,4)	17,9 (15,2)	15,3 (14,6)
Variation absolue (L)	Moyenne (ET)	0,152 (0,16)	0,205 (0,16)	0,178 (0,162)
Fonction pulmonaire après administration d'un SABA [visite de sélection]				
VEMS (L)	Moyenne (ET)	1,532 (0,479)	1,559 (0,540)	1,545 (0,510)
VEMS (% de la valeur prédite)	Moyenne (ET)	54,3 (13,1)	53,5 (13,2)	53,9 (13,2)
VEMS/CVF (%)	Moyenne (ET)	48,0 (10,5)	50,9 (10,8)	49,4 (10,7)

*Test de réversibilité réalisé avec l'administration soit d'un bêta-2 adrénergique de courte durée d'action soit d'un anticholinergique. La réversibilité est définie comme une augmentation induite par le bronchodilatateur > 12% de la valeur théorique, ou > 15 % de la valeur initiale et supérieure à 200 ml.

Résultats sur les co-critères principaux d'efficacité :

✓ Variation du VEMS à 1 heure post-dose à 24 semaines

Dans les 2 études et la population groupée, la variation du VEMS, évaluée à 1 heure post-dose, entre l'inclusion et la semaine 24 a été significativement plus importante dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg par rapport au groupe aclidinium 400 µg en monothérapie :

- Différence moyenne ajustée entre l'aclidinium/formotérol 400/12 µg et l'aclidinium 400 µg :

- o étude LAC-30 : +0,125 L ; $p < 0,0001$;
- o étude LAC-31 : +0,108 L ; $p < 0,0001$;
- o population groupée : +0,118 L ; $p < 0,0001$.

Ces différences sont supérieures au seuil de pertinence clinique ($\geq 0,1$ L).

✓ **Variation du VEMS matinal (pré-dose) à 24 semaines**

Dans les 2 études pivot et la population groupée, la variation du VEMS, évaluée le matin avant l'administration du traitement, entre l'inclusion et la semaine 24 a été significativement plus importante dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 μg par rapport au groupe formotérol 12 μg en monothérapie :

- Différence moyenne ajustée entre l'aclidinium/formotérol 400/12 μg et le formotérol :
 - o étude LAC-30 : +0,085 L ; $p < 0,0001$;
 - o étude LAC-31 : +0,045 L ; $p = 0,010$;
 - o population groupée : +0,068 L ; $p < 0,0001$.

Ces différences ne sont pas cliniquement pertinentes (seuil de pertinence clinique $\geq 0,1$ L).

Dans chacune des études ainsi que dans la population groupée, une différence significative ($p < 0,0001$) et cliniquement pertinente ($\geq +0,100$ L) a été observée entre l'association aclidinium/formotérol 400/12 μg et le placebo en termes de variation du VEMS post-dose et du VEMS matinal pré-dose entre l'inclusion et la semaine 24.

Résultat sur les principaux co-critères secondaires de l'efficacité :

✓ **Amélioration du score TDI à 24 semaines**

Des améliorations significatives et cliniquement pertinentes ($\geq +1$ unité) du score TDI à 24 semaines ont été observées sous aclidinium/formotérol 400/12 μg par rapport au placebo dans l'étude LAC-30 (+1,29 ; $p < 0,0001$), dans l'étude LAC-31 (+1,44 ; $p < 0,0001$) et dans la population groupée (+1,43 ; $p < 0,0001$).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans les 2 études pour l'association aclidinium/formotérol 400/12 μg par rapport à l'aclidinium seul et au formotérol seul au seuil de 5%. Seule l'analyse de la population groupée a mis en évidence des améliorations du score TDI à 24 semaines significativement plus importantes dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 μg par rapport aux groupes aclidinium seul ou formotérol seul (respectivement +0,44 unité ; $p = 0,016$ et +0,47 unité ; $p = 0,009$).

✓ **Variation du score SGRQ total à 24 semaines**

Dans l'étude LAC-31, la variation du score SGRQ total à 24 semaines a été significativement plus importante dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 μg par rapport au placebo (différence de traitement moyenne ajustée de -4,35 unités ; $p < 0,0001$ (différence cliniquement pertinente ≥ -4 unités).

