



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 JUIN 2020

bromure d'aclidinium
EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium) 322 µg, poudre pour inhalation

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Le service médical rendu est désormais important, auparavant il était insuffisant.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport au tiotropium.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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 ralentir le déclin du VEMS. La vaccination antigrippale est préconisée. A ce jour, aucun médicament n'a montré d'effet sur la prévention de l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique. La réhabilitation cardio-respiratoire à l'effort entraîne une amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la participation aux activités quotidiennes, et contribue à diminuer l'incidence des exacerbations. Les symptômes (dyspnée, exacerbations) conditionnent les choix thérapeutiques médicamenteux.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO, en dehors des exacerbations, se fait par paliers en fonction du stade de sévérité et de la réponse au traitement. Les médicaments utilisés visent à :

- Prévenir et à contrôler les symptômes ;
- Réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations ;
- Améliorer la qualité de vie ;
- Améliorer la tolérance à l'exercice.

Les bronchodilatateurs de longue durée d'action bêta-2 agoniste (LABA) ou anti-muscarinique (LAMA) sont recommandés lorsqu'un traitement symptomatique continu est nécessaire, c'est-à-dire lorsqu'une dyspnée quotidienne ou des exacerbations persistent malgré une utilisation journalière répétée d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.

Une réévaluation clinique et fonctionnelle est proposée 1 à 3 mois puis tous les 3 à 12 mois selon la sévérité de la BPCO.

Si la dyspnée persiste, l'association d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action peut améliorer la fonction respiratoire (VEMS), la qualité de vie, la dyspnée et diminuer les exacerbations sans augmenter les effets indésirables.

En cas d'exacerbations fréquentes malgré un traitement optimal par bronchodilatateur, on peut proposer une association LABA + corticoïdes inhalés (CSI) en respectant les seuils de VEMS de l'AMM, ou en cas de dyspnée associée (mMRC $\geq$ 2) une association LABA + LAMA. La trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est indiquée en cas de persistance des exacerbations malgré une de ces options. La persistance de la dyspnée ou d'exacerbations malgré une trithérapie fait envisager d'autres traitements (macrolides si exacerbations, morphiniques à faible dose si dyspnée réfractaire, discussion de traitements endobronchiques en centre spécialisé).

L'oxygénothérapie continue est réservée aux patients ayant une hypoxémie diurne ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mm Hg) observée à distance d'un épisode aigu et ce malgré un traitement optimal.

Place du médicament

EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium), 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.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande du laboratoire
Indication concernée	« Eklira Genuair (bromure d'aclidinium) est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ».
SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la non-infériorité de l'aclidinium par rapport au tiotropium en termes de VEMS pré-dose, critère intermédiaire, (0,007 L (IC95% [-0,021 ; 0,035]) ; - de la démonstration d'une efficacité sur le taux annuel d'exacerbations modérées à sévères de l'aclidinium, mais uniquement par rapport au placebo (0,44 dans le groupe aclidinium et 0,57 dans le groupe placebo, RR=0,78 ; IC95% [0,68 ; 0,89]) ; - de l'absence de donnée comparative de l'impact sur la qualité de vie ; - du besoin médical partiellement couvert par l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité modeste sur la bronchodilatation ; la commission de la Transparence considère que EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au tiotropium dans le traitement symptomatique continu de la BPCO.
ISP	Il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium).
Place dans la stratégie thérapeutique	EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium), 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.
Population cible	Estimée à environ 2,6 millions de patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de EKLIRA GENUAIR (bromure d'acélinium) 322 µg, poudre pour inhalation sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM.

EKLIRA GENUAIR (AMM du 20 juillet 2012) est une spécialité à base de bromure d'acélinium, anticholinergique de longue durée d'action (LAMA), indiqué dans le traitement bronchodilatateur continu de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Celui-ci est administré à l'aide du dispositif d'inhalation GENUAIR, inhalateur de poudre multidose pré-chargé et prêt à l'emploi.

Cette spécialité a déjà été évaluée par la Commission le 17 avril 2013. La Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) par EKLIRA GENUAIR (bromure d'acélinium) 322 µg était insuffisant dans l'indication de l'AMM.

Il était notamment indiqué :

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

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

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

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

03 POSOLOGIE

« La dose recommandée est l'inhalation de 322 microgrammes d'acélinium deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une prise, la dose suivante doit être administrée dès que possible sauf si l'heure de la dose suivante est proche, auquel cas il n'est pas nécessaire d'administrer la dose oubliée.

Sujet âgé

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients insuffisants rénaux (voir la rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients insuffisants hépatiques (voir la rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation d'Eklira Genuair chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) dans l'indication de BPCO.

Mode d'administration

Voie inhalée.

Les patients doivent recevoir des instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif dans la mesure où le fonctionnement de Genuair peut être différent de celui des inhalateurs qu'ils ont utilisés précédemment. Il est important de recommander aux patients de bien lire les instructions pour l'utilisation qui sont décrites dans la notice accompagnant chaque inhalateur.

Pour les Instructions d'Utilisation, voir la section 6.6 du RCP "Précautions particulières d'élimination et manipulation »

Chaque dose délivrée (la dose délivrée à l'embout buccal) contient 375 µg de bromure d'acélinium (soit 322 µg d'acélinium) correspondant à une dose mesurée de 400 µg de bromure d'acélinium (soit 343 µg d'acélinium).

04 BESOIN MEDICAL

La BPCO est, selon la définition GOLD¹, « une maladie fréquente, qui peut être prévenue et traitée, caractérisée par la persistance de symptômes respiratoires et une gêne à l'écoulement de l'air secondaires à des anomalies des voies aériennes et/ou des alvéoles résultant d'une exposition importante à des particules ou gaz nocifs ».

La BPCO est une source majeure de handicap par la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les manifestations extra-respiratoires qu'elle entraîne. Les exacerbations de BPCO représentent la complication la plus fréquente, parfois mortelle, de la maladie. D'après GOLD, l'évaluation de la sévérité de la BPCO doit prendre en compte non seulement la sévérité de l'obstruction bronchique selon le VEMS, critère historique de classement de la BPCO par stade de sévérité² mais aussi des critères cliniques tels que l'ampleur de la dyspnée, l'impact de la BPCO sur l'état de santé général et le nombre d'exacerbations.

Le principal facteur de risque de BPCO est le tabac. Il existe également d'autres facteurs de risque liés à l'environnement, comme l'exposition aux biocombustibles ou à la pollution de l'air et une prédisposition individuelle à la BPCO (anomalie génétique, trouble ou insuffisance du développement respiratoire in utero ou pendant l'enfance, vieillissement accéléré).

L'arrêt du tabac est la seule mesure susceptible de ralentir le déclin du VEMS. La vaccination antigrippale est préconisée. A ce jour, aucun médicament n'a montré d'effet sur la prévention de l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique. La réhabilitation cardio-respiratoire à l'effort entraîne une amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la participation aux activités quotidiennes, et contribue à diminuer l'incidence des exacerbations. Les symptômes (dyspnée, exacerbations) conditionnent les choix thérapeutiques médicamenteux.

¹ Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - 2019 report [en ligne]. : Global initiative for chronic obstructive lung disease 2019. Disponible sur : <http://goldcopd.org>

² Stade I léger : VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite ; Stade II modéré : 50 % ≤ VEMS < 80 % valeur prédite ; Stade III sévère : 30 % ≤ VEMS < 50 % valeur prédite ; Stade IV très sévère : VEMS < 30 % valeur prédite

La BPCO est une cause importante de morbidité chronique et de mortalité dans le monde entier. En France, d'après une estimation de Santé Publique France, environ 18 000 décès ont été liés à la BPCO en 2014³.

La prise en charge de la BPCO repose sur :

- la réduction des facteurs de risque et en particulier l'éviction du tabac qui est la seule mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'insuffisance respiratoire, de même l'éviction des substances inhalées nocives, domestiques ou professionnelles, doit être réalisée ;
- l'évaluation et la surveillance de la maladie ;
- la prise en charge non pharmacologique par les différentes modalités de la réhabilitation respiratoire (activité physique) ;
- la prise en charge pharmacologique de la BPCO stable et des exacerbations.

D'après les recommandations GOLD et de la SPLF^{4,5}, le traitement pharmacologique de la BPCO se fait par paliers, en fonction de la sévérité, des symptômes prédominants de BPCO (dyspnée, exacerbations) et de la réponse au traitement.

Les bronchodilatateurs inhalés bêta-2 agonistes de longue durée d'action (LABA) et anticholinergiques de longue durée d'action (LAMA) sont le principal traitement symptomatique de la BPCO chez les patients ayant une dyspnée quotidienne et/ou des exacerbations.

En cas de symptômes persistants malgré un traitement de fond bien conduit par un bronchodilatateur en monothérapie et après avoir éliminé une autre cause d'efficacité thérapeutique insuffisante, une bithérapie de deux bronchodilatateurs (LABA + LAMA) ou d'un LABA et d'un corticostéroïde inhalé (CSI) peut être proposée (cette dernière association est proposée en cas d'exacerbations fréquentes et avec une éventuelle modulation en fonction du taux des éosinophiles sanguins). Une triple thérapie associant un LABA, un LAMA et un CSI ne doit s'envisager qu'en cas d'échec de la bithérapie.

Compte tenu de l'efficacité symptomatique modeste des bronchodilatateurs et des corticoïdes inhalés actuellement disponibles, et du poids de santé publique que représente la BPCO par sa fréquence, le handicap et la mortalité qui lui sont associés, le besoin médical dans le traitement de la BPCO est partiellement couvert par les alternatives médicamenteuses disponibles. Il persiste un besoin à disposer de traitements plus efficaces et mieux tolérés.

³ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-insuffisance-respiratoire-chronique/Surveillance-epidemiologique-de-la-broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-de-l-insuffisance-respiratoire-chronique-en-France>

⁴ Zysman, M. et al. Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française. Rev. Mal. Respir 2016;33:911–936.

⁵ Zysman M et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de la bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Proposition de la Société de pneumologie de langue française. Rev. Mal. Respir 2016; 33:831-940.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs de EKLIRA (aclidinium) sont les LAMA et les LABA.

DCI	Nom Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	SMR (date de l'avis)	ASMR : libellé (Date de l'avis)	Prise en charge Oui / Non
Bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action sous forme inhalée (LAMA)						
Glycopyrronium	SEEBRI BREEZHALER 44 µg Novartis Pharma SAS	Oui	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (24/07/2013)	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.	Oui
Tiotropium	SPIRIVA HANDIHALER 18 µg Boehringer Ingelheim France	Oui	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (RI : 03/02/2016)	SPIRIVA partage l'amélioration du service médical rendu de niveau IV des bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action dans la prise en charge habituelle des patients atteints de BPCO. (02/11/2005)	Oui
	SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose Boehringer Ingelheim France			Important (RI : 03/02/2016)	SPIRIVA RESPIMAT 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule.	Oui
	SRIVASSO 18 µg Boehringer Ingelheim France			Important (27/09/2017)	Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule.	Oui
Umeclidinium	INCRUSE 55 µg GlaxoSmithKline	Oui	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (20/01/2016)	INCRUSE 55 µg, poudre pour inhalation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu de la BPCO.	Oui

DCI	Nom Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	SMR (date de l'avis)	ASMR : libellé (Date de l'avis)	Prise en charge Oui / Non
	ROLUFTA 55 µg GlaxoSmithKline			Important (07/06/2017)	Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu de la BPCO, au même titre que la spécialité INCRUSE 55 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose.	Oui
Bronchodilatateur bêta-2 agonistes de longue durée d'action sous forme inhalée (LABA)						
Formotérol + génériques	ASMELOL NOVOLIZER 12 µg Mylan Medical SAS	Non	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 (RI : 08/02/2017)	ASMELOL NOVOLIZER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive et nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action. (27/05/2009)	Oui
	FORMOAIR 12 µg Chiesi SA	Non	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive	Important (RI : 09/11/2016)	FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication. (06/02/2008)	Oui
	FORADIL 12 µg Novartis Pharma SAS	Non	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (RI : 09/11/2016)	Sans objet	Oui
Indacatérol	HIROBRIZ BREEZHALER 150 µg, 300 µg Novartis Pharma SAS	Non	Traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (15/12/2010)	Les spécialités HIROBRIZ/OSLIF/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
	ONBREZ BREEZHALER 150 µg, 300 µg Novartis Pharma SAS	Non		Important (15/12/2010)		Oui

DCI	Nom Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	SMR (date de l'avis)	ASMR : libellé (Date de l'avis)	Prise en charge Oui / Non
	OSLIF BREEZHALER 150 µg, 300 µg Novartis Pharma SAS	Non		Important (15/12/2010)		Oui
Olodatérol	STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg/dose Boehringer Ingelheim France	Non	Traitement bronchodilatateur continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	Modéré (18/03/2015)	STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg/dose (2 bouffées par jour en une seule prise) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres traitements bronchodilatateurs de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu des patients atteints de BPCO. (18/03/2015)	Oui
Salmétérol	SEREVENT 25 µg GlaxoSmithKline	Non	Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive	Important (07/10/2015)	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 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.	Oui
	SEREVENT DISKUS 50 µg GlaxoSmithKline	Non				Oui

*Classe pharmaco-thérapeutique ; RI : Renouvellement d'Inscription

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium) sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Idem	Oui	Identique à l'AMM
Allemagne	Oui	Idem	Oui	Identique à l'AMM
Pays-Bas	Oui	Idem	Oui	Identique à l'AMM
Belgique	Oui	Idem	Oui	Identique à l'AMM
Espagne	Oui	Idem	Oui	Identique à l'AMM
Italie	Oui	Idem	Oui	Identique à l'AMM
Etats-Unis	Oui	Idem	Oui	Traitement de fond continu du bronchospasme associé à une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), incluant la bronchite chronique et l'emphysème

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	17 avril 2013 Inscription
Indication	EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium) est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).
SMR (libellé)	Insuffisant
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'absence d'étude clinique à long terme comparant le bromure d'aclidinium à un autre bronchodilatateur de longue durée d'action indiqué en traitement symptomatique continu de la BPCO, en particulier le bromure de tiotropium, son comparateur le plus proche, la place du bromure d'aclidinium dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie.
ASMR (libellé)	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les conclusions de l'avis de la Commission du 17 avril 2013 concernant les données d'efficacité et de tolérance sont rappelées ci-dessous.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, le laboratoire a fourni les résultats de 4 études d'efficacité et de tolérance :

- une étude (AMPLIFY) de phase III d'efficacité et de tolérance de 24 semaines, versus tiotropium évaluant le VEMS matinal pré-dose ;
- une étude (LAS40) de phase IIIb versus placebo, évaluant les effets de 3 semaines de traitement de l'aclidinium sur l'endurance à l'exercice ;
- une étude (LAS46) de phase IV versus placebo, évaluant l'efficacité de 8 semaines de traitement de l'aclidinium sur les symptômes respiratoires ;
- une étude (ASCENT) de phase IV évaluant la tolérance cardio-vasculaire à long terme (jusqu'à 36 mois) et l'efficacité de l'aclidinium versus placebo.

