



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 JUIN 2020

bromure d'aclidinium / fumarate de formotérol dihydraté
DUAKLIR GENUAIR 340 µg/ 12 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 modéré, auparavant il était insuffisant.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux autres associations, libres ou fixes, d'agoniste β_2 de longue durée d'action (LABA) et d'anticholinergique de longue durée d'action (LAMA), indiqués chez les patients adultes présentant une BPCO.

► 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 symptomatologie invalidante quotidienne persiste malgré une utilisation journalière répétée d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.

Une réévaluation clinique et fonctionnelle est proposée 1 à 3 mois après une nouvelle prescription médicamenteuse, 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 peut 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 ≥ 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

DUAKLIR GENUAIR, association fixe d'aclidinium et de formotérol, est un médicament de seconde ligne chez les patients atteints de BPCO de stade modéré à très sévère en cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur de longue durée d'action utilisé en monothérapie.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande du laboratoire
Indication concernée	« Duaklir Genuair (aclidinium/formotérol) est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ».
SMR	Modéré
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'efficacité de l'association aclidinium/formotérol par rapport à l'aclidinium seul sur le VEMS 1 h post-dose (différence de 0,084 L (IC95% [0,051 ; 0,117]) et par rapport au formotérol sur le VEMS pré-dose (différence de 0,055 L (IC95% [0,023 ; 0,088])), critères intermédiaires, avec une quantité d'effet modeste, en deçà des seuils de pertinence clinique ; - de l'absence de donnée robuste de l'association aclidinium/formotérol concernant la fréquence des exacerbations et de la dyspnée (critères de jugements secondaires non hiérarchisés mais pertinents) ; - de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie de l'association aclidinium/formotérol par rapport à l'aclidinium seul ni par rapport au formotérol seul ; - du besoin médical partiellement couvert notamment par d'autres associations fixes ou libres à base de LABA et LAMA ayant démontré une efficacité modeste sur la bronchodilatation ; la commission de la Transparence considère que DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations, libres ou fixes, d'anticholinergique de longue durée d'action et d'agoniste β_2 de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu de la BPCO.
ISP	Il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol).
Place dans la stratégie thérapeutique	DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol) est un médicament de seconde ligne chez les patients atteints de BPCO de stade modéré à très sévère en cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur de longue durée d'action utilisé en monothérapie.
Population cible	Estimée à 740 000 patients

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de DUAKLIR GENUAIR (bromure d'aclidinium / fumarate de formotérol dihydraté, noté aclidinium / formotérol par la suite) 340 µg/ 12 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.

DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol) est une association de 2 principes actifs bronchodilatateurs de longue durée d'action, le formotérol (agoniste β_2 de longue durée d'action [LABA]) et le bromure d'aclidinium (anticholinergique de longue durée d'action [LAMA]). Ces principes actifs sont administrés à l'aide du dispositif d'inhalation GENUAIR, inhalateur de poudre multidose pré-chargé et prêt à l'emploi.

Concernant l'aclidinium seul, la Commission a réévalué EKLIRA GENUAIR (aclidinium) et a estimé que le service médical rendu était important et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (avis du 16 juin 2020).

DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol) a déjà été évalué par la Commission le 16 mars 2016. La Commission avait considéré que le service médical rendu par DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol) était insuffisant dans l'indication de l'AMM.

Il était notamment indiqué :

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

[...]

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

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

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

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Duaklir Genuair est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

03 POSOLOGIE

La dose recommandée est une inhalation deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une prise, elle doit être administrée le plus tôt possible et la dose suivante doit être administrée à l'horaire habituel. Une dose double ne doit pas être prise pour compenser une dose oubliée.

Sujets âgés

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 insuffisants hépatiques (voir la rubrique 5.2).

Population pédiatrique

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

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.

Avant la première utilisation, l'emballage scellé sera déchiré, et l'inhalateur retiré. L'emballage et le dessiccant doivent être jetés.

Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation du RCP.

Chaque dose délivrée (la dose délivrée à l'embout buccal) contient 396 microgrammes de bromure d'aclidinium (soit 340 microgrammes d'aclidinium) et 11,8 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, correspondant à une dose mesurée de 400 microgrammes de bromure d'aclidinium (soit 343 microgrammes d'aclidinium) et une dose mesurée de 12 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté.