Dans l'étude LAC-30, une amélioration importante et inattendue du score SGRQ a été observée dans le groupe placebo (-6,51 unités), supérieure aux améliorations observées dans les groupes en monothérapie. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre l'aclidinium/formotérol 400/12 μg et le placebo (-0,65 unité ; NS).

En raison de l'hétérogénéité entre les résultats des 2 études sur ce critère versus placebo, aucun résultat n'est présenté pour la population groupée.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre aclidinium/formotérol 400/12 μg et le formotérol dans chacune des 2 études. Seule l'analyse groupée a mis en évidence une différence significative entre aclidinium/formotérol 400/12 μg et formotérol (-1,71 unité ; $p = 0,018$).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Analyse groupée des études de phase III avec bras placebo

Au total, 720 patients ont reçu au moins une dose de l'association aclidinium/formotérol 400/12 µg dans les études de phase III incluses dans l'analyse groupée de tolérance (avec bras placebo). La durée moyenne de traitement a été de 200,3 jours et l'exposition totale a été de 394,9 années-patients.

Tableau 5 : Synthèse des événements indésirables (EI) apparus en cours de traitement (études de phase III groupées)

	Placebo	ACLI/FORM 400/12 µg	ACLI 400 µg	FORM 12 µg
	N=526 (%)	N=720 (%)	N=722 (%)	N=716 (%)
Au moins 1 EI	327 (62,2)	449 (62,4)	452 (62,6)	470 (65,6)
≥1 EI d'intensité légère	219 (41,6)	320 (44,4)	306 (42,6)	316 (44,1)
≥1 EI d'intensité modérée	199 (37,8)	278 (38,6)	311 (43,1)	312 (43,6)
≥1 EI d'intensité sévère	57 (10,8)	78 (10,8)	73 (10,1)	68 (9,5)
≥1 EI considéré comme relié au traitement	53 (10,1)	85 (11,8)	71 (9,8)	69 (9,6)
EI conduisant à un arrêt définitif du traitement	44 (8,4)	52 (7,2)	49 (6,8)	41 (5,7)
≥1 EI grave	39 (7,4)	58 (8,1)	53 (7,3)	49 (6,8)
Décès	2 (0,4)	4 (0,6)	4 (0,6)	2 (0,3)

Dans le groupe aclidinium/formotérol, les EI de la classe « infections » étaient les plus fréquents (28,3%) puis venaient les « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » (25,3%), les « affections gastro-intestinales » (12,9%), les « affections musculo-squelettiques et systémique » (12,9%), les « affections du système nerveux » (12,2%). L'incidence des affections cardiaques a été de 4,2%, inférieure à l'ensemble des incidences rapportées dans les autres groupes (5,5% dans le groupe placebo, 5,8% dans le groupe aclidinium et 4,7% dans le groupe formotérol).

Les EI les plus fréquemment rapportés sous aclidinium/formotérol 400/12 µg ont été les exacerbations de BPCO (17,1%), les rhinopharyngites (6,3%) et les céphalées (6,8%). La proportion de patients chez qui une exacerbation de BPCO sévère (nécessitant une hospitalisation) a été rapportée, a été de 4,0% dans le groupe aclidinium/formotérol 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 aclidinium/formotérol 400/12 µg, 2,7% dans le groupe placebo). Les pneumonies ont été le seul autre EI grave rapporté chez plus de 1,0% des patients (dont 0,7% dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg et 0,8% dans le groupe placebo). A noter que les diagnostics n'ont pas été confirmés par radiographie des poumons dans le cadre de ces études.

Un total de 12 décès a été rapporté chez les patients inclus dans les 3 études de phase III (avec un bras placebo) de l'analyse. Quatre décès (0,6%) ont été rapportés dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg. Un taux identique a été rapporté dans le groupe aclidinium seul (0,6%). Le taux de décès a été inférieur dans le groupe formotérol 12 µg (0,3%) et placebo (0,4%). Le seul décès considéré comme relié au traitement a été rapporté dans le groupe placebo. Aucun des 4 décès sous aclidinium/formotérol n'a été imputé au traitement et l'ensemble des patients chez qui un décès d'origine cardiaque avait été rapporté présentait des antécédents de maladie cardiovasculaire dont notamment une maladie cardiaque ischémique.