08.1 Rappel des conclusions de l'avis du 17 avril 2013

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

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

- la variation du VEMS matinal pré-dose par rapport à sa valeur initiale : +0,055 L versus - 0,073 L, soit une différence de +128 mL statistiquement significative (IC95% = [85 ; 170] ; p < 0,0001) et cliniquement pertinente (>100 mL)
- les critères de jugement secondaires :
 - VEMS post-dose : différence de 209 mL (IC95% = [163 ; 256] ; p = 0,0006) cliniquement pertinente (> 100 mL)
 - Score focal TDI : différence de 1,00 point (IC95% = [0,43 ; 1,57]) atteignant le seuil de pertinence clinique (1 point)
 - Variation du score SGRQ : différence de -4,63 points (IC95% = [-6,84 ; -2,42] ; p < 0,0001) atteignant le seuil de pertinence clinique (4 points).

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

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

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

Les effets indésirables de type anticholinergiques ont été peu fréquents dans les études cliniques, toutefois, il est recommandé d'utiliser le bromure d'aclidinium avec prudence chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents, un angor instable, une arythmie diagnostiquée dans les 3 mois précédents ou une hospitalisation au cours des 12 derniers mois en

raison d'une insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle III ou IV selon la « New York Heart Association » et chez les patients ayant une hypertrophie prostatique symptomatique ou un rétrécissement du col vésical ou un glaucome à angle fermé.

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

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

La Commission note cependant qu'aucune donnée pertinente et méthodologiquement recevable n'est disponible comparativement aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action or ils sont disponibles sur le marché dans le traitement de la BPCO depuis de nombreuses années, en particulier le bromure de tiotropium, son comparateur le plus proche (AMM en 2006). Par ailleurs, l'efficacité du bromure d'acélinium sur les exacerbations et les hospitalisations pour exacerbation n'a pas été étudiée en tant que critère de jugement principal ou secondaire (critères à visée exploratoire). Il n'est donc pas possible d'apprécier les performances de ce nouveau bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action par rapport à l'arsenal thérapeutique existant. »

08.2 Efficacité

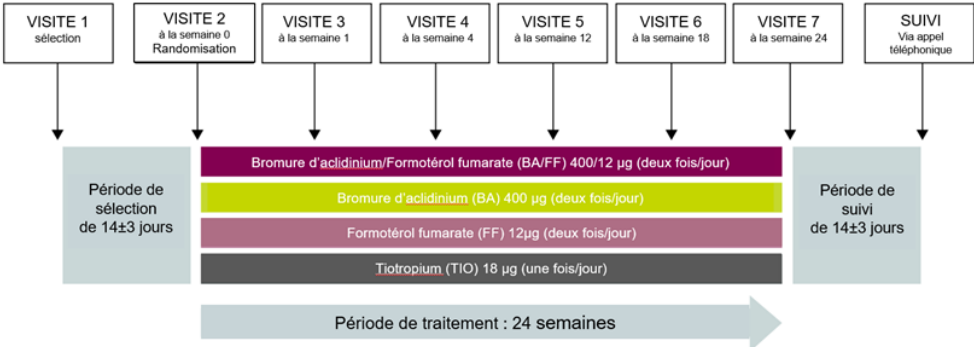
8.2.1 Etude AMPLIFY⁶ versus tiotropium

Cette étude avait pour double objectif d'évaluer d'une part la non-infériorité de l'acélinium (EKLIRA GENUAIR) par rapport au tiotropium, et d'autre part la supériorité de l'efficacité de l'association fixe acélinium/formotérol (DUAKLIR GENUAIR) comparativement à chacun des deux principes actifs. Seuls les résultats relatifs à la monothérapie par acélinium sont présentés ci-dessous. Les résultats concernant la bithérapie sont présentés dans l'avis DUAKLIR GENUAIR.

8.2.1.1 Méthodologie de l'étude AMPLIFY

Référence	Amplify
Clinicaltrials.gov	NCT02796677
Objectif principal de l'étude	- Évaluer la non-infériorité de l'acélinium 400 µg deux fois par jour comparativement au tiotropium 18 µg une fois par jour - Évaluer la supériorité de l'association acélinium/formotérol 400/12 µg par rapport à chacun des composants (évalué dans l'avis DUAKLIR GENUAIR)
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique de 24 semaines, en double-aveugle, randomisée, versus comparateur actif en groupe parallèles. Etude de non-infériorité pour la comparaison acélinium par rapport au tiotropium et étude de supériorité pour les comparaisons de l'association fixe acélinium/formotérol par rapport à l'acélinium et par rapport au formotérol.
Date et lieux de l'étude	Début du recrutement (1^{ère} patient inclus) : 5 juillet 2016 Dernière visite du dernier patient : 8 juin 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 4 août 2017. L'étude a eu lieu dans 169 centres répartis dans 11 pays (nombre de centres correspondant) : Etats-Unis (89), Allemagne (20), Pologne (12), Hongrie (10), Bulgarie (10), Ukraine (9), Royaume-Uni (UK) (7), République Tchèque (5), Espagne (3), Israël (3), et Russie (1).
Principaux critères d'inclusion	- Patient avec un diagnostic de BPCO modérée à très sévère - Age ≥ 40 ans - Antécédents de tabagisme ≥ 10 paquets-années

⁶ Sethi, S. et al. AMPLIFY: a randomized, phase III study evaluating the efficacy and safety of acélinium/formoterol vs monocomponents and tiotropium in patients with moderate-to-very severe symptomatic COPD. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2019;14;667-682.

	- Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) post-bronchodilatateur (BD) < 80% de la valeur prédite - VEMS/ Capacité Vitale Forcée (CVF) post-BD < 70% - Score COPD Assessment Test (CAT) ≥10 (à l'inclusion et à la randomisation). Ce score évalue par questionnaire l'état de santé du patient de 0 (très bien) à 40 (très mauvais).
Principaux critères de non-inclusion	- Patients avec un asthme prédominant - Toute infection des voies respiratoires (y compris les voies respiratoires supérieures) ou exacerbation de BPCO (y compris l'exacerbation légère de la BPCO) dans les 6 semaines précédant la sélection ou pendant la période de pré-inclusion - Patients hospitalisés pour une exacerbation de BPCO (une visite aux urgences pendant plus de 24 heures était considérée comme une hospitalisation) dans les 3 mois précédant l'inclusion
Schéma de l'étude	Après une phase de pré-sélection de 14±3 jours (permettant d'évaluer la stabilité de la BPCO), les patients étaient randomisés pour être traités dans l'un des 4 groupes de traitement de l'étude. Après la randomisation (semaine 0), les patients étaient revus aux semaines 1, 4, 12, 18 et 24. Les patients étaient suivis 14±3 jours après l'arrêt du traitement.  Figure 1 : Schéma de l'étude AMPLIFY
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés suivant le ratio 2 : 3 : 2 : 3 dans l'un des 4 groupes de traitements respectifs suivants : - aclidinium/formotérol 400/12 µg par voie inhalée, deux fois par jour - aclidinium 400 µg par voie inhalée, deux fois par jour - formotérol 12 µg par voie inhalée, deux fois par jour - tiotropium 18 µg par voie inhalée, une fois par jour La durée de traitement était de 24 semaines. <u>Traitements concomitants</u> : les patients pouvaient être traités, à la demande par salbutamol inhalé ou bromure d'ipratropium inhalé.
Critères de jugement principaux	Deux critères de jugements principaux indépendants étaient prévus au protocole : a. Supériorité de l'aclidinium / formotérol 400/12 µg par rapport : - à l'aclidinium 400 µg sur la variation par rapport à l'inclusion du VEMS post-dose à la semaine 24 (analyse ITT) ET - au formotérol 12 µg sur la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose à la semaine 24 (analyse ITT) Ce critère est présenté dans l'avis DUAKLIR GENUAIR. b. Non-infériorité de l'aclidinium 400 µg par rapport au tiotropium 18 µg sur la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose à la semaine 24 (analyse PP). Les deux critères (a et b), étant indépendants ; il n'était pas nécessaire que le critère a. soit significatif pour que le critère b. soit testé (et vice-versa).
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont étudié uniquement la bithérapie. Ils sont présentés dans l'avis DUAKLIR GENUAIR (aclidinium / formotérol)
Taille de l'échantillon	La randomisation de 1 500 patients dans les quatre groupes de traitements aclidinium/formotérol, aclidinium, formotérol, tiotropium a suivi un ratio de

	randomisation 2 : 3 : 2 : 3, correspondant à 300, 450, 300 et 450 patients par groupe, respectivement. Cette taille d'échantillon permet de démontrer la non-infériorité de l'acéclidinium par rapport au tiotropium pour avoir une puissance de 90% sur la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose à la semaine 24, avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% supérieure à -50 ml et un risque alpha bilatéral de 0,05. L'hypothèse était que la différence attendue était de 0 ml avec un écart-type de 230 ml
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse principale a été réalisée sur la population per-protocole, incluant les données de spirométrie de toutes les visites programmées pendant la période de traitement de 24 semaines, ou jusqu'à la visite de fin de traitement pour les patients qui ont interrompu prématurément leur traitement. La comparaison entre l'acéclidinium et le tiotropium a été évaluée sur la variation du VEMS pré-dose entre l'état initial et la 24^e semaine grâce aux moyennes d'un modèle mixte de mesures répétées. Le modèle a été ajusté sur le VEMS pré et post-BD de la première visite, l'âge et le VEMS à l'inclusion comme co-variables, et le groupe de traitement, le sexe, le statut tabagique, les visites et l'interaction du groupe de traitement par visite comme facteurs d'effets fixes, et le pays comme effet aléatoire. L'ensemble des critères secondaires hiérarchisés ne concernent que l'association fixe acéclidinium/formotérol et non la monothérapie avec l'acéclidinium, ceux-ci sont présentés dans l'avis DUAKLIR GENUAIR.

8.2.1.2 Résultats de l'étude AMPLIFY

► Effectifs

A la visite de sélection, 957 patients ont été randomisés dans les deux groupes de traitement acéclidinium et tiotropium. Dans le groupe acéclidinium, parmi les 478 patients randomisés, 405 ont terminé l'étude. Dans le groupe tiotropium, parmi les 479 patients randomisés, 405 patients ont terminé l'étude (Figure 2).

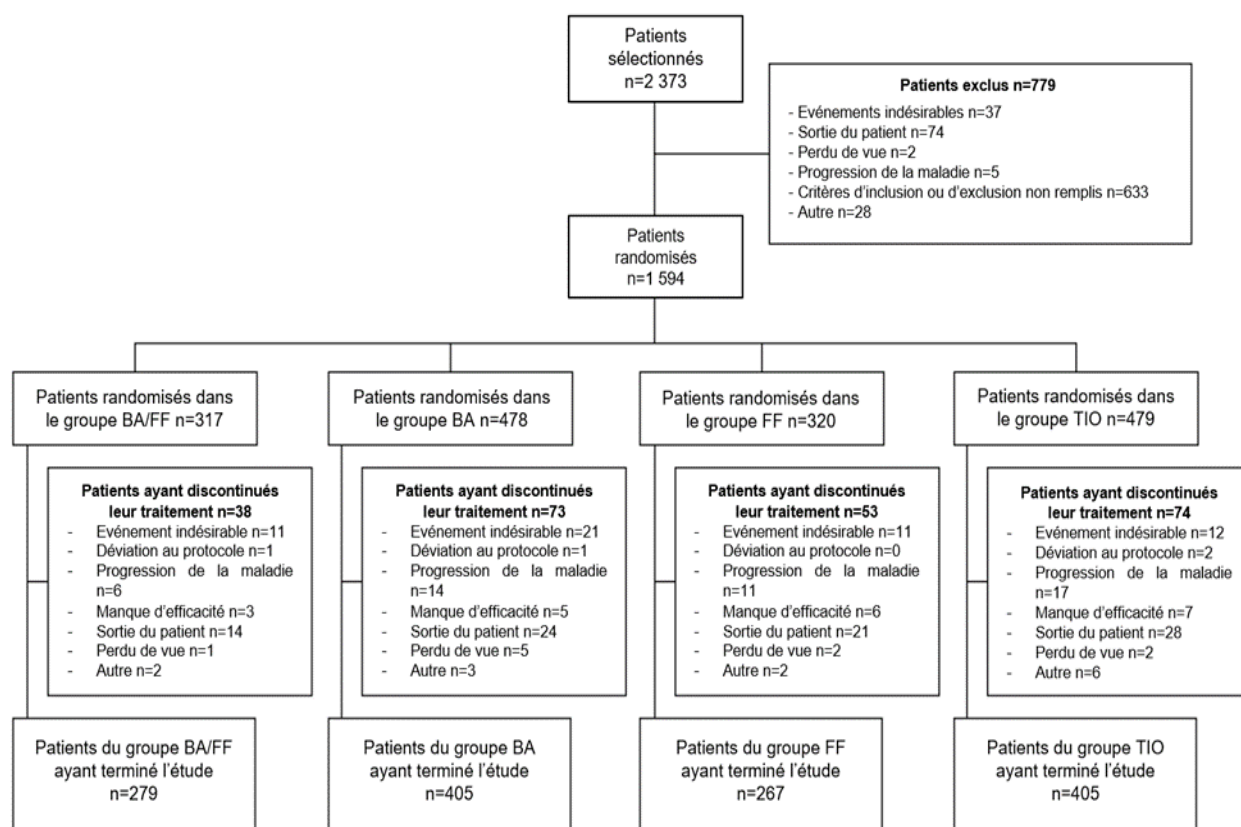


Figure 2 : Distribution des patients de l'étude AMPLIFY

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient majoritairement des hommes (60,8%) et étaient en moyenne âgés d'environ 64 ans. (Tableau 1)

Les caractéristiques cliniques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement avec une majorité de patients ayant une obstruction bronchique considérée comme modérée ou sévère (48,6% et 40,2% respectivement dans le groupe aclidinium et 54,3% et 38,3% respectivement dans le groupe tiotropium).