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

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

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 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 ;
- 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 lorsqu'une dyspnée symptomatologie invalidante quotidienne persiste malgré une utilisation journalière répétée d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.

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 traitement 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 cliniquement pertinents de DUAKLIR EKLIRA sont les LAMA et les LABA, en association libre ou fixe.

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	Oui	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	Oui	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	Oui	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	Oui	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	Oui		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	Oui		Important (15/12/2010)		Oui
Olodatérol	STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg/dose Boehringer Ingelheim France	Oui	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	Oui	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	Oui				Oui
Association fixe de LABA + LAMA						
Glycopyrronium/ Indacatérol	ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg Novartis Pharma	Oui	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Modéré (22/11/2017)	ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg, poudre pour inhalation en gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique des symptômes de la bronchopneumopathie chronique obstructive. (22/11/2017)	Oui
Tiotropium/ Olodatérol	SPIOLTO RESPIMAT 2,5 µg/2,5 µg/dose , solution à inhaler B/1 inhalateur et une cartouche de 60 doses. Boehringer Ingelheim France	Oui	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Modéré (07/09/2016)	SPIOLTO RESPIMAT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique des symptômes de la bronchopneumopathie chronique obstructive. (07/09/2016)	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
Uméclidinium/ Vilantérol	ANORO 55/22 µg poudre pour inhalation , en récipient unidose. Boite de 1 inhalateur contenant 30 doses. GlaxoSmithKline	Oui	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Modéré (07/09/2016)	ANORO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique des symptômes de la bronchopneumopathie chronique obstructive. (07/09/2016)	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique. Même classe pharmaco-thérapeutique d'au moins un principe actif.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de DUAKLIR GENUAIR sont les bronchodilatateurs LABA ou LAMA en association (fixe ou libre) indiqués dans le traitement de la BPCO.

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	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui	Idem	Oui	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Idem	Oui	Indication de l'AMM
Belgique	Oui	Idem	Oui	Indication de l'AMM
Espagne	Oui	Idem	Oui	Indication de l'AMM
Italie	Oui	Idem	Oui	Indication de 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)	16 mars 2016 (Inscription)
Indication	« DUAKLIR GENUAIR est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). »
SMR (libellé)	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
Place dans la stratégie thérapeutique	DUAKLIR GENUAIR, association fixe d'aclidinium et de formotérol, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la BPCO.
ASMR (libellé)	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les conclusions de l'avis de la Commission du 16 mars 2016 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 :

- une étude (AMPLIFY) de phase III d'efficacité et de tolérance de 24 semaines évaluant l'association aclidinium/ formotérol en comparaison aux composants individuels ;
- une méta-analyse en réseau comparant l'association aclidinium/formotérol aux autres associations LABA/LAMA actuellement sur le marché.

08.1 Rappel des conclusions de l'avis du 16 mars 2016

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

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

Dans la population groupée, le VEMS avant l'administration d'un bronchodilatateur était de 1,368 L, soit 47,7% de la valeur prédite, valeurs cohérentes avec celles d'une population atteinte de BPCO modérée à sévère.

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

Les résultats sur les co-critères de jugement principaux (VEMS à 1 heure post-dose et VEMS matinal pré-dose) évalués à 24 semaines ont mis en évidence une différence statistiquement significative et cliniquement pertinente versus placebo. La variation du VEMS post-dose a été significativement plus importante et cliniquement pertinente dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg par rapport au groupe aclidinium 400 µg seul (différence moyenne ajustée population groupée : 0,118 L, $p < 0,0001$), reflet de l'efficacité du formotérol. Dans chacune des 2 études et dans l'analyse groupée, la variation du VEMS pré-dose a été significativement plus importante dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg par rapport au groupe formotérol 12 µg en monothérapie, mais non cliniquement pertinente (Différence moyenne ajustée étude LAC-30 : +0,085 L ; $p < 0,0001$; étude LAC-31 : +0,045 L ; $p = 0,010$; population groupée : +0,068 L ; $p < 0,0001$, seuil de pertinence clinique $\geq 0,100$ L). Cette étude montre que l'aclidinium n'apporte pas d'efficacité cliniquement pertinente supplémentaire au formotérol sur le critère principal du VEMS pré-dose.