En raison de leurs mécanismes d'action, l'aclidinium et le formotérol sont connus pour engendrer des effets indésirables cardiaques, qui peuvent conduire à des arythmies cardiaques y compris une prolongation de l'intervalle QTc. Ces effets résultant de deux mécanismes différents, aucun effet additif n'était attendu. Une analyse des événements cardiaques d'intérêt basée sur la requête standardisée du dictionnaire MedDRA (infarctus du myocarde, tachycardie, fibrillation auriculaire,

angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, bradycardie et troubles de la conduction cardiaque) n'a pas mis en évidence de signal particulier (incidence de 2,8% dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg et entre 3,9% et 4,4% dans les groupes placebo ou monothérapies). Les résultats n'ont pas mis en évidence d'effet additif en termes de survenue d'événements cardiaques par rapport à l'administration des 2 principes actifs en monothérapie.

Des troubles de la conduction cardiaque ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg (1,5%) que dans le groupe placebo (0,6%) mais moins fréquemment que dans le groupe formotérol seul (1,7%). Aucun trouble de la conduction cardiaque n'a été considéré comme étant sévère. Aucun effet additif relié à l'administration des 2 principes actifs en association fixe n'a été observé par rapport aux principes actifs en monothérapie.

Des EI graves potentiellement anticholinergiques ont été rapportés chez 11 patients dans l'ensemble des études poolées dont 4 dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg (tachycardie ventriculaire, constipation, infection urinaire et ataxie), ce qui était inférieur au groupe formotérol seul (5 patients) mais supérieur aux groupes placebo et aclidinium seul (1 patient chacun).

8.2.1.2 Etude LAC-32

Un total de 590 patients a été inclus dans l'analyse de tolérance de cette étude randomisée (randomisation selon un ratio de 2:1 pour recevoir l'aclidinium/formotérol 400/12 µg ou le formotérol 12 µg), en double aveugle pendant une durée de 52 semaines. La proportion de patients chez qui un EI a été rapporté a été de 71,4% dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg et de 65,7% dans le groupe formotérol 12 µg. La majorité des EI ont été d'une intensité légère à modérée. Les EI apparus en cours de traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) ont été les infections urinaires (chez respectivement 6,6% et 5,6% des patients), les sinusites (5,1% versus 5,6%) et les rhinopharyngites (6,4% versus 4,5%). Les taux de patients pour lesquels un EI grave a été rapporté ont été comparables entre les 2 groupes (respectivement de 9,7% et 10,6%). L'EI grave rapporté le plus fréquemment a été une pneumonie (4 patients [1,0%] dans le groupe aclidinium/formotérol et 1 patient [0,5%] dans le groupe formotérol). Au total, 6 décès ont été rapportés dans l'étude dont 5 dans le groupe aclidinium/formotérol (suicide, cancer du poumon métastatique, arrêt cardio-ventilatoire et 2 décès d'origine inconnue mais adjudiqués en tant que décès d'origine cardiovasculaire) et 1 dans le groupe formotérol (exacerbation de BPCO). Aucun décès n'a été considéré comme étant relié au traitement. Le nombre d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) définis en tant que critère composite des décès d'origine cardiovasculaire, des infarctus du myocarde non fatals et des accidents vasculaires cérébraux rapportés et adjudiqués par le comité externe était faible et comparable entre les groupes de traitement : 2 patients (0,5%) dans le groupe aclidinium/formotérol et 1 patient (0,5%) dans le groupe formotérol. Aucun MACE n'a été considéré comme étant relié au traitement.

8.2.2 Données issues du RCP

« Synthèse du profil de sécurité

L'expérience en termes de sécurité avec DUAKLIR GENUAIR comprenait l'exposition à la dose thérapeutique recommandée pendant une durée allant jusqu'à 12 mois.

Les effets indésirables associés à DUAKLIR GENUAIR étaient similaires à ceux des composants individuels. Étant donné que DUAKLIR GENUAIR contient de l'aclidinium et du formotérol, le type et la sévérité des effets indésirables associés à chaque composant peuvent être attendus avec DUAKLIR GENUAIR.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec DUAKLIR GENUAIR étaient les nasopharyngites (7,9%) et les céphalées (6,8%).