A l'inclusion, le VEMS post-bronchodilatateur moyen était de 49,6% de la valeur normale prédite dans le groupe aclidinium et de 51,2% dans le groupe tiotropium. Le rapport moyen VEMS/CVF était de 49,4% (groupe aclidinium) et de 49,8% (groupe tiotropium). Environ 30% des patients avaient eu au moins une exacerbation de BPCO dans l'année précédant l'inclusion.

Au total, 94,2% des patients utilisaient des médicaments en lien avec la BPCO avant l'entrée dans l'étude, de façon similaire entre les groupes. Les traitements les plus utilisés (>20% des patients) étaient les β 2-agonistes de courte durée d'action (SABA, 85,2% des patients) et les anticholinergiques de courte durée d'action (SAMA, 32,0% des patients).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude AMPLIFY

Caractéristiques des patients	BA/FF (N = 314)	BA (N = 475)	FF (N = 319)	TIO (N = 475)	Total (N = 1 583)
Age, ans, moyenne (ET)	64,4 (8,5)	64,4 (8,1)	64,7 (8,3)	64,0 (8,6)	64,3 (8,4)
Hommes, n (%)	193 (61,5)	304 (64,0)	190 (59,6)	276 (58,1)	963 (60,8)
Fumeurs, n (%)	164 (52,2)	248 (52,2)	163 (51,1)	250 (52,6)	825 (52,1)
Nombre moyen de paquets-années, moyenne (ET)	46,2 (23,5)	45,4 (23,1)	45,2 (24,9)	46,4 (23,4)	45,8 (23,6)
Utilisation concomitante de corticostéroïdes inhalés, n (%)	104 (33,1)	154 (32,4)	109 (34,2)	142 (29,9)	509 (32,2)
Sévérité de la BPCO, n (%)					
Modérée	165 (52,5)	231 (48,6)	148 (46,4)	258 (54,3)	802 (50,7)
Sévère	123 (39,2)	191 (40,2)	137 (42,9)	182 (38,3)	633 (40,0)
Très sévère	26 (8,3)	53 (11,2)	34 (10,7)	35 (7,4)	148 (9,3)
VEMS post-bronchodilatateur, % de la valeur prédite, moyenne (ET)	50,9 (15,1)	49,6 (14,8)	49,6 (14,7)	51,2 (13,9)	50,3 (14,6)
VEMS pré-bronchodilatateur en litres, moyenne (ET)	1,304 (0,519)	1,284 (0,506)	1,266 (0,514)	1,315 (0,503)	1,293 (0,509)
CVF en litres, moyenne (ET)	2,672 (0,824)	2,670 (0,878)	2,629 (0,887)	2,692 (0,796)	2,669 (0,845)
Nb d'exacerbations dans les 12 derniers mois, moyenne (ET)	0,4 (0,6)	0,4 (0,7)	0,4 (0,6)	0,3 (0,6)	0,4 (0,7)

BA : bromure d'aclidinium, FF : fumarate de formotérol, TIO : tiotropium

CVF : capacité vitale forcée, ET : écart type

► Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal

Cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 2 traitements sur la variation du VEMS pré-dose entre la valeur initiale et à la semaine 24 : 0,007 L (IC_{95%} [-0,021 ; 0,035], NS) (Tableau 2). Cette différence est dans les limites du seuil fixé de non-infériorité (borne inférieure de IC_{95%} inférieure fixée à -0,050 L).

Tableau 2 : Variation par rapport à la valeur initiale, du VEMS pré dose à la semaine 24 – aclidinium versus tiotropium - Population Per Protocole

Variables	Aclidinium	Tiotropium
VEMS initial		
N	423	419
Moyenne (ET)	1,285 (0,507)	1,325 (0,496)
Variation à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale		
N	369	369
LS moyenne, (SD)	0,064 (0,013)	0,057 (0,013)
Aclidinium versus Tiotropium à la semaine 24		
LS différence moyenne, [IC _{95%}]	0,007 [- 0,021; 0,035]	
p (pour la non-infériorité)	NS	

ET = écart-type, LS (Least Square) = moyenne des moindres carrés

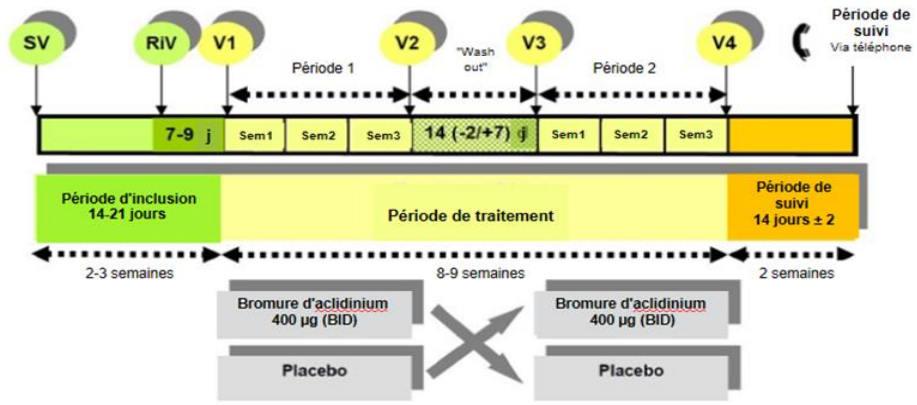
Cette étude a démontré la non-infériorité de l'aclidinium par rapport au tiotropium sur le VEMS pré-dose entre la valeur initiale et la semaine 24.

8.2.2 Etude LAS40⁷ versus placebo

8.2.2.1 Méthodologie de l'étude LAS40

Référence	LAS40
Clinicaltrials.gov	NCT01471171
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'effet de l'aclidinium 400 µg deux fois par jour sur l'endurance à l'exercice comparativement au placebo chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère
Type de l'étude	Étude de phase IIIb de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en cross-over, versus placebo
Date et lieux de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 10 novembre 2011 Cette étude a été conduite dans 3 pays : Allemagne (10 centres), Espagne (5 centres) et Royaume-Uni (1 centre).
Principaux critères d'inclusion	- Patient avec un diagnostic de BPCO modérée à sévère - Age ≥ 40 ans - Antécédents de tabagisme ≥ 10 paquets-années - VEMS post-BD ≥ 30% et < 80% de la valeur prédite - VEMS/ CVF ≤ 70% - Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) ≥ 120% de la valeur prédite
Principaux critères de non-inclusion	- Historique ou diagnostic d'asthme - Toute infection des voies respiratoires (y compris des voies respiratoires supérieures) ou exacerbation de BPCO dans les 6 semaines précédant la visite de sélection - Patients hospitalisés pour une exacerbation aiguë de BPCO dans les 3 mois précédant la visite de sélection - Affections respiratoires cliniquement significatives autres que BPCO - Patients qui, lors des séances d'entraînement à l'entrée dans l'étude, avait un temps d'endurance < 2 minutes ou > 20 minutes.
Schéma de l'étude	L'étude a comporté : - Une visite de sélection pour évaluer l'éligibilité du patient à l'étude (14 à 21 jours avant la visite 1) ; - Une visite pour familiariser le patient avec la procédure (7 à 9 jours avant la visite 1) ; - Une période de traitement de 8-9 semaines qui se décomposait en 3 phases, chaque groupe de patient recevant le placebo et l'aclidinium :

⁷ Beeh, K. M. et al. Aclidinium improves exercise endurance, dyspnea, lung hyperinflation, and physical activity in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. BMC Pulm. Med. 2014; 14:209.

	• Période 1 : randomisation des patients entre les deux groupes de traitement lors de la visite 1, puis 3 semaines de traitement et visite 2 pour conclure cette période ; • Période de wash-out ; • Période 2 : traitement instauré à la visite 3, puis 3 semaines de traitement et visite 4 pour conclure cette période.  Figure 3 : schéma de l'étude LAS40
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir : - aclidinium 400 µg 2 fois/jour puis placebo 2 fois/jour ; - placebo 2 fois/jour puis aclidinium 400 µg 2 fois/jour. <u>Traitements concomitants :</u> - Traitement de secours par salbutamol - Si dose stable depuis au moins 4 semaines avant la sélection : • Théophylline à libération prolongée par voie orale • Corticoides inhalés • Corticoides par voie orale ou parentérale utilisés à des doses stables maximales de 10 mg de prednisone par jour ou équivalent, ou 20 mg tous les deux jours. • Oxygénothérapie, si < 15h/jour
Critère de jugement principal	Variation du temps d'endurance à l'exercice mesuré à un travail constant de 75% du Wmax (capacité d'effort maximale déterminée au cours d'une épreuve d'effort) sur bicyclette ergométrique à la fin de la période de traitement de 3 semaines. Analyse en ITT (ensemble des patients randomisés pour lesquels au moins une dose de traitement a été reçue et disposant d'au moins une mesure du critère de jugement principal pendant l'une des deux périodes de traitement)
Parmi les critères de jugement secondaires	Les deux critères de jugement secondaires suivants ont été hiérarchisés : - Variation par rapport à l'inclusion de la capacité inspiratoire en pré-dose après 3 semaines de traitement ; - Variation par rapport à l'inclusion de l'intensité de la dyspnée évaluée par l'échelle Borg CR10 après 3 semaines de traitement. L'échelle de Borg est cotée de 0 (pas de dyspnée) à 10 (dyspnée maximale). Quatre autres critères secondaires n'ont pas fait partie de l'analyse hiérarchisée.
Taille de l'échantillon	Sur la base de données de la littérature et des précédentes études du laboratoire, un écart-type de 340 secondes chez un même patient pour la mesure du critère principal a été retenue. Avec l'estimation de cette variabilité, un total de 84 patients avec des données complètes confère une puissance de 89% pour déterminer une différence statistiquement significative de 120 secondes sur la variation par rapport à l'inclusion du temps d'endurance à l'exercice entre les deux groupes de traitement et avec un risque alpha de 0,05. Ainsi, un total de 170 patients à la sélection et de 110 patients à la randomisation était requis considérant les échecs d'inclusion estimés à 35% et le taux de sortie d'étude estimé à 20%.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse ANCOVA sur le critère de jugement principal (variation par rapport à la valeur initiale du VEMS pré-dose).

Analyse sur les critères de jugements secondaires en cas de significativité du critère de jugement principal sur les deux traitements. Ajustement pour la multiplicité des tests par méthode séquentielle pour l'analyse de multiples traitements de comparaisons.

8.2.2.2 Résultats de l'étude LAS40

► Effectifs

Au total, 112 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement (figure 4).