Pour rappel, les spécialités à base d'aclidinium non associé en poudre pour inhalation ont été évaluées comme ayant un service médical rendu insuffisant par la Commission⁶ qui avait relevé une efficacité modeste du bromure d'aclidinium versus placebo après 24 semaines, atteignant les seuils de pertinence clinique minimale sur la variation du VEMS pré-dose, de la dyspnée et de la qualité de vie. De plus, seules des données cliniques à visées exploratoires avaient été fournies pour comparer le bromure d'aclidinium au bromure de tiotropium, à savoir une étude randomisée de courte durée (6 semaines) dont l'analyse principale portait sur la comparaison au placebo. En l'absence d'étude clinique à long terme comparant la bromure d'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 Commission n'avait pu définir la place du bromure d'aclidinium dans la stratégie thérapeutique.

⁶ HAS. Avis de la commission de Transparence. BRETARIS/EKLIRA GENUAIR. 03/04/2013
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis définitif

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

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

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

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

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

Les EI les plus fréquemment rapportés sous aclidinium/formotérol 400/12 µg versus placebo étaient les exacerbations de BPCO (17,1%), les rhinopharyngites (6,3%) et les céphalées (6,8%). La proportion de patients ayant eu une exacerbation de BPCO sévère (nécessitant une hospitalisation) a été de 4,0% dans le groupe aclidinium/formotérol et de 4,6% dans le groupe placebo. L'EI grave le plus fréquemment rapporté a été les exacerbations de BPCO (2,1% dans le groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg, 2,7% dans le groupe placebo).

Dans une étude versus formotérol, les EI apparus en cours de traitement les plus fréquemment rapportés (≥ 5%) ont été les infections urinaires (6,6% des patients du groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg et 5,6% des patients du groupe formotérol), les sinusites (5,1% des patients du groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg versus 5,6% des patients du groupe formotérol) et les rhinopharyngites (6,4% des patients du groupe aclidinium/formotérol 400/12 µg versus 4,5% des patients du groupe formotérol).

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

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

08.2 Efficacité

8.2.1 Etude AMPLIFY⁷ versus chacun des composants

Cette étude avait pour double objectif d'évaluer d'une part la non-infériorité de l'aclidinium (EKLIRA GENUAIR) par rapport au tiotropium, et d'autre part la supériorité de l'efficacité de l'association fixe aclidinium/formotérol (DUAKLIR GENUAIR) comparativement à chacun des deux principes actifs.

⁷ Sethi, S. et al. AMPLIFY: a randomized, phase III study evaluating the efficacy and safety of aclidinium/formoterol vs monocomponents and tiotropium in patients with moderate-to-very severe symptomatic COPD. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2019;14:667-682.

Seuls les résultats relatifs à la bithérapie sont présentés ci-dessous. Les résultats concernant la monothérapie sont présentés dans l'avis EKLIRA GENUAIR (aclidinium).

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'aclidinium 400 µg deux fois par jour comparativement au tiotropium 18 µg une fois par jour - Évaluer la supériorité de l'association aclidinium/formotérol 400/12 µg par rapport à chacun des composants
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 aclidinium par rapport au tiotropium et étude de supériorité pour les comparaisons de l'association fixe aclidinium/formotérol par rapport à l'aclidinium et par rapport au formotérol.
Date et lieux de l'étude	Début du recrutement (1ère 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 $\geq$ 40 ans - Antécédents de tabagisme $\geq$ 10 paquets-années - 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) $\geq$ 10 (à l'inclusion et à la randomisation). Ce score évalue par questionnaire l'état de santé, en particulier la fonction respiratoire et son retentissement sur le 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$\pm$3 jours (permettant d'évaluer la stabilité de la BPCO), les patients étaient randomisés pour être traités dans l'un des 4 groupes de traitement de l'étude. (Figure 1) Après la randomisation (semaine 0), les patients étaient revus aux semaines 1, 4, 12, 18 et 24. Les patients étaient suivis 14$\pm$3 jours après l'arrêt du traitement. Le schéma illustre le déroulement de l'étude sur une période de 24 semaines. Les visites sont marquées à la semaine 0 (sélection), 1, 4, 12, 18, 24, et un suivi téléphonique à la fin. Les patients sont randomisés à la semaine 0. Les traitements comparés sont : Bromure d'aclidinium/Formotérol fumarate (BA/FF) 400/12 µg (deux fois/jour), Bromure d'aclidinium (BA) 400 µg (deux fois/jour), Formotérol fumarate (FF) 12µg (deux fois/jour), et Tiotropium (TIO) 18 µg (une fois/jour). Les périodes de sélection (14$\pm$3 jours) et de suivi (14$\pm$3 jours) sont indiquées aux extrémités du schéma.