Tableau de synthèse des effets indésirables

Le programme de développement clinique de DUAKLIR GENUAIR a été mené chez des patients atteints de BPCO modérée ou sévère. Au total, 1 222 patients ont été traités avec DUAKLIR GENUAIR 340 microgrammes/12 microgrammes. Les fréquences attribuées aux effets indésirables sont basées sur les taux d'incidence bruts observés avec DUAKLIR GENUAIR 340

microgrammes/12 microgrammes dans l'analyse groupée des études cliniques de phase III contrôlées contre placebo d'une durée d'au moins six mois. »

Les EI identifié comme étant « Fréquent » dans le RCP sont : Nasopharyngite, Infection urinaire, Sinusite, Abscess dentaire, Insomnie, Anxiété, Céphalée, Étourdissements, Tremblements, Toux, Diarrhée, Nausée, Sécheresse buccale, Myalgie, Spasmes musculaires, Oedème périphérique, Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine.

08.3 Résumé & discussion

Les données cliniques d'efficacité de l'association bromure d'acélinium/formotérol reposent sur 2 études de phase III randomisées, contrôlées versus le bromure d'acélinium, le formotérol et un placebo, d'une durée de 24 semaines, chez des patients adultes atteints d'une BPCO modérée à sévère (VEMS post-bronchodilatateur compris entre 30 et 80 % de la valeur prédite, ratio VEMS/CVF <70%). Une analyse groupée des 2 études était prévue au protocole.

Au total, 1 729 (LAC-30) et 1 692 (LAC-31) patients ont été inclus et randomisés. Les patients inclus dans les 2 études souffraient en majorité de BPCO modérée (58,6%) et pour 40,8% d'entre eux de BPCO sévère. Un très faible pourcentage de patients (0,4% de la population groupée) souffrait de BPCO très sévère (stade IV). La majorité (70,9%) des patients n'avait pas présenté d'exacerbation au cours des 12 mois précédents. La consommation totale moyenne de tabac était élevée avec 46,4 paquets-années et 49,4% des patients étaient des fumeurs actuels.

Dans la population groupée, 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 bêta-agonistes de courte durée d'action (SABA) étaient les traitements antérieurs les plus courants dans les 2 études (chez respectivement 50,9% et 51,2% des patients), venaient ensuite les associations LABA/CSI (31,8% et 30,6%) et des LAMA (29,9% et 23,5%).

Les résultats sur les co-critères de jugement principaux (VEMS à 1 heure post-dose et VEMS matinal pré-dose) évalués 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 dans le groupe acélinium/formotérol 400/12 µg par rapport au groupe acélinium 400 µg seul (différence moyenne ajustée population groupée : 0,118 L, $p < 0,0001$), reflet de l'efficacité du formotérol. Dans chacune des 2 études et dans l'analyse groupée, la variation du VEMS pré-dose a été significativement plus importante dans le groupe acélinium/formotérol 400/12 µg par rapport au groupe formotérol 12 µg en monothérapie, mais non cliniquement pertinente (Différence moyenne ajustée étude LAC-30 : +0,085 L ; $p < 0,0001$; étude LAC-31 : +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'acélinium n'apporte pas d'efficacité cliniquement pertinente supplémentaire au formotérol sur le critère principal du VEMS pré-dose.

Pour rappel, les spécialités à base d'acélinium non associé en poudre pour inhalation ont été évaluées comme ayant un service médical rendu insuffisant par la Commission¹³ qui avait relevé une efficacité modeste du bromure d'acélinium versus placebo après 24 semaines, atteignant les seuils de pertinence clinique minimale sur la variation du VEMS pré-dose, de la dyspnée et de la qualité de vie. De plus, seules des données cliniques à visées exploratoires avaient été fournies pour comparer le bromure d'acélinium au bromure de tiotropium, à savoir une étude randomisée de courte durée (6 semaines) dont l'analyse principale portait sur la comparaison au placebo. En l'absence d'étude clinique à long terme comparant la bromure d'acélinium à un autre bronchodilatateur de longue durée d'action indiqué en traitement symptomatique continu de la

¹³ HAS. Avis de la Commission de Transparence. BRETARIS/EKLIRA GENUAIR. 03/04/2013

BPCO, en particulier le bromure de tiotropium, son comparateur le plus proche, la Commission n'avait pu définir la place du bromure d'acélinium dans la stratégie thérapeutique.