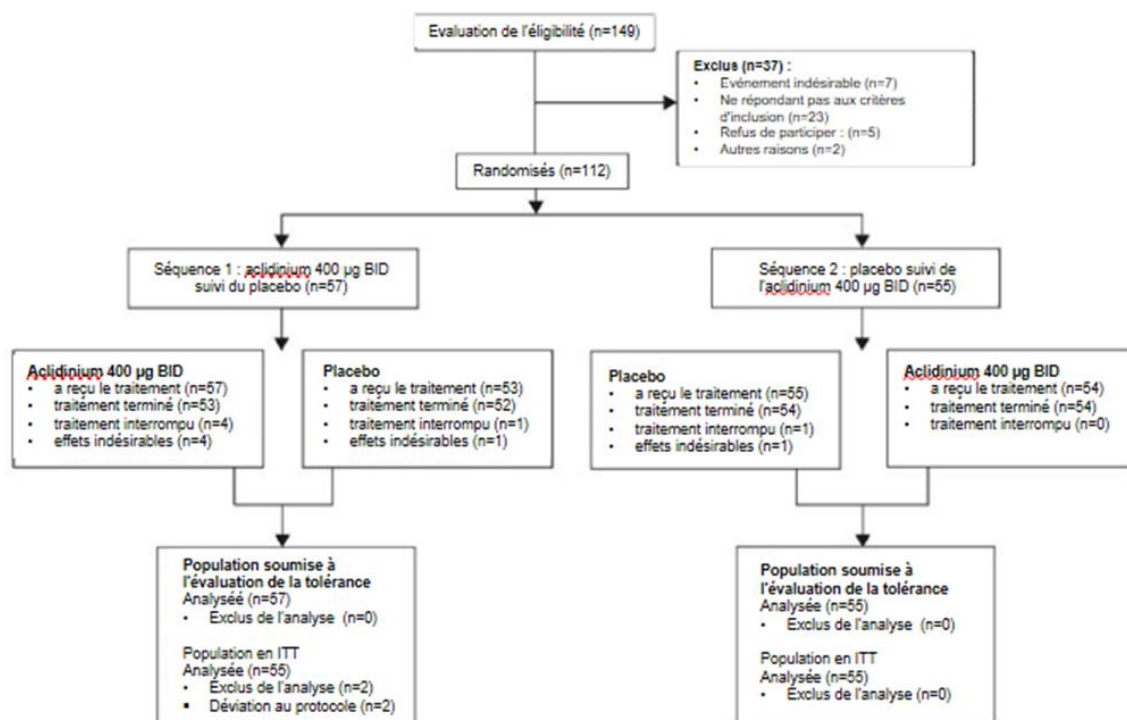


Figure 4 : Distribution des patients de l'étude LAS40

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients (67,9%) étaient des hommes, d'âge moyen 60,3 ans. Le tabagisme moyen était de 48,0 paquets/année et 66,1% des patients étaient fumeurs actifs. (Tableau 3)

Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 56,7% et près des trois quarts des patients (71,4%) avaient une obstruction bronchique modérée, les autres patients (28,6%) avaient une obstruction sévère. La BPCO était diagnostiquée depuis en moyenne 8,8 ans.

A l'inclusion, le Wmax moyen était de 92,1 W et le temps d'endurance moyen à l'exercice était similaire entre les groupes : 479,6 secondes (environ 8 minutes) pour les patients du groupe aclidinium et 496,5 secondes (8 minutes 16 secondes) pour les patients du groupe placebo.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude LAS40 (ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement)

Caractéristiques	Total (N = 112)
Age (ans), moyenne (ET)	60,3 (8,1)
Sexe : hommes, n (%)	76 (67,9)
IMC (kg/m ²), moyenne (ET)	25,8 (4,0)
Fumeurs, n (%)	74(66,1)
Nombre moyen de paquets-années, moyenne (ET)	48,0(25,0)
Sévérité de la BPCO, n (%)	
- Modérée	80 (71,4)
- Sévère	32 (28,6)
VEMS post-bronchodilatateur (L) à la visite de sélection	
Moyenne (ET)	1,7 (0,5)
% de la valeur prédite, moyenne (ET)	56,7 (11,6)

► Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal

Après 3 semaines de traitement, il a été observé une amélioration statistiquement significative du temps d'endurance moyen à l'exercice en faveur de l'aclidinium avec une différence moyenne entre l'aclidinium et le placebo de 58,5 secondes (IC95% [9,0 ; 108,0] ; p=0,0210) (Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats sur le critère de jugement principal de l'étude LAS40 (population ITT)

Temps d'endurance	Placebo N=108	Aclidinium N=109
Valeur initiale, secondes		
N	107	109
Moyenne (ET)	496,5 (256,9)	479,6 (216,8)
Variation à la semaine 3		
N	107	109
LS, (ET)	9,8 (19,0)	68,3 (18,8)
Aclidinium versus placebo à la semaine 3		
LS différence, [IC _{95%}]	58,5 [9,0 ; 108,0]	
p	0,021	

ET = écart type, LS (Least Square) = moyenne des moindres carrés

► Résultats d'efficacité sur les critères secondaires hiérarchisés

Les résultats sur les 2 critères de jugement secondaires hiérarchisés sont les suivants :

1. Variation par rapport à l'inclusion de la capacité inspiratoire en pré-dose après 3 semaines de traitement.

Après 3 semaines de traitement, il a été observé dans la population ITT une amélioration statistiquement significative de la variation par rapport à l'inclusion de la capacité inspiratoire en pré-dose en faveur de l'aclidinium avec une différence entre l'aclidinium et le placebo de 0,078 litres (p=0,0248) (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**5).

Tableau 5 : Variation par rapport à l'inclusion de la capacité inspiratoire en pré-dose après 3 semaines de traitement

Capacité inspiratoire en pré-dose (L)	Placebo N=108	Acclidinium N=109
Valeur initiale, secondes		
N	107	109
Moyenne (ET)	2,250 (0,548)	2,257 (0,531)
Variation à la semaine 3		
N	107	109
LS (ET)	0,02 (0,025)	0,098 (0,024)
Acclidinium versus placebo à la semaine 3		
LS différence, [IC _{95%}]	0,078 [0,010 ; 0,0145]	
p	0,0248	

ET = écart type, LS (Least Square) = moyenne des moindres carrés

2. Variation par rapport à l'inclusion de l'intensité de la dyspnée évaluée par l'échelle Borg CR10 après 3 semaines de traitement

Après 3 semaines de traitement, il a été observé dans la population ITT une amélioration statistiquement significative de la diminution par rapport à l'inclusion de l'intensité de la dyspnée en faveur de l'acclidinium avec une différence entre l'acclidinium et le placebo de -0,63 (p=0,0122) (Tableau 6).

Tableau 6 : Variation par rapport à l'inclusion de l'intensité de la dyspnée évaluée par l'échelle Borg CR10 après 3 semaines de traitement

Intensité de la dyspnée	Placebo N=108	Acclidinium N=109
Valeur initiale, secondes		
N	107	109
Moyenne (ET)	5,80 (2,56)	5,44 (2,53)
Variation à la semaine 3		
N	107	109
LS, (ET)	0,15 (0,20)	0,48 (0,20)
Acclidinium versus placebo à la semaine 3		
LS différence, [IC _{95%}]	-0,63 [-1,11 ; -0,14]	
p	0,0122	

ET = écart type, LS (Least Square) = moyenne des moindres carrés

8.2.3 Etude LAS46 versus placebo

8.2.3.1 Méthodologie de l'étude LAS46

Référence	LAS 46
Clinicaltrials.gov	NCT02375724
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'effet de l'acclidinium 400 µg administré deux fois par jour sur les symptômes de la BPCO, y compris la toux, comparativement au placebo chez les patients atteints de BPCO modérée
Type de l'étude	Étude de phase IV de supériorité de 8 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, versus placebo
Date et lieux de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 23 mars 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17 novembre 2015 L'étude a été conduite dans 30 centres répartis sur 5 pays : Allemagne (10), Hongrie (6), Italie (2), Espagne (9), Royaume-Uni (3).
Principaux critères d'inclusion	- Patient avec un diagnostic de BPCO modérée avec un test de réversibilité disponible dans les 6 mois précédant la visite 1 (sélection), et un VEMS ≥ 50% et <80%, VEMS/CVF <70%.

	- BPCO symptomatique avec un score CAT ≥ 10 lors de la sélection et de la randomisation (visite 1 et visite 2) - Age ≥ 40 ans, - Fumeur actuel ou ancien fumeur, avec antécédents de tabagisme ≥ 10 paquets-années - Diagnostic clinique de bronchite chronique (définie comme « présence de toux et d'expectoration pendant au moins 3 mois au cours des 2 années précédentes »).
Principaux critères de non-inclusion	- Antécédents d'asthme ou asthme actuel - Patients ayant des exacerbations modérées à sévères l'année précédant la visite 1 (sélection) ou durant la période de pré-inclusion - Patients ayant développé une infection des voies respiratoires dans les 6 semaines précédant la visite 1 (sélection) ou pendant la période de pré-inclusion - Affections respiratoires et cardiovasculaires considérées comme contribuant à la toux ou susceptibles d'interférer dans la conduite de l'étude.
Schéma de l'étude	Après une période de pré-inclusion de 7 à 14 jours, les patients ont été randomisés dans l'un des deux bras de traitement avec un ratio d'allocation 1:1 pour la randomisation. La période de traitement était de 8 semaines, avec une visite à 4 semaines de traitement et une visite à 8 semaines de traitement. Un contact téléphonique de suivi avec le patient a été effectué 14 jours après la dernière administration pour surveiller la tolérance. Le schéma illustre le déroulement de l'étude LAS46. Il est divisé en quatre phases principales : la période de screening (visite V1), la période d'inclusion (visite V2), la période de traitement (visites V3 et V4) et la période de suivi (visite V4). La période de traitement dure 8 semaines, avec des visites à 4 et 8 semaines. La période de suivi dure 2 semaines. Les périodes de screening et d'inclusion durent 1-2 semaines. Les périodes de traitement et de suivi durent 8 semaines et 2 semaines respectivement. Figure 5 : schéma de l'étude LAS46
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir : - Aclidinium 400 μg 2 fois/jour ; - placebo 2 fois/jour. <u>Traitements concomitants :</u> - Traitement de secours par salbutamol - Si dose stable depuis au moins 4 semaines avant la sélection : • Corticoïdes inhalés • Corticoïdes par voie orale ou parentérale utilisés à des doses stables maximales de 10 mg de prednisone par jour ou équivalent, ou 20 mg tous les deux jours. • Oxygénothérapie à court terme à doses stables - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et opiacés si doses stables pendant deux mois avant la visite de sélection. - β1-bloquants sélectifs et non sélectifs si doses stables pendant au moins deux semaines avant la visite de sélection.
Critère de jugement principal	Variation du score total E-RS (Exacerbations of chronic pulmonary disease Tool-Respiratory Symptoms) à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale. L'échelle E-RS est un questionnaire patient permettant d'évaluer la sévérité des symptômes respiratoires incluant la sévérité de l'essoufflement, de la toux, des expectorations et des symptômes thoraciques. Ce score varie de 0 à 40 : addition des scores de dyspnée (0 à 17), de symptômes respiratoires (0 à 12) et de toux et expectoration (0 à 11). Une amélioration

	cliniquement pertinente des symptômes de BPCO est considérée lorsque la variation du score RS-total est ≥ -2 . Analyse en ITT
Parmi les critères de jugement secondaires	Parmi les 11 critères secondaires (non hiérarchisés), les 2 critères suivants évaluent la qualité de vie et la toux : - Variation du score E-RS sur la composante toux et expectoration à 8 semaines (côté de 0 à 11) - Variation du score LCQ à 8 semaines (score de qualité de vie liée à la toux, variant de 3 à 21)
Taille de l'échantillon	112 patients dans chaque groupe de traitement (224 au total) étaient nécessaires pour l'étude en utilisant un ratio de randomisation de 1 :1. La taille totale de l'échantillon de 224 patients a été calculée pour obtenir une puissance minimum de 85% dans la détection d'une différence statistiquement significative par rapport à la valeur initiale du score E-RS de -1,60 unités entre l'acélinium et le placebo, sur la durée totale de l'étude (8 semaines) avec un écart-type de 3,80 unités, un test bilatéral et un seuil de significativité de 0,05. En tenant compte d'un taux d'abandon du traitement de 10% et d'un taux d'échec lors de la sélection de 30%, un échantillon de 360 patients sélectionnés et 250 patients (125 dans chaque groupe de traitement) randomisés étaient nécessaires.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires a été effectuée au moyen de mesures répétées avec un modèle à effets mixtes (MMRM), en prenant comme covariables la valeur initiale et l'âge et en prenant comme effet fixe le groupe de traitement, le sexe, l'interaction traitement/visite et le facteur de stratification du statut tabagique comme effet fixe. Chaque effet traitement et chaque comparaison de traitement lors des visites ont été estimés par les moyennes des moindres carrés (LS) et la différence de leur moyenne par visite, avec leurs erreurs standard, IC95%, et p correspondant à la différence entre les traitements. L'effet du traitement et les comparaisons de traitement sur toute la période de l'étude ont été estimés par les moyennes des moindres carrés et leurs différences sur le facteur traitement seul. Il n'y a pas eu d'analyse hiérarchisée sur les critères secondaires.

8.2.3.2 Résultats de l'étude LAS46

► Effectifs

Au total, 269 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement (Figure 6).

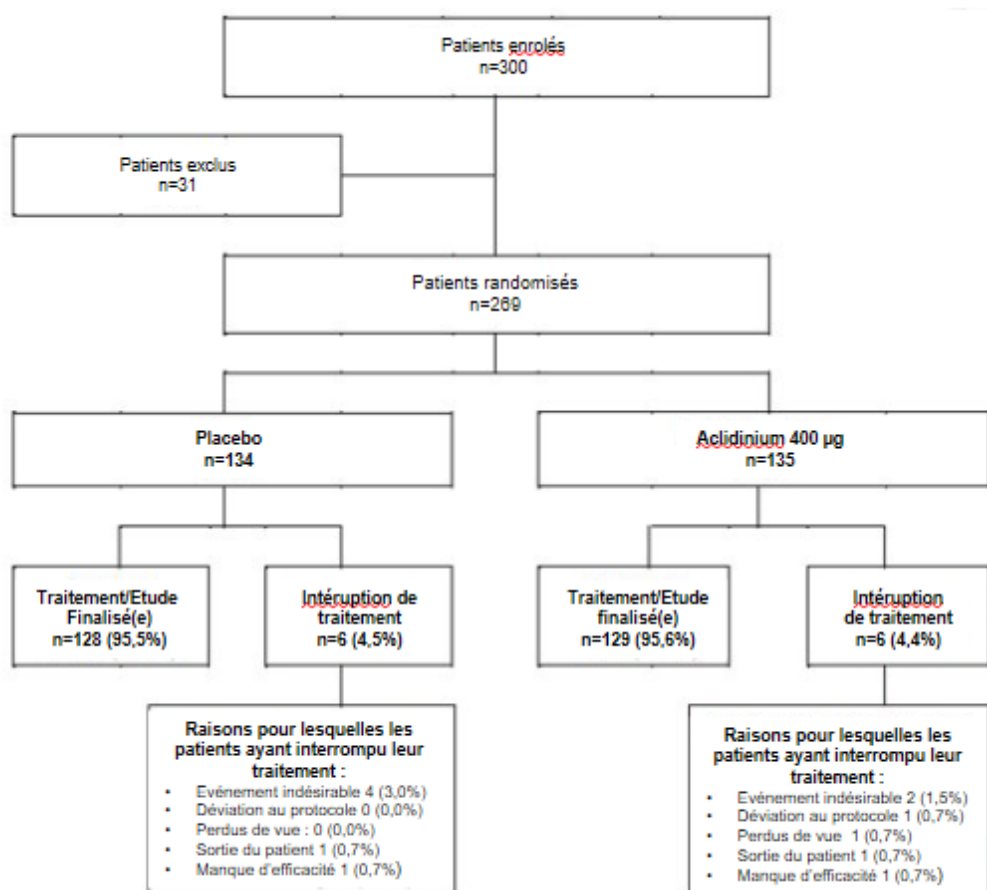


Figure 6 : Distribution des patients de l'étude LAS46

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes.