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. - Traitements concomitants : 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) 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 secondaires étaient hiérarchisés comme suit : - Variation de l'AUC_{0-3/3h} du VEMS à la 24^e semaine par rapport aux valeurs initiales : association fixe aclidinium/formotérol versus aclidinium ; - Variation de l'AUC_{0-3/3h} du VEMS à la 24^e semaine par rapport aux valeurs initiales : association fixe aclidinium/formotérol versus formotérol. - Pourcentage de patients avec une amélioration ≥4 points par rapport à l'inclusion du score de qualité de vie SGRQ⁸ : association fixe aclidinium/formotérol versus aclidinium ; - Pourcentage de patients avec une amélioration ≥4 points par rapport à l'inclusion du score SGRQ : association fixe aclidinium/formotérol versus formotérol.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été déterminée pour montrer avec une puissance de 90% une différence statistiquement significative de 0,100 L sur la variation du VEMS matinal 1 h post-dose, à la 24^e semaine par rapport à l'inclusion entre l'association fixe aclidinium/formotérol 400/12 µg et l'aclidinium 400 µg, et de 0,065 L sur la variation du VEMS pré-dose, à la 24^e semaine par rapport à l'inclusion entre l'association fixe aclidinium/formotérol 400/12 µg et le formotérol 12 µg, en considérant un écart-type de 0,230 L.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse principale a été réalisée sur la population en intention de traiter, 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 avaient interrompu prématurément leur traitement (les données de la visite de fin de traitement ne sont pas incluses). L'efficacité évaluée par les deux co-critères de jugements principaux a été analysée 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. Le risque alpha a été fixé à 5%. Une analyse hiérarchisée selon une méthode séquentielle était prévue sur 4 critères secondaires.

⁸ Le questionnaire SGRQ (« St George respiratory questionnaire ») est un questionnaire de qualité de vie composé de 76 items développés pour mesurer l'état de santé en cas d'obstruction chronique des voies aériennes. Trois catégories sont évaluées dans le questionnaire SGRQ : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie).

8.2.1.2 Résultats de l'étude AMPLIFY

► Effectifs

Au total, 1 115 patients ont été randomisés dans les 3 groupes de traitement (sans le groupe tiotropium). Le taux de sortie d'étude était de 12,0% (38 patients) dans le groupe association fixe aclidinium/formotérol 400/12 µg alors qu'il était de 15,3% (73 patients) et de 16,6% (53 patients) respectivement dans les groupes aclidinium et formotérol. (Figure 2)

Les sorties pour arrêt de traitement dans le groupe association fixe aclidinium/formotérol 400/12 µg et dans les groupes aclidinium et formotérol, étaient principalement en lien avec un événement indésirable pour respectivement 11 patients (29%), 22 patients (30%) et 14 patients (26%).