Sur les critères de jugement secondaires, il n'a pas été mis en évidence d'amélioration de la dyspnée (score TDI) à 24 semaines dans les 2 études avec l'association acélinium/formotérol 400/12 µg par rapport à l'acélinium seul et au formotérol seul. Seule l'analyse de la population groupée a mis en évidence des améliorations du score TDI à 24 semaines significativement plus importantes mais non cliniquement pertinentes dans le groupe acélinium/formotérol 400/12 µg par rapport aux groupes acélinium seul ou formotérol seul (respectivement +0,44 unité ; $p=0,016$ et +0,47 unité ; $p=0,009$, seuil de pertinence clinique : gain d'au moins 1 unité).

Dans l'étude LAC-31, la variation du score SGRQ total (relatif à l'état de santé lié à la maladie) à 24 semaines a été significativement plus importante dans le groupe acélinium/formotérol 400/12 µg par rapport au placebo (différence de traitement moyenne ajustée de -4,35 unités ; $p<0,0001$, différence cliniquement pertinente ≥ -4 unités). Dans l'étude LAC-30, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur ce score entre l'acélinium/formotérol 400/12 µg et le placebo (-0,65 unité ; NS).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le score SGRQ entre acélinium/formotérol 400/12 µg et le formotérol dans chacune des 2 études. Seule l'analyse groupée a mis en évidence une différence significative et cliniquement pertinente entre acélinium/formotérol 400/12 µg et formotérol (-1,71 unité ; $p=0,018$).

Ces résultats ne mettent pas en évidence une amélioration de la dyspnée avec l'association fixe versus l'acélinium ou le formotérol. Les résultats sur l'amélioration de l'état de santé lié à la maladie ne sont pas homogènes, donc difficilement interprétables.

On ne dispose pas de donnée solide sur la fréquence des exacerbations (études sur une durée courte de 24 semaines ayant inclus des patients sans antécédent d'exacerbation de BPCO au cours des 6 semaines (3 mois si hospitalisation pour exacerbation) précédant la visite de sélection).

Les EI les plus fréquemment rapportés sous acélinium/formotérol 400/12 µg versus placebo étaient 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 acélinium/formotérol 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 acélinium/formotérol 400/12 µg, 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 acélinium/formotérol 400/12 µg et 5,6% des patients du groupe formotérol), les sinusites (5,1% des patients du groupe acélinium/formotérol 400/12 µg versus 5,6% des patients du groupe formotérol) et les rhinopharyngites (6,4% des patients du groupe acélinium/formotérol 400/12 µg versus 4,5% des patients du groupe formotérol).

On ne dispose pas d'étude de comparaison à l'association libre des 2 composants ou à une association libre d'un agoniste β_2 adrénergique LA à un anticholinergique LA.

La Commission prend note de la facilité d'emploi du dispositif d'inhalation multi-dose GENUAIR (dispositif prêt à l'emploi, manipulation en 2 étapes, indicateur de doses restantes). Toutefois, les données d'efficacité ne mettent pas en évidence le bénéfice clinique apporté par l'association acélinium/formotérol 400/12 µg versus chaque composant en monothérapie.

08.4 Programme d'études

Les résultats d'une étude d'utilisation (« drug utilisation study », DUS) et d'une étude sur la sécurité d'emploi du bromure d'acélinium/formotérol (« post-autorisation safety study », PASS), demandées par l'EMA seront disponibles au 3^{ème} trimestre 2018. Ces études porteront sur la mortalité globale et les événements cardiovasculaires (y compris l'arythmie cardiaque), chez les patients atteints de BPCO.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

DUAKLIR GENUAIR, association aclidinium/formotérol, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la BPCO.

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 de la fonction pulmonaire à long terme.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modeste mais le surcroît d'efficacité de l'ajout de l'aclidinium (anticholinergique) au formotérol (bêta-2 agoniste) n'est pas quantifiable.
- ▮ Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la BPCO.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

▮ 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 poids induit par la BPCO est majeur.

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies¹⁴.

Au vu des données des essais cliniques présentés portant essentiellement sur l'exploration de la fonction respiratoire, l'impact de DUAKLIR GENUAIR sur des critères de santé publique tels que les exacerbations, les hospitalisations et la mortalité ne peut être établi par rapport aux thérapeutiques actuellement disponibles.

Une amélioration significative et cliniquement pertinente de la qualité de vie n'a été constatée que dans une des deux études versus placebo (amélioration de -4,35 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 DUAKLIR GENUAIR par rapport aux thérapeutiques existantes.

¹⁴ 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

En conséquence, la spécialité DUAKLIR GENUAIR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DUAKLIR GENUAIR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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