Les patients avaient une BPCO modérée et une bronchite chronique à l'entrée dans l'étude. La durée moyenne de la BPCO était de 8,2 ans. (Tableau 7)

Tableau 7 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude LAS46

Caractéristiques des patients	Placebo (N=134)	Acridinium 400 µg (N=135)	Total (N = 269)
Age moyen, ans, moyenne (ET)	62,0 (9,1)	62,0 (8,4)	62,0 (8,7)
Sexe : hommes, n (%)	84 (62,7)	78 (57,8)	162 (60,2)
Origine : Caucasienne, n (%)	133 (99,3)	134 (99,3)	267 (99,3)
Age, n (%)			
≤65 ans	81 (60,4)	89 (65,9)	170 (63,2)
≥66 to ≤75 ans	46 (34,3)	40 (29,6)	86 (32,0)
≥76 to ≤85 ans	7 (5,2)	5 (3,7)	12 (4,5)
>85 ans	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,4)
Fumeurs lors de l'étude, moyenne (ET)	86 (64,2)	87 (64,4)	173 (64,3)
Nombre moyen de paquets-année de cigarettes, moyenne (ET)	42,9 (24,5)	40,5 (20,1)	41,7 (22,4)
Durée de la BPCO, moyenne en années (ET)	8,5 (5,6)	8,0 (5,6)	8,2 (5,6)
VEMS post-bronchodilatateur, % de la valeur prédite, moyenne (ET)	63,7 (8,2)	64,7 (8,4)	64,2 (8,3)
Rapport VEMS post-bronchodilatateur/CVF en % (ET)	57,6 (8,2)	59,3 (6,7)	58,5 (7,5)
Traitement antérieurs, n (%) :			
- SABA	96 (71,6)	104 (77,0)	200 (74,3)
- LABA	11 (8,2)	9 (6,7)	20 (7,4)
- CSI/LABA+LAMA	22 (16,4)	24 (17,8)	46 (17,1)

► Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal

A l'inclusion, les scores totaux moyens E-RS étaient de 12,71 pour le groupe aclidinium et de 12,33 pour le groupe placebo.

Cette étude a démontré une amélioration des symptômes après administration de l'aclidinium sur une période de 8 semaines avec une différence statistiquement significative sur le score E-RS total en faveur du groupe aclidinium 400 µg par rapport au placebo avec une différence de -1,02 (IC95% [-1,94 ; -0,10] ; p=0,0306). (Tableau 8)

Tableau 8 : Résultats sur le critère de jugement principal de l'étude LAS46

Score total E-RS	Placebo N=133	Aclidinium N=131
LS moyenne (ET)	-0,73 (0,342)	-1,75 (0,342)
LS différence moyenne, [IC _{95%}]	-1,02 [-1,94 ; -0,10]	
p	0,0306	

ET = écart type, LS (Least Square) = moyenne des moindres carrés

► Résultats d'efficacité sur les critères secondaires

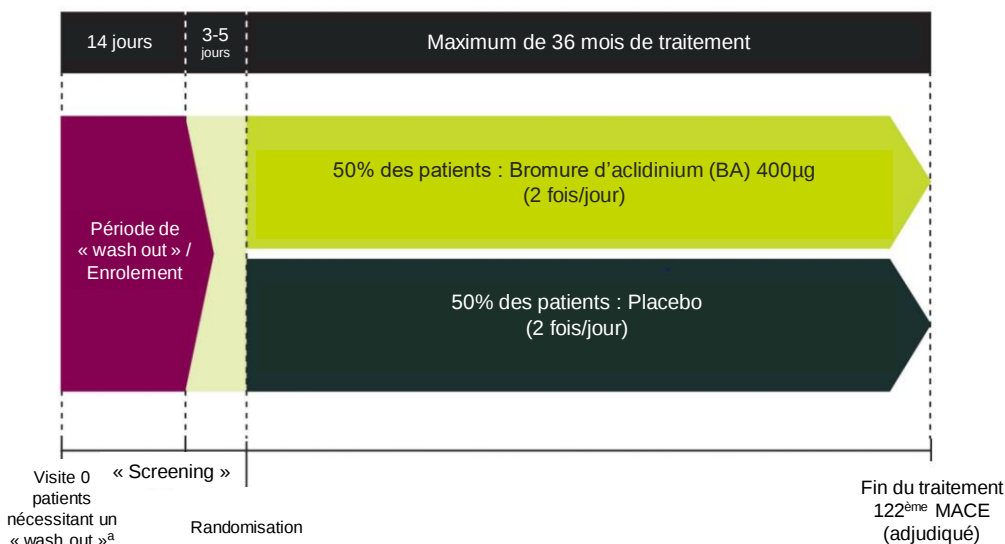
Les résultats suggèrent une différence des moyennes des moindres carrés entre les 2 groupes après 8 semaines de traitement de -0,22 (I95% [-0,46 ; 0,03]) sur la composante toux et expectoration du score E-RS et de -0,06 (I95% [-0,64 ; 0,52]) sur le score LCQ. Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole, ces résultats sont présentés uniquement à titre informatif car de nature exploratoire.

8.2.4 Étude ASCENT⁸ versus placebo

8.2.4.1 Méthodologie de l'étude ASCENT

Référence	ASCENT
Clinicaltrials.gov	NCT01966107
Objectif principal de l'étude	Evaluer chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère l'efficacité et la tolérance de l'aclidinium 400µg: - sa supériorité en termes de réduction du taux annuel d'exacerbation par rapport au placebo ; - sa non-infériorité en termes d'événements cardiovasculaires via le critère composite MACE (Major Adverse Cardiac Events - décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel) par rapport au placebo.
Méthode	Étude de phase IV randomisée, comparative, multicentrique de 36 mois maximum, réalisée en double-aveugle versus placebo
Date et lieux de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 16 octobre 2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 21 septembre 2017 Cette étude a été conduite dans 522 centres en Amérique du Nord : 35 au Canada et 487 aux États-Unis.
Principaux critères d'inclusion	- Patients avec un diagnostic de BPCO modérée à sévère avec VEMS < 80% de la valeur prédite et VEMS/CVF < 70% - Age ≥ 40 ans, - Antécédents de tabagisme ≥ 10 paquets-années - Au moins un des quatre critères suivants : ○ Maladie cérébro-vasculaire documentée (accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, sténose carotidienne) ;

⁸ Wise, R. A. *et al.* Effect of Aclidinium Bromide on Major Cardiovascular Events and Exacerbations in High-Risk Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The ASCENT-COPD Randomized Clinical Trial. JAMA 2019.321:1693–1701.

	○ Maladie coronarienne documentée (angine de poitrine, infarctus du myocarde, angioplastie / stent / pontage) ; ○ Maladie vasculaire périphérique documentée ou antécédents de claudication ; ○ Au moins 2 des facteurs de risque athérombotiques (homme ≥ 65 ans ou femme ≥ 70 ans ; diabète ; dyslipidémie ; hypertension ; tour de taille homme ≥ 40 pouces et femme ≥ 38 pouces ; preuve d'un dysfonctionnement rénal et d'une micro-albuminurie).
Principaux critères de non-inclusion	- Patients atteints d'une maladie pulmonaire comorbide comme asthme, fibrose kystique, bronchiectasie, maladie pulmonaire interstitielle ou maladie pulmonaire thromboembolique - Greffe pulmonaire ou chirurgie de réduction du volume pulmonaire planifiés - Actuellement traitée avec une combinaison LAMA et LABA/CSI - Infection respiratoire ou exacerbation au dépistage et/ou dans les 4 semaines précédant la sélection
Schéma de l'étude	L'étude débutait par une période de wash-out/initiation de deux semaines [pour les patients sous antagoniste muscarinique de longue durée d'action] suivie d'une période de traitement en double aveugle de 36 mois maximum. Des visites étaient effectuées tous les 3 mois durant les deux premières années puis 1 fois tous les 6 mois la dernière année afin de recueillir les données cliniques. Un contact téléphonique était effectué 15 jours après la prise de la dernière dose connue afin d'évaluer les événements indésirables survenus et les modifications et/ou les nouveaux médicaments concomitants pris depuis la dernière dose prise lors de la visite finale.  Figure 7 : schéma de l'étude ASCENT
Traitements étudiés	Deux groupes de traitements de patients ont été randomisés (ratio 1 :1) : - Acélinium 400 µg 2 fois/jour - Placebo 2 fois/jour <u>Traitements concomitants :</u> - $\beta 2$-agonistes de courte durée d'action autorisés en traitement de secours - Si dose stable depuis au moins 2 semaines avant la sélection $\beta 2$-agonistes de longue durée d'action - Corticoïdes inhalés : peuvent être initiés ou la dose peut être modifiée tout au long de l'étude après une exacerbation, à la discrétion de l'investigateur
Co-critères de jugement principaux	- Efficacité : taux d'exacerbations modérées à sévères par patient et par an durant la première année de traitement dans la population ITT Les exacerbations de BPCO ont été définies comme suit : Exacerbation légère : intensification des symptômes de BPCO (i.e. dyspnée, toux, volume des expectorations, purulence des expectorations) durant 2 jours consécutifs, exacerbation auto-gérée par le patient via une augmentation de l'utilisation de $\beta 2$-agonistes de courte durée d'action. Exacerbation modérée : intensification des symptômes de BPCO (i.e. dyspnée, toux, volume des expectorations, purulence des expectorations) durant 2 jours consécutifs ne

	conduisant pas à une hospitalisation mais est traité par des antibiotiques et/ou des corticostéroïde par voie systémique Exacerbation sévère : intensification des symptômes de BPCO (i.e dyspnée, toux, volume des expectorations, purulence des expectorations) durant 2 jours consécutifs et conduisant à une hospitalisation (une nuit complète ou aux urgences) ou à un décès. Le délai entre deux exacerbations devait être de 7 jours au minimum. Dans le cas contraire, une seule exacerbation était comptabilisée. - Tolérance : délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus non fatal, AVC non fatal) dans la population ITT
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires hiérarchisés dans la population ITT : - Efficacité : taux d'hospitalisation due à une exacerbation de BPCO par patient et par an et durant la première année de traitement. - Tolérance : taux de survenue du premier événement MACE ou d'un autre événement cardiovasculaire graves d'intérêt
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Critère de tolérance : Un minimum de 122 patients avec un évènement MACE était requis pour le critère principal de tolérance afin d'atteindre une puissance de 90% avec un seuil du risque alpha de 5% (test bilatéral) pour exclure un hazard ratio de 1,8 entre le groupe aclidinium et le groupe placebo. La non-infériorité est conclue entre les 2 groupes de traitement sur le critère MACE si la borne de l'intervalle de confiance à 97,5% unilatéral, est inférieure à 1,8 (borne définie par les recommandations de la FDA). Critère d'efficacité : Un échantillon de 4 000 patients après 1 an de traitement a une puissance de 89% afin de détecter une réduction du taux d'exacerbations modérées ou sévères par patient et par an au cours de la première année de traitement de 14% (RR=0,86 pour l'aclidinium par rapport au placebo) avec un seuil de significativité de 0,05. La puissance de 89% a été calculée en supposant un taux d'interruption de traitement de 30% au cours de la première année, et un taux de 0,8 exacerbation par patient et par an pour le groupe placebo.
Méthode d'analyse des résultats	La population d'analyse est définie comme tout patient randomisé dans l'étude ayant pris au moins une dose de traitement. Les patients ont été analysés en fonction du traitement randomisé. Cette étude a été terminée lorsque 115 patients ont rapporté un évènement cardiaque majeur. Le délai avant le premier événement cardiovasculaire majeur était analysé au moyen du modèle de régression des hasards proportionnels de Cox incluant la sévérité cardiovasculaire initiale, l'état tabagique et le groupe de traitement en tant que covariables. Le risque alpha était fixé à 5%. Le taux d'exacerbations modérées ou sévères par patient au cours de la première année de traitement était analysé à l'aide du modèle de régression binomiale négative. L'analyse du critère de jugement principal d'efficacité et des critères de jugement secondaires d'efficacité est basée sur les données collectées durant la première année de traitement et a été réalisée sur la population de sujets analysés sous traitement (exclusion des événements se produisant en dehors de la période de traitement ou de suivi post-traitement). Pour les patients qui ont interrompu prématurément le traitement au cours de la première année et qui ont eu des évaluations de suivi, l'analyse comprenait les événements recueillis avant l'arrêt du traitement.