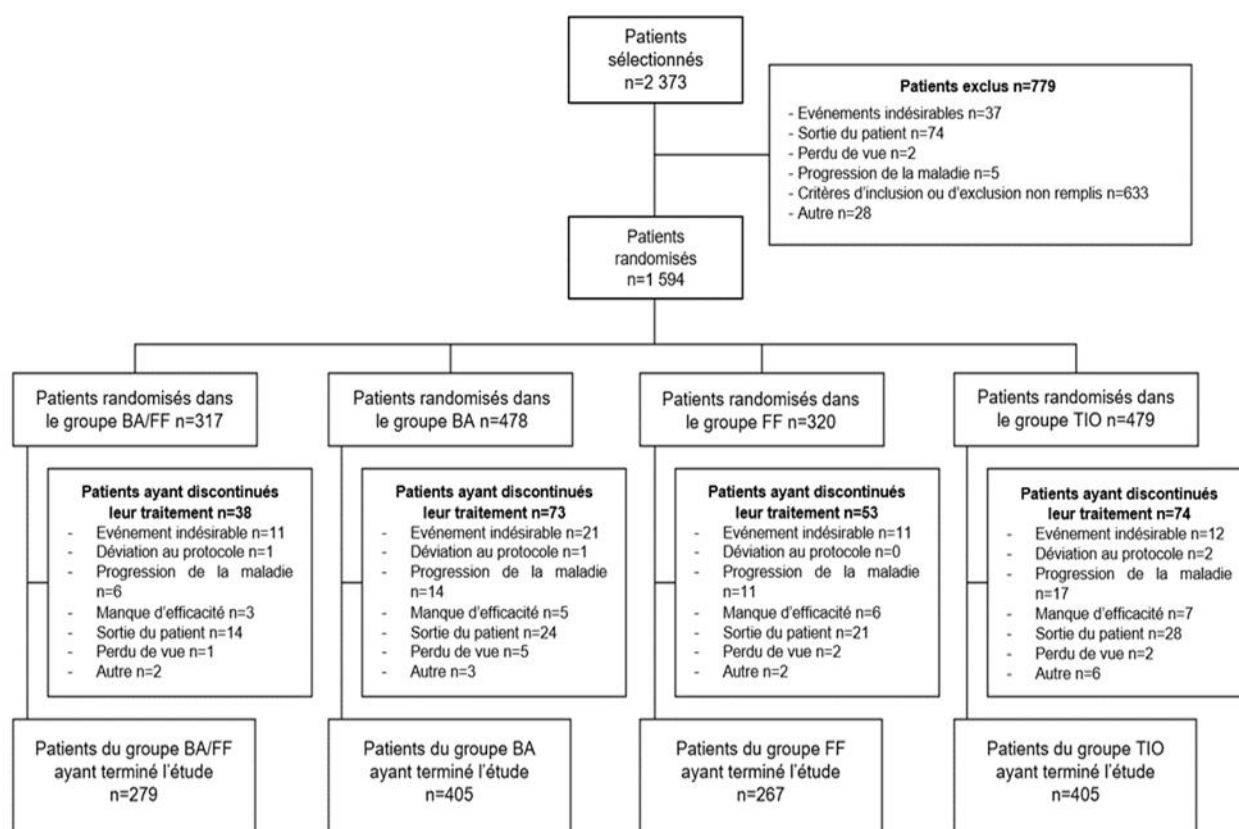


Figure 2 : Distribution des patients de l'étude AMPLIFY

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et les données sur la fonction pulmonaire post-bronchodilatation étaient comparables entre les groupes (Tableau 1).

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

Au total, 95,2% des patients utilisaient des médicaments en lien avec la BPCO avant l'entrée dans l'étude. Les traitements les plus utilisés (> 20% des patients) étaient les β_2 agonistes de courte durée d'action (85,4% des patients) et les anticholinergiques de courte durée d'action (29,5% des patients). L'utilisation de traitements de la BPCO avant l'entrée dans l'étude était similaire dans les trois groupes de traitement.

► Résultats d'efficacité sur les co-critères de jugement principaux

- **Variation du VEMS matinal 1 h post-dose de l'association fixe aclidinium/formotérol 400/12 μ g comparativement à l'aclidinium 400 μ g à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales :**

L'amélioration du VEMS matinal 1 h post-dose a été supérieure dans le groupe de l'association fixe aclidinium/formotérol 400/12 μ g par rapport au groupe aclidinium avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement de 0,084 L (IC_{95%} [0,051 ; 0,117] ; $p < 0,0001$). (Tableau 2)

Tableau 2 : Variation par rapport aux valeurs initiales, du VEMS matinal 1 h post-dose de l'association fixe aclidinium/formotérol par rapport à l'aclidinium

Variables (unité)	Aclidinium/formotérol	Aclidinium
VEMS initial (L)		
n	314	475
Moyenne (ET)	1,304 (0,519)	1,284 (0,506)
Changement par rapport à la valeur initiale à la semaine 24		
n	274	398
LS (ET)	0,253 (0,013)	0,169 (0,011)
Aclidinium/formotérol versus aclidinium à la semaine 24 (L)		
LS différence [95% CI]	0,084 [0,051 ; 0,117]	
p	< 0,0001	

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde, LS (Least Square) = moyenne des moindres carrés, ET : écart type

- **Variation du VEMS pré-dose de l'association fixe aclidinium/formotérol 400/12 µg comparativement au formotérol 12 µg à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales :**

L'amélioration du VEMS pré-dose a été supérieure sous l'association fixe aclidinium/formotérol 400/12 µg versus le formotérol avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement de 0,055 L (IC95% [0,023 ; 0,088] ; p=0,0009). (Tableau 3)

Tableau 3 : Variation par rapport aux valeurs initiales, du VEMS matinal 1 h post-dose de l'association fixe aclidinium/formotérol par rapport au formotérol

Variables (unité)	Aclidinium/formotérol	Formotérol
VEMS initial (L)		
n	314	319
Moyenne (ET)	1,304 (0,519)	1,266 (0,514)
Changement par rapport à la valeur initiale à la semaine 24		
n	274	259
LS (ET)	0,080 (0,014)	0,025 (0,014)
Aclidinium/formotérol versus formotérol à la semaine 24 (L)		
LS différence [95% CI]	0,055 [0,023 ; 0,088]	
p	0,0009	

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde, LS (Least Square) = moyenne des moindres carrés, ET : écart type

► **Résultats d'efficacité sur les critères secondaires hiérarchisés**

- **Variation de l'AUC_{0-3/3h} normalisé du VEMS de l'association fixe aclidinium/formotérol 400/12 µg par rapport à chacune des monothérapies à la 24^e semaine par rapport aux valeurs initiales :**

Les résultats montrent une différence statistiquement significative en faveur de l'association fixe aclidinium/formotérol par rapport à l'aclidinium de 0,075 L (IC95% [0,043 ; 0,107] ; (p<0,0001) et de 0,085 L (IC95% [0,052 ; 0,122] ; p<0,0001) par rapport au formotérol.

- **Pourcentage de patients atteignant une amélioration clinique significative du score total du SGRQ à la 24^e semaine :**

Les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative du pourcentage de patients avec une amélioration cliniquement pertinente de 4 unités du score SGRQ entre le groupe association fixe aclidinium/formotérol et les deux groupes de monothérapie, aclidinium et formotérol, (respectivement dans chacun des groupes 48,1%, 49,1% et 49,6%).

8.2.2 Méta-analyse en réseau

Compte tenu de l'absence de comparaison directe avec les autres associations LABA/LAMA, du fait des développements concomitants, le laboratoire a réalisé une méta-analyse en réseau comparant indirectement l'association aclidinium/formotérol avec les autres associations LABA/LAMA actuellement mises sur le marché sur les paramètres suivants : VEMS pré et post dose, score focal TDI⁹, score total SGRQ, exacerbations, tolérance. Compte tenu des limites méthodologiques de cette méta-analyse, les résultats présentés ci-après sont exploratoires et ne sont présentés qu'à titre indicatif.

⁹ Le score TDI (« Transition Dyspnoea Index ») permet d'évaluer les variations de la dyspnée par rapport à l'état initial. Il évalue : le handicap lié à la dyspnée (réduction fonctionnelle), qui détermine l'impact de la dyspnée sur la capacité à réaliser certaines activités, le type de tâches qui entraînent une dyspnée, l'importance de l'effort : niveau d'effort nécessaire pour provoquer une dyspnée. Le score TDI est compris entre -3 (détérioration majeure) et +3 (amélioration majeure) pour chaque domaine. Le score focal TDI correspond à la somme du score TDI pour chaque domaine et est donc compris entre -9 et +9. Les répondeurs sont les sujets ayant une variation TDI ≥ 1 unité.