8.2.4.2 Résultats de l'étude ASCENT

► Effectifs

Au total, 3 630 patients ont été randomisés et 3 626 (99,89%) ont reçu au moins une dose de traitement (1 810 patients dans le groupe aclidinium et 1 816 dans le groupe placebo). Parmi les patients, 41 patients ont été exclus de la population d'analyse : 4 patients n'ont pas pris le traitement, 10 patients n'avaient pas la signature de l'investigateur, 27 patients étaient issus d'un centre ne répondant pas aux bonnes pratiques cliniques (Figure 8).

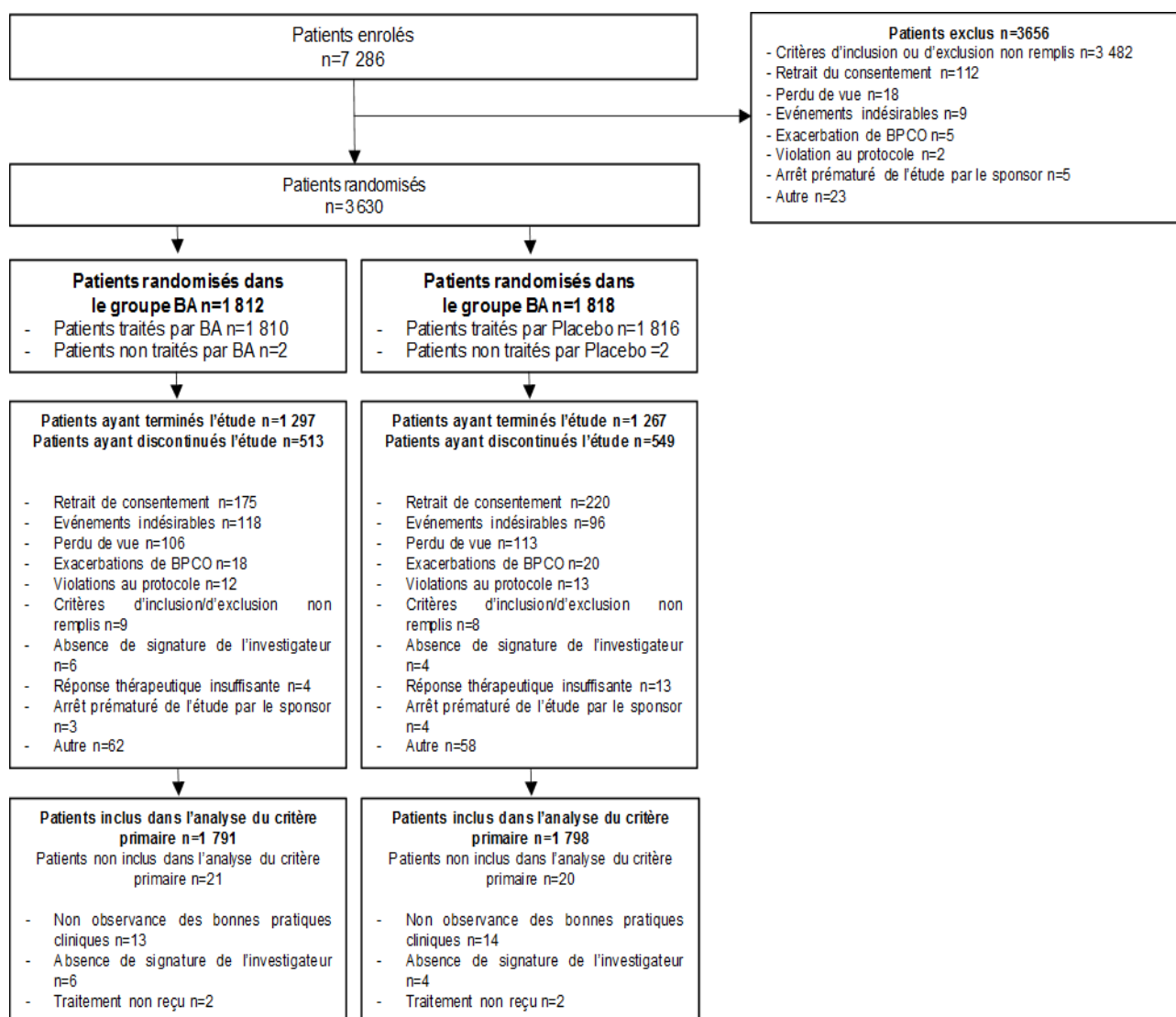


Figure 8 : Distribution des patients de l'étude ASCENT

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient en majorité des hommes (environ 59%) et âgés en moyenne de 97 ans (Tableau 9). Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient âgés de 67,2 ans en moyenne et majoritairement des hommes (58,65%), caucasiens (90,64%). Le tabagisme moyen était de $52,0 \pm 28,9$ paquets/année et 56,48% étaient d'anciens fumeurs.

Les caractéristiques de la BPCO à l'entrée dans l'étude étaient comparables entre les groupes. L'ancienneté de la BPCO était de 9,3 ans et 60,07% des patients avaient eu une ou plusieurs exacerbations de BPCO au cours des 12 mois précédant l'entrée dans l'étude.

Les caractéristiques de la fonction pulmonaire étaient comparables entre les groupes de traitement. La proportion de patients ayant au moins eu un antécédent d'événement cardiovasculaire était de 47,70%. Presque tous les patients (99,67%) répondaient à au moins un des 4 critères de facteurs de risque cardiovasculaire documentés (c'est-à-dire maladie cérébro-vasculaire, coronaropathie, maladie vasculaire périphérique ou claudication et facteurs de risque athéromotiques) et ils présentaient au moins deux facteurs de risque athéromotiques pour 95,88% d'entre eux.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ASCENT

	Acclidinium 400 µg (N = 1 791)	Placebo (N = 1 798)	Total (N = 3 589)
Age, ans (ET)	67,1 (8,5)	67,2 (8,3)	67,2 (8,4)
Sexe : hommes, n (%)	1 059 (59,13)	1 046 (58,18)	2 105 (58,65)
Origine : Caucasienne, n (%)	1 603 (89,5)	1 650 (91,8)	3 253 (90,64)
Fumeurs, n (%)	784 (43,8)	778 (43,3)	1 562 (43,52)
Nombre moyen de paquets-années (ET)	51,7 (29,0)	52,3 (28,8)	52,0 (28,9)
Sévérité de la BPCO, n (%)			
Modérée ($40\% \leq \text{VEMS} < 80\%$)	796 (44,4)	808 (44,9)	1 604 (44,7)
Sévère ($30\% \leq \text{VEMS} < 50\%$)	742 (41,4)	714 (39,7)	1 456 (40,57)
Très sévère ($\text{VEMS} < 30\%$)	220 (12,3)	244 (13,6)	464 (12,93)
VEMS post-bronchodilatateur, % de la valeur prédite (ET)	47,7 (14,9)	47,8 (15,2)	47,7 (15,02)
VEMS pré-bronchodilatateur en litres, moyenne (ET)	1,208 (0,488)	1,220 (0,492)	1,214 (0,490)
Nb d'exacerbations dans les 12 derniers mois, n (%)			
0	723 (40,4)	710 (39,5)	1 433 (39,9)
1	786 (43,9)	810 (45,1)	1 596 (44,5)
≥2	282 (15,8)	278 (15,5)	560 (15,60)
Taux d'exacerbation dans les 12 derniers mois, % (ET)	0,8 (0,9)	0,8 (1,0)	0,8 (1,0)
Score CAT, moyenne (ET)	20,7 (7,3)	20,7 (7,2)	20,7 (7,2)
≥1 antécédent d'événement cardiovasculaire, n (%)	840 (46,9)	872 (48,5)	1 712 (47,7)
Maladie cérébrovasculaire ou coronaropathie	741 (41,4)	763 (42,4)	1 504 (41,9)
Maladie cardiovasculaire périphérique ou claudication, n (%)	249 (13,9)	1 719 (95,6)	492 (13,7)
≥2 facteurs de risque athérombotiques, n (%)	1 722 (96,2)	1 719 (95,6)	3 441 (95,9)

► Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal

Pour l'ensemble des patients analysés (n=3 541), il a été observé une réduction des exacerbations modérées à sévères de 22% (RR=0,78 ; IC95% [0,68 ; 0,89] ; p<0,001) avec un taux annuel d'exacerbations de 0,44 dans le groupe aclidinium et de 0,57 dans le groupe placebo (Tableau 10).

Tableau 10 : Exacerbations modérées ou sévères durant la première année de traitement (étude ASCENT)

Traitement	n	Nombre d'événements	Temps de suivi total (années)	Taux annuel IC_{95%}	RR IC_{95%}	p
Acclidinium	1768	644	1412,2	0,44 [0,40-0,50]	0,78 (0,68-0,89)	<0,001
Placebo	1773	792	1363,4	0,57 [0,52-0,64]		

Les résultats sur le second critère de jugement principal évaluant la tolérance sont présentés dans le chapitre « Tolérance ».

► Résultats d'efficacité sur le critère secondaire hiérarchisé

Le taux d'hospitalisation pour exacerbation de BPCO durant la première année de traitement (critère secondaire hiérarchisé) était de 0,07 dans le groupe aclidinium versus 0,10 dans le groupe placebo. Les patients du groupe aclidinium ont présenté une réduction statistiquement significative de 35% du taux annuel d'hospitalisation pour exacerbation de BPCO par rapport aux patients du groupe placebo (RR=0,65 ; IC95% [0,48 ; 0,89] ; p=0,006).

08.3 Qualité de vie

La qualité de vie a été étudiée dans l'étude ATTAIN versus placebo (déjà évaluée par la Commission). Les résultats ont montré une variation du score SGRQ (critère secondaire hiérarchisé) de l'acélinium par rapport au placebo : différence de -4,63 points (IC95% = [-6,84 ; -2,42] ; $p < 0,0001$) atteignant le seuil de pertinence clinique (4 points) selon la littérature.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude LAS 46 versus placebo dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire LCQ évaluant la qualité de vie liée à la toux. En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha sur ce critère secondaire non hiérarchisé, aucune conclusion ne peut être retenue sur ce critère.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des nouvelles études cliniques

8.4.1.1 Etude AMPLIFY

Au total, 950 patients ont reçu au moins une dose d'un principe actif (acélinium ou tiotropium) au cours de l'étude. La durée de traitement était de 155,9 ($\pm$ 39,2) jours dans le groupe acélinium et de 154,4 ($\pm$ 41,2) jours dans le groupe tiotropium.

► Événements indésirables

Au total, la fréquence des événements indésirables était similaire entre les deux groupes de traitement, 60,8% et 60,0% respectivement pour le groupe acélinium et tiotropium.

Les arrêts de traitement liés aux événements indésirables étaient plus fréquents dans le groupe acélinium (7,8%) que dans le groupe tiotropium (6,7%) (Tableau).

Tableau 11 : Fréquence des événements indésirables - AMPLIFY

Nombre de patients par catégories d'événement indésirable n (%)	Acélinium (N=475)	Tiotropium (N=475)
EI	289 (60,8)	285 (60,0)
EI conduisant à l'arrêt du traitement	37 (7,8)	32 (6,7)
EI grave	41 (8,6)	37 (7,8)
Événement cardiovasculaire majeur	2 (0,4)	3 (0,6)
Décès	1 (0,2)	2 (0,4)

EI=événement indésirable

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des exacerbations de BPCO, des rhinopharyngites ou des céphalées. (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**Tableau 2)

Tableau 12 : Nombre (%) de patients ayant présenté un événement indésirable fréquent (≥ 1 % des patients) - AMPLIFY

Nombre de patients (%)	Acélinium (N=475)	Tiotropium (N=475)
Tous les événements	289 (60,8)	285 (60,0)
Exacerbation de BPCO	90 (19,0)	75 (15,8)
Rhinopharyngite	47 (9,9)	64 (13,5)
Céphalées	19 (4,0)	25 (5,3)
Infection des voies aériennes supérieures	13 (2,7)	17 (3,6)
Dyspnée	14 (3,0)	12 (2,5)
Toux	7 (1,5)	17 (3,6)
Sinusite	10 (2,1)	7 (1,5)
Diarrhée	9 (1,9)	8 (1,7)
Hypertension	8 (1,7)	7 (1,5)
Dorsalgie	7 (1,5)	7 (1,5)
Pneumonie	4 (0,9)	8 (1,7)
Arthralgie	4 (0,8)	8 (1,7)
Infection urinaire	5 (1,1)	3 (0,6)

► Événements indésirables d'intérêt

L'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (Tableau 13) était similaire dans le groupe aclidinium (n=2) et dans le groupe tiotropium (n=3).

Tableau 13 : Événements indésirables d'intérêt - AMPLIFY

Nombre de patients (%)	Aclidinium (N=475)	Tiotropium (N=475)
Événements cardiovasculaires	2 (0,4)	3 (0,6)
Infarctus du myocarde non-fatal	1(0,2)	3 (0,6)
Accident vasculaire cérébral non-fatal	1 (0,2)	0 (0,0)

L'incidence des pneumonies et infections des voies aériennes inférieures (Tableau 14) était inférieure dans le groupe aclidinium (2,3%) par rapport au groupe tiotropium (3,6%).

Tableau 14 : Pneumonies et infections des voies aérienne inférieures – AMPLIFY

Nombre de patients (%)	Aclidinium (N=475)	Tiotropium (N=475)
Tous les événements	11 (2,3)	17 (3,6)
Pneumonie	4 (0,8)	8 (1,7)
Bronchite	5 (1,1)	6 (1,3)
Infections des voies aériennes inférieures	1 (0,2)	2 (0,4)
Exacerbations infectieuses de BPCO	1 (0,2)	1 (0,2)

► Événements indésirables graves

Le pourcentage d'événements indésirables graves était plus élevé dans le groupe aclidinium que dans le groupe tiotropium. Les événements indésirables graves les plus fréquents étaient : exacerbation de BPCO chez 11 patients du groupe aclidinium et 14 patients du groupe tiotropium, pneumonie chez 3 patients du groupe aclidinium et chez 2 patients du groupe tiotropium.