8.2.2.1 Méthodologie de la méta-analyse en réseau

	Comparaison indirecte quantitative : méta-analyse en réseau
Objectif principal	Démontrer la place dans la stratégie thérapeutique de l'association acéclidinium / formotérol (340/12 µg) par rapport aux traitements standards de référence.
Méthode	Une revue systématique de la littérature a été réalisée pour estimer les résultats d'efficacité et de tolérance. Toutes les études étaient contrôlées randomisées, réalisées en double aveugle et multicentriques (cf. annexe). Les comparateurs ont été les associations fixes LABA/LAMA ou le placebo. Les critères d'inclusion et d'exclusion permettant la sélection des études ont été définis selon les critères PICOS (Population, Intervention, Comparateur, <i>Outcomes</i>, <i>Study design</i>). Les recherches bibliographiques ont été réalisées sur Medline, Embase (1996-2018), et la <i>Cochrane Library</i> via la plateforme OVID le 4 juin 2018. De plus, des recherches non systématiques ont été effectuées afin d'intégrer les publications pertinentes au projet et non identifiées via les recherches électroniques. Ces recherches ont inclus les résultats de l'étude AMPLIFY du laboratoire AstraZeneca ainsi que les résultats d'une précédente méta-analyse réalisée par le laboratoire le 24/03/2014. <pre> graph TD A[Publications identifiées via la recherche OVID (n=1463)] --> B[Publications pour sélections sur titre/abstract (n=1463)] B --> C[Publications pour sélection en texte intégral (n=163)] B --> D[Publications non pertinentes : 1296 (critères d'exclusion multiples possibles) • Non pertinence du design : 687 • Non pertinence du traitement : 275 • Non pertinence des outcomes : 166 • Non pertinence du comparateur : 100 • Non pertinence des timepoints : 94 • Non pertinence de la population : 78 • Doublons : 1] E[Publications additionnelles identifiées via d'autres sources (n=5) • Précédente Revue de la littérature : 4 • Résultats de l'étude AMPLIFY : 1] --> C C --> F[15 publications sélectionnées sur les critères PICOS • 13 texte intégraux • 1 rapport d'étude clinique • 1 abstract] C --> G[Publications exclues : 153 • Résultats retrouvés dans une étude préalablement extraite : 77 • Texte intégral non disponible : 30 • Non pertinence des timepoints : 20 • Non pertinence du design : 15 • Doublons : 7 • Non pertinence du comparateur : 2 • Non pertinence du traitement : 1 • Non pertinence des outcomes : 1] </pre>
	Figure 3 : diagramme des publications <pre> graph LR T18[Tiotropium 18µg] --- ZEP117115, DB2113380, DB2113374 U62[Umeclidinium/vilanterol 62.5/25µg] T18 --- AMPLIFY A400[Acéclidinium/Formotérol 400/12 µg] T18 --- SPARK, ARISE, SHINE G110[Glycopyrronium/indacaterol 110/50µg] U62 --- DB2113373, DB2114634 P[Placebo] A400 --- ACLIFORM, AUGMENT P G110 --- SHINE, ENLIGHTEN P P --- NCT00528996, NCT00387088 T5[Tiotropium 5µg] T5 --- TONADO 1&2 T55[Tiotropium/olodaterol 5/5 µg] </pre> Figure 4 : Réseau de preuves

Principaux critères d'inclusion	Patients adultes (18 ans et plus) atteints de BPCO modérée à sévère (selon les critères GOLD).
Principaux critères de non-inclusion	• Patients âgés de moins de 18 ans • Patients asthmatiques, non atteints de BPCO
Groupes de traitement	A l'issue des revues de la littérature, 15 études ont été retenues pour construire le réseau et concernent les traitements suivants : • 2 études comparant l'association glycopyrronium/ indacaterol 110/50 µg à un groupe placebo : Bateman et al 2013 and Dahl et al 2013 ; • 2 études comparant l'association glycopyrronium/ indacaterol 110/50 µg au tiotropium 18 µg : Wedzicha et al 2013 and Asai 2013 ; • 2 études comparant l'association umeclidinium/vilantérol 62,5/25 µg à un groupe placebo : Donohue et al 2013 and Zheng et al 2015 ; • 3 études comparant l'association umeclidinium/vilantérol 62,5/25 µg au tiotropium 18 µg : Decramer et al 2014, NCT01316900 and NCT01316913 and Malekiyazdi et al 2014 ; • 2 études comparant l'association aclidinium/formotérol 400/12 µg à un groupe placebo : Singh et al 2014 and d'Urzo et al 2014 ; • 1 étude comparant l'association aclidinium/formotérol 400/12 µg au tiotropium 18 µg : CSR AMPLIFY ; • 1 étude comparant l'association tiotropium/olodaterol 5/5 µg au tiotropium 5 µg : Ferguson et al 2017 ; • 2 études comparant le tiotropium 5 µg à un groupe placebo : Bateman, et al 2010 and Abrahams et al 2013.
Critères de jugement	Les critères d'évaluation utilisés dans la méta-analyse en réseau incluait : • Des critères d'efficacité : VEMS pré dose et post dose, score total SGRQ, proportion de patients atteignant une réponse significative du score total SGRQ, score TDI, proportion de patients atteignant une réponse significative du score TDI, pourcentage de patients ayant présentés plus d'une exacerbation de leurs symptômes. • Des critères de tolérance : événements indésirables, événements indésirables graves, arrêts de traitement suite à un événement indésirable, hospitalisations.
Analyse statistique	La méta-analyse en réseau a été réalisée selon une approche bayésienne. Le modèle relie les données des études individuelles aux paramètres de base reflétant l'effet du traitement relatif de chaque intervention comparée à un traitement de référence (placebo). Sur la base de ces paramètres, l'efficacité relative entre l'ensemble des traitements mis en concurrence a été obtenue. Pour chaque résultat, une approche à effets fixes était évaluée. Le choix de cette approche était dû au nombre limité d'études utilisées dans le réseau afin de relier les études entre elles. Le modèle à effets fixes suppose que les différences entre les effets de traitement relatifs réels entre les études dans le réseau de preuve sont uniquement dues aux différences de comparaisons de traitement (c'est-à-dire qu'il n'existe aucune variation des effets de traitements relatifs pour une comparaison par paires particulière). L'hétérogénéité est supposée constante pour chaque comparaison entre les traitements étudiés. La méthodologie proposée est en ligne avec les recommandations de la HAS¹⁰. Les résultats de la méta-analyse en réseau renseignent sur l'efficacité relative des traitements entre eux.

Le tableau en annexe résume les essais multicentriques comparatifs randomisés, réalisés en double aveugle et répertoriés dans le cadre de la revue systématique de la littérature.

8.2.2.2 Résultats de la méta-analyse en réseau

Un total de 15 publications (13 textes intégraux, un abstract et un rapport d'étude) comparatives, randomisées, réalisées en double aveugle ont été sélectionnées. Le nombre total de patients inclus dans la méta-analyse n'est pas précisé.

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Indirect comparisons, Methods and validity. (2009).

► Caractéristiques des patients

L'âge médian des patients était compris entre 62 et 65 ans et était comparable entre les différentes études. La population étudiée était majoritairement masculine (50 à 94%).

Dans l'ensemble, les mesures de spirométries à l'inclusion montraient un rapport VEMS/CVF compris entre 39,3% et 55,0% et un pourcentage de VEMS prédit entre 40,3% et 55,7%. Le score à l'inclusion de VEMS se situait entre 1,13 L et 1,49 L et la moyenne de CVF rapporté se situait entre 2,350 L et 3,027 L. Dans ces études, les patients étaient atteints de BPCO depuis une durée médiane de 5,5 à 9,9 ans.

Entre les différentes études, le pourcentage de patients par groupe de traitement ayant recours à un traitement à base de corticostéroïdes inhalés était compris entre 3,2% et 76%.

Par ailleurs, toutes les études incluaient des patients qui étaient ou avaient été fumeurs et dont le pourcentage variait entre 25% et 59%. Le nombre moyen de paquets de cigarette fumés par an était compris entre 36,3 et 53,3 paquets-années.

► Données d'efficacité issues de la méta-analyse

Variation du VEMS pré dose à 24 semaines

Toutes les études sélectionnées ont évalué le VEMS pré dose.

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent une amélioration du VEMS pré dose en faveur de l'acélinium/formotérol 400/12 µg en comparaison au placebo (différence de -0,13 [-0,15 ; -0,10]) et au tiotropium 18 µg (différence de -0,03 [-0,06 ; -0,01]).

Les associations glycopyrronium/indacatérol 110/50 µg, umeclidinium/vilantérol 62,5/25 µg et tiotropium/olodatérol 5/5 µg suggèrent à une amélioration du VEMS pré-dose par rapport à l'association acélinium/formotérol 400/12 µg ; les différences observées sont respectivement de 0,04 (0,00 ; 0,07), de 0,05 (0,02 ; 0,08) et de 0,04 (0,01 ; 0,07).

Variation du VEMS post