► Décès

Au total, 3 décès ont été rapportés dans les groupes aclidinium et tiotropium de l'étude :

- 1 décès dans le groupe aclidinium à la suite d'un choc septique,
- 2 décès dans le groupe tiotropium ayant pour cause : infarctus du myocarde et cœur pulmonaire chronique.

Aucun décès n'a été considéré comme lié aux traitements.

8.4.1.2 Etude LAS40

La durée moyenne du traitement était de 22,1 ($\pm$ 1,8) jours pour le groupe aclidinium et de 22,2 ($\pm$ 2,1) jours pour le groupe placebo, avec des durées médianes de 22,0 jours pour les deux traitements.

► Événements indésirables

Au total, 58,9% des patients ont rapporté au moins un EI, avec une incidence plus élevée dans le groupe aclidinium (44,1%) par rapport au groupe placebo (30,6%). La majorité des événements indésirables étaient d'intensité légère (40,2%) ou modérée (33,0%). Un patient a eu un événement indésirable d'intensité sévère au cours de l'étude, non lié au traitement. (Tableau 15)

Un arrêt de traitement ayant pour cause un événement indésirable a été rapporté chez 6 patients dont 4 patients dans le groupe aclidinium. L'événement indésirable le plus fréquent menant à l'arrêt de traitement était l'exacerbation de BPCO, rapportée chez 4 patients (2 patients dans chaque groupe de traitement). Aucun des événements indésirables menant à l'arrêt du traitement n'a été considéré comme lié aux traitements.

Tableau 15 : Fréquence des événements indésirables - LAS40

Nombre de patients (%) par catégories d'événement indésirable	Placebo (N=108)	Acridinium (N=111)
EI	33 (30,6)	49 (44,1)
EI grave	2 (1,9)	0
EI conduisant à l'arrêt de traitement	2 (1,9)	4 (3,6)
Décès	0	0

Les événements indésirables les plus fréquents (rapportés chez $\geq 5\%$ des patients) étaient : rhinopharyngite (9,8% des patients), céphalées (7,1%) et dysgueusie (5,4%), avec une fréquence plus élevée dans le groupe acridinium que dans le groupe placebo. (Tableau 16)

Tableau 16 : Nombre (%) de patients ayant rapporté un événement indésirable ($\geq 2\%$ des patients) - LAS40

		Placebo (N=108)	Acridinium (N=111)
Général	Tous les événements	33 (30,6)	49 (44,1)
Infection et infestations	Tous les événements	6 (6,6)	13 (11,7)
	Rhinopharyngite	4 (3,7)	7 (6,3)
	Rhinite	1 (0,9)	3 (2,7)
	Bronchite	0	3 (2,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Tous les événements	11 (10,2)	7 (6,3)
	Dyspnée	4 (3,7)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Tous les événements	6 (5,6)	11 (9,9)
	Dysgueusie	2 (1,9)	4 (3,6)
Troubles du système nerveux	Tous les événements	4 (3,7)	7 (6,3)
	Céphalées	3 (2,8)	5 (4,5)

► Événements indésirables d'intérêt

La survenue d'événements indésirables cardiaques était similaire entre les deux traitements (2 patients par groupe). Deux patients ont eu des événements cardiaques considérés comme liés au traitement (1 épisode de palpitations dans le groupe acridinium et 1 épisode de trouble cardiovasculaire dans le groupe placebo).

► Décès et événements cérébro-vasculaires

Aucun décès et aucun événement cérébro-vasculaire n'a été rapporté durant l'étude.

8.4.1.3 Etude LAS46

La durée moyenne de traitement a été de 55,9 ($\pm 7,2$) jours pour l'acridinium et de 55,6 ($\pm 8,4$) jours pour le placebo, avec des durées médianes de 57,0 jours pour les deux groupes de traitement. Au total, 81,4% des patients ont reçu le traitement pendant au moins 8 semaines.

► Événements indésirables

L'incidence des événements indésirables (Tableau 17) était plus importante dans le groupe placebo, 45 patients (33,6%) que dans le groupe acridinium, 29 patients (21,5%). L'incidence des événements indésirables graves était similaire entre les groupes de traitement (2 patients dans chaque groupe). Les arrêts de traitement liés aux événements indésirables étaient plus fréquents dans le groupe placebo (3 patients) que dans le groupe acridinium (1 patient).

Tableau 17 : Fréquence des événements indésirables - LAS46

Nombre de patients par catégories d'événement indésirable n (%)	Placebo (N=134)	Acridinium (N=135)
EI	45 (33,6)	29 (21,5)
EI conduisant à l'arrêt du traitement	3 (2,2)	1 (0,7)
EI grave	2 (1,5)	2 (1,5)
Décès	0	0

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (Tableau 18) étaient : céphalées (7,4%), rhinopharyngite (4,8%) et BPCO (3,0%), avec des fréquences plus élevées dans le groupe placebo par rapport au groupe aclidinium : céphalées (9,7% versus 5,2%), rhinopharyngites (6,7% versus 3,0%) et BPCO (4,5% versus 1,5%).

Tableau 1 : nombre de patients (%) ayant présenté un événement indésirable - LAS46

Nombre de patients n (%)	Placebo (N=134)	Aclidinium (N=135)
Céphalées	13 (9,7)	7 (5,2)
Rhinopharyngite	9 (6,7)	4 (3,0)
BPCO	6 (4,5)	2 (1,5)
Douleur dorsale	3 (2,2)	2 (1,5)
Dyspnée	3 (2,2)	2 (1,5)
Toux	1 (0,7)	3 (2,2)
Mal aux dents	3 (2,2)	1 (0,7)

► Événements indésirables graves

Des événements indésirables graves ont été rapportés par 4 patients dont 2 patients avec des troubles cardiaques (un patient dans chaque bras).

► Décès

Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude.

8.4.1.4 Etude ASCENT

Dans cette étude, 3 630 patients ont été randomisés et 3 626 (99,89%) ont reçu au moins une dose de traitement (1 810 patients dans le groupe aclidinium et 1 816 dans le groupe placebo). La durée moyenne d'exposition au traitement était de 470,7 jours dans le groupe aclidinium et de 439,6 jours dans le groupe placebo. Un des objectifs principaux de cette étude a été l'évaluation de la tolérance cardiovasculaire.

► Résultats de tolérance sur le critère principal de jugement

L'analyse du premier événement cardiovasculaire majeur (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus non fatal, AVC non fatal), critère principal de tolérance, a inclus les événements recueillis pendant la période de traitement, en dehors de la période de traitement et pendant la période de suivi post-traitement.

La courbe de Kaplan-Meier (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) montre que le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur a été similaire entre le groupe aclidinium et le groupe placebo.

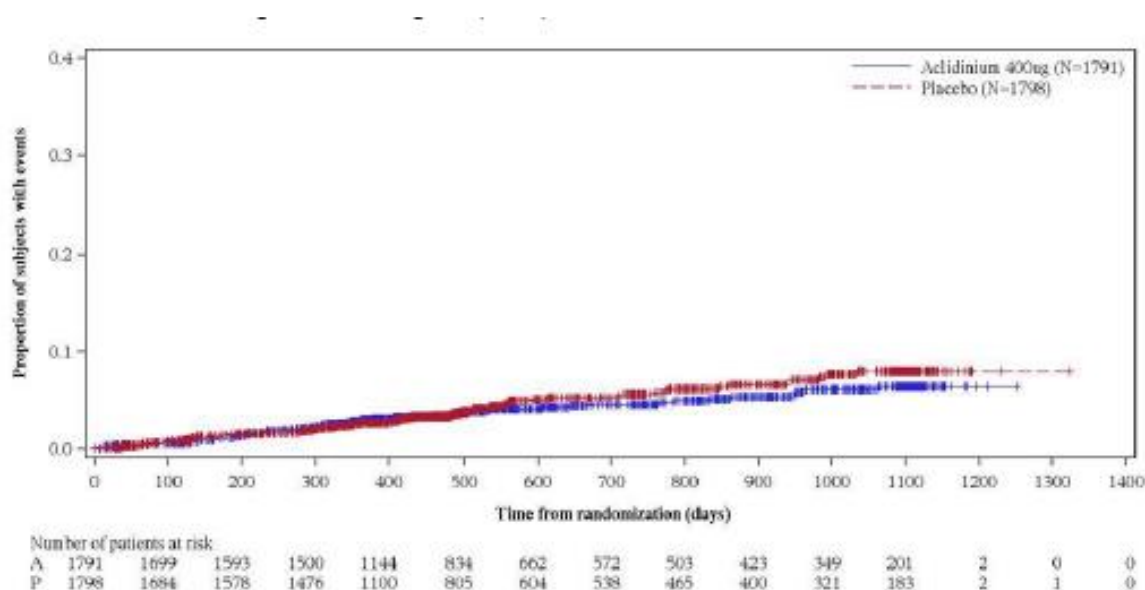


Figure 9 : Délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur – ASCENT

Au total, 69 patients (3,85%) du groupe aclidinium et 76 patients (4,23%) du groupe placebo ont présenté un événement cardiovasculaire majeur (Tableau 19). Le hazard ratio a été de 0,89 (IC95% [0,64 ; 1,23]). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% n'a pas dépassé pas la marge de non-infériorité de 1,8 préalablement définie.

Tableau 29 : nombre d'événements cardiovasculaires majeurs - ASCENT

	Nombre de sujets (%)	Hazard ratio	IC _{95%}
Evènement cardiovasculaire majeur			
Aclidinium	69 (3,85)	0,89	[0,64 ; 1,23]
Placebo	76 (4,23)		
Décès d'origine cardiovasculaire			
Aclidinium	26 (1,45)	1,34	[0,74 ; 2,42]
Placebo	19 (1,06)		
Infarctus du myocarde non-fatal			
Aclidinium	28 (1,56)	0,72	[0,44 ; 1,18]
Placebo	38 (2,11)		
Accident vasculaire cérébral non-fatal			
Aclidinium	18 (1,01)	0,74	[0,40 ; 1,36])
Placebo	24 (1,33)		

Les résultats ont montré la non-infériorité de l'acclidinium par rapport au placebo sur le risque de développer un événement cardiovasculaire majeur.

► Résultats de tolérance sur le critère secondaire hiérarchisé

Le nombre de patients ayant présenté un premier événement cardiovasculaire majeur ou d'autres événements cardiovasculaires graves était de 168 (9,38%) dans le groupe acclidinium et de 160 (8,90%) dans le groupe placebo, soit un risque relatif de 1,03 (IC95% [0,83 ; 1,28]).

► Événements indésirables

L'analyse des événements indésirables inclut les événements indésirables graves jusqu'à la dernière visite / fin d'étude pour les patients qui ont interrompu prématurément le traitement, tandis que les événements indésirables non graves ont été collectés jusqu'à 15 jours après la dernière dose de traitement.

Des proportions comparables de patients du groupe acclidinium et du groupe placebo (Tableau 20) ont présenté des événements indésirables au cours de l'étude (68,45% versus 66,30%), des décès (4,19% versus 3,56%) et des événements indésirables ayant entraîné un arrêt de traitement (8,32% versus 8,45%).

Tableau 20 : Evénements indésirables (> 4% des patients du groupe acclidinium) - ASCENT

Nombre de patients (%)	Acclidinium N=1791	Placebo N=1798
Pneumonie	109 (6,09)	105 (5,84)
Infection urinaire	93 (5,19)	89 (4,95)
Infection des voies aériennes supérieures	86 (4,80)	101 (5,62)
Infection virale des voies aériennes supérieures	78 (4,36)	67 (3,73)
Nausée	77 (4,30)	57 (3,17)
Bronchite	72 (4,02)	75 (4,17)
Douleur dorsale	72 (4,02)	58 (3,23)
Dyspnée	50 (2,79)	72 (4,00)

La plupart des événements était d'intensité modérée et les proportions de patients avec des événements d'intensité faible, modérée et sévère étaient similaires entre le groupe acclidinium et le

groupe placebo : intensité faible (respectivement 17,14% et 17,24%), intensité modérée (respectivement 29,03% et 27,70%), et intensité sévère (respectivement 20,10% et 18,08%).

► Événements indésirables graves

La proportion de patients ayant au moins un événement indésirable grave au cours de l'étude était plus élevée dans le groupe aclidinium (27,41%) que dans le groupe placebo (24,14%).

Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés dans le groupe aclidinium étaient (par classes de systèmes d'organes) : troubles cardiaques (7,98% versus 7,40% dans le groupe placebo), infections et infestations (7,37% versus 7,73% dans le groupe placebo). L'événement le plus souvent rapporté a été la pneumonie (4,41% contre 3,95% dans le groupe placebo).

► Événements indésirables d'intérêt

La proportion de patients ayant présenté une pneumonie était similaire dans les deux groupes de traitement : 6,48% dans le groupe aclidinium et 6,12% dans le groupe placebo. La majorité de ces événements a été considérée comme grave.

► Décès

Au total, 75 patients (4,19%) sont décédés à la suite d'un événement dans le groupe aclidinium et 64 (3,56%) dans le groupe placebo.

Les événements menant à un décès rapporté chez au moins 4 patients dans l'un des groupes de traitement étaient principalement insuffisance respiratoire aiguë (7 patients et 7 patients du groupe placebo), arrêt cardiaque (6 patients versus 7 patients du groupe placebo), insuffisance respiratoire (5 dans chaque groupe).

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Depuis l'obtention de la première AMM de l'aclidinium le 20 juillet 2012 dans l'Union Européenne, EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium) a été approuvé dans 88 pays dans le monde. A la date du 20 juillet 2018, l'exposition mondiale cumulée en post-commercialisation du bromure d'aclidinium selon les données de vente disponibles depuis le lancement a été estimée à 1 924 693 patient-années.

La dernière version du PGR européen est datée du 31 mars 2018.

A cette date, les risques importants potentiels et identifiés ainsi que les informations manquantes associées à l'utilisation du bromure d'aclidinium sont présentés dans le Tableau 21.

Tableau 31 : Risques importants identifiés et potentiels ; informations manquantes

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Événements cardiaques (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque) - Événements cérébrovasculaires (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire)
Informations manquantes	- Patient avec une des maladies concomitantes suivantes : arythmie de diagnostic récent ou non stabilisée, infarctus du myocarde récent, angor instable ou insuffisance cardiaque

Aucune mesure additionnelle de minimisation des risques n'a été mise en place.

8.4.3 Données issues des PSUR

Les réactions anaphylactiques ont été ajoutés à la liste des effets indésirables dans le RCP européen mis à jour le 14 novembre 2016. L'hypersensibilité incluant les réponses anaphylactiques, les angioedèmes et les urticaires ont été ajoutés aux « risques importants potentiels » du PSUR couvrant la période du 21 janvier 2014 au 20 juillet 2014 selon les recommandations du PRAC après la revue des données disponibles des 2^e et 3^e PSUR.

Sur la période couverte par l'avant-dernier PBRER, l'hypersensibilité incluant les réponses anaphylactiques, les angioedèmes et les urticaires a ensuite été reclassée de « risque important potentiel » à « risque important » à la demande du PRAC. L'hypersensibilité incluant les réponses anaphylactiques, les angioedèmes et les urticaires est un effet de classe connu et considéré comme rare (<0,1%).

8.4.4 Données issues du RCP

« Synthèse du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec Eklira Genuair sont les céphalées (6,6 %) et les nasopharyngites (5,5 %).

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les fréquences attribuées aux effets indésirables dont la liste figure ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence bruts des effets indésirables (c'est à dire les événements attribués à Eklira Genuair) observés avec Eklira Genuair 322 µg (636 patients) dans l'analyse groupée des données issues des essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo, l'un d'une durée de six mois et les deux autres d'une durée de trois mois.

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Terme usuel	Fréquence
Infections et infestations	Sinusite	Fréquent
	Nasopharyngite	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Rare
	Œdème de Quincke	Fréquence indéterminée
	Réactions anaphylactiques	Fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Vertiges	Peu fréquent
Troubles oculaires	Vision trouble	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent
	Palpitations	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	Fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée	Fréquent
	Nausées*	Fréquent
	Sécheresse buccale	Peu fréquent
	Stomatite	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent
Troubles rénaux et des voies urinaires	Rétention urinaire	Peu fréquent

*L'incidence des nausées lors des essais cliniques était moins élevée pour le bromure d'aclidinium que pour le placebo (43,9 par rapport à 48,3 par 1000 années-patients respectivement). »

08.5 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de EKLIRA GENUAIR (aclidinium) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM.

Cette spécialité a déjà été évaluée par la Commission qui avait considéré que le service médical rendu par EKLIRA GENUAIR (aclidinium) était insuffisant dans l'indication de l'AMM.

■ Efficacité

Lors de la précédente évaluation, le laboratoire avait fourni les résultats de l'étude pivot ATTAIN. Cette étude randomisée, en double aveugle, avait montré la supériorité de l'acéclidinium par rapport au placebo sur la variation du VEMS pré-dose moyen après 24 semaines de traitement par rapport à l'inclusion. La variation du VEMS pré-dose était de +0,055 L dans le groupe acéclidinium versus - 0,073 L dans le groupe placebo, soit une différence entre les groupes de +128 mL (IC95% [85 ; 170] ; $p < 0,001$).

Les nouvelles études présentées sont des études randomisées, en double aveugle, chez des patients avec une BPCO modérée à très sévère, ayant évalué l'efficacité de l'acéclidinium (400 µg 2 fois par jour) versus tiotropium (18 µg une fois par jour) dans l'étude AMPLIFY, ou versus placebo dans les études LAS40, LAS46 et ASCENT. Cette dernière avait de plus un objectif de tolérance : évaluation de la non-infériorité versus placebo sur la survenue d'événements cardiovasculaires. Après 24 semaines de traitement, l'étude AMPLIFY a montré la non-infériorité de l'acéclidinium par rapport au tiotropium sur le VEMS pré-dose (critère de jugement principal). La différence a été de 0,007 L (IC95% : [-0,021 ; 0,035]) avec une borne de non-infériorité fixée à -0,05L.

Les études LAS40 et LAS46 ont évalué l'efficacité de l'acéclidinium versus placebo pendant une période de traitement de 3 semaines et de 8 semaines respectivement.

Dans l'étude LAS40, l'endurance à l'exercice évaluée par la variation du temps d'endurance à l'exercice (critère de jugement principal) a été améliorée dans le groupe acéclidinium par rapport au groupe placebo de 58,5 s ($p = 0,021$). La différence considérée comme cliniquement pertinente est estimée entre 46 et 105 secondes⁹. Cette différence reste néanmoins de faible amplitude.

Une amélioration de la variation par rapport à l'inclusion de la capacité inspiratoire en pré-dose (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été mise en évidence en faveur de l'acéclidinium avec une différence entre l'acéclidinium et le placebo de 0,078 litres ($p = 0,0248$). La différence observée de 78 mL est de faible pertinence clinique. Les résultats sur l'intensité de la dyspnée (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ont été en faveur de l'acéclidinium avec une différence entre l'acéclidinium et le placebo de -0,63 ($p = 0,0122$) sur un score de 0 à 10.

Dans l'étude LAS46, une amélioration des symptômes, évaluée sur le score E-RS (critère de jugement principal) a été observée entre le groupe acéclidinium et le groupe placebo (-1,02 , IC95% [-1,94 ; -0,10] ; $p = 0,0306$).

Les résultats de l'étude ASCENT ont montré une réduction des exacerbations modérées à sévères par patient et par année de traitement (critère de jugement principal) de 22% avec un taux annuel d'exacerbations de 0,44 dans le groupe acéclidinium et de 0,57 dans le groupe placebo (RR=0,78 ; IC95% [0,68 ; 0,89]).

Concernant la qualité de vie, l'étude ATTAIN (déjà évaluée par la Commission) avait montré une variation du score SGRQ (critère secondaire hiérarchisé) de l'acéclidinium par rapport au placebo : différence de -4,63 points ($p < 0,0001$) atteignant le seuil de pertinence clinique (4 points).

Aucun nouveau résultat robuste de qualité de vie n'est disponible.

■ Tolérance

Dans les études, le profil de tolérance de l'acéclidinium a été similaire à celui des autres LAMA. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et les rhinopharyngites. Les risques potentiels surveillés dans le PGR sont les événements cardiaques et les événements cérébrovasculaires.

L'étude ASCENT a par ailleurs évalué la tolérance cardiovasculaire (critère composite de survenue de décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, en tant que co-critère principal) de l'acéclidinium. Le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur a été similaire dans le groupe acéclidinium et le groupe placebo. Au total, 69 patients (3,85%) du groupe acéclidinium et 76 patients (4,23%) du groupe placebo ont présenté un événement cardiovasculaire majeur.

⁹ Cazzola, M. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur Respir J. 2008;31:416-469.

► Discussion

Dans son avis du 17 avril 2013, la Commission avait noté que « En l'absence d'étude clinique à long terme comparant le bromure d'aclidinium à un autre bronchodilatateur de longue durée d'action indiqué en traitement symptomatique continu de la BPCO, en particulier le bromure de tiotropium, son comparateur le plus proche, la place du bromure d'aclidinium dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie.

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

Parmi les nouvelles données déposées par le laboratoire figure l'étude AMPLIFY versus comparateur actif conduite sur une durée de 24 semaines de traitement. Elle a montré la non-infériorité de l'aclidinium par rapport au tiotropium en termes de VEMS pré-dose. Cependant cette étude n'a pas évalué, à l'aide de critères secondaires de jugement hiérarchisés, l'efficacité de l'aclidinium sur les symptômes ni sur les exacerbations.

Les études LAS 40 et LAS 46, versus placebo, sont de faible intérêt, celles-ci ayant évalué le traitement sur une courte durée (respectivement 3 et 8 semaines de traitement), et sur la base d'un critère fonctionnel ou des symptômes de faible pertinence clinique.

L'étude ASCENT a permis de montrer une réduction des exacerbations de BPCO de 22% avec l'aclidinium par rapport au placebo, et l'ensemble des données fournies montrent une similarité avec les autres anticholinergiques.

Concernant la tolérance, les résultats de cette étude ont montré la non-infériorité de l'aclidinium par rapport au placebo sur le risque de développer un événement cardiovasculaire majeur.

Les nouvelles données de qualité de vie ne sont pas démonstratives et ne peuvent être retenues compte tenu des limites exposées.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance des résultats des études, il n'est pas attendu d'impact de EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

08.6 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{10,11}

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 ralentir le déclin du VEMS. La vaccination antigrippale est préconisée. A ce jour, aucun médicament n'a montré d'effet sur la prévention de l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique. La réhabilitation cardio-respiratoire à l'effort entraîne une amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la participation aux activités quotidiennes, et contribue à diminuer l'incidence des exacerbations. Les symptômes (dyspnée, exacerbations) conditionnent les choix thérapeutiques médicamenteux.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO, en dehors des exacerbations, se fait par paliers en fonction du stade de sévérité et de la réponse au traitement. Les médicaments utilisés visent à :

- Prévenir et à contrôler les symptômes ;
- Réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations ;
- Améliorer la qualité de vie ;
- Améliorer la tolérance à l'exercice.

Les bronchodilatateurs de longue durée d'action bêta-2 agoniste (LABA) ou anti-muscarinique (LAMA) sont recommandés lorsqu'un traitement symptomatique continu est nécessaire, c'est-à-dire lorsqu'une dyspnée quotidienne ou des exacerbations persistent malgré une utilisation journalière répétée d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.

Une réévaluation clinique et fonctionnelle est proposée 1 à 3 mois puis tous les 3 à 12 mois selon la sévérité de la BPCO.

Si la dyspnée persiste, l'association d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action peut améliorer la fonction respiratoire (VEMS), la qualité de vie, la dyspnée et diminue les exacerbations sans augmenter les effets indésirables.

En cas d'exacerbations fréquentes malgré un traitement optimal par bronchodilatateur, on peut proposer une association LABA + corticoïdes inhalés (CSI) en respectant les seuils de VEMS de l'AMM, ou en cas de dyspnée associée (mMRC ≥ 2) une association LABA + LAMA. La trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est indiquée en cas de persistance des exacerbations malgré une de ces options. La persistance de la dyspnée ou d'exacerbations malgré une trithérapie fait envisager d'autres traitements (macrolides si exacerbations, morphiniques à faible dose si dyspnée réfractaire, discussion de traitements endobronchiques en centre spécialisé).

L'oxygénothérapie continue est réservée aux patients ayant une hypoxémie diurne ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mm Hg}$) observée à distance d'un épisode aigu et ce malgré un traitement optimal.

Place de EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium) dans la stratégie thérapeutique

EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium), 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.

¹⁰ Zysman, M. et al. Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française. Rev. Mal. Respir 2016;33:911-936.

¹¹ HAS. Guide du parcours de soins : Bronchopneumopathie chronique obstructive. 2020.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242507/fr/guide-du-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpc

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 modeste.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la BPCO,
 - sa prévalence,
 - le besoin médical partiellement couvert,
 - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
 - de la réponse partielle au besoin identifié sans impact démontré sur la qualité de vie,
- EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité de l'aclidinium par rapport au tiotropium en termes de VEMS pré-dose , critère intermédiaire, (0,007 L (IC95% [-0,021 ; 0,035]) ;
- de la démonstration d'une efficacité sur le taux annuel d'exacerbations modérées à sévères de l'aclidinium, mais uniquement par rapport au placebo (0,44 dans le groupe aclidinium et 0,57 dans le groupe placebo, RR=0,78 ; IC95% [0,68 ; 0,89]) ;
- de l'absence de donnée comparative de l'impact sur la qualité de vie ;
- du besoin médical partiellement couvert par l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité modeste sur la bronchodilatation ;

la commission de la Transparence considère que EKLIRA GENUAIR (bromure d'aclidinium) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au tiotropium dans le traitement symptomatique continu de la BPCO.

010.3 Population cible

La population cible est celle de l'ensemble des patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive.

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^{12,13}. Rapportée à la population française âgée de plus de 40 ans (INSEE 2018), au 1^{er} janvier 2019, cette population représente 2,6 millions de patients atteints de BPCO.

A partir de ces données, la population cible de EKLIRA GENUAIR (bromure d'acélinium) pourrait être estimée à 2 600 000 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

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

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 10 juin 2020 Date d'adoption : 16 juin 2020
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>EKLIRA GENUAIR 322 µg, poudre pour inhalation</u> 1 inhalateur de 60 doses (CIP : 34009 266 608 0 2) 3 inhalateurs de 60 doses (CIP : 34009 583 445 4 1)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour la boîte de 1 inhalateur Collectivités (CSP L.5123-2) pour les 2 présentations
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20 juillet 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale
Classification ATC	R03BB05

¹² 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_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf

¹³ 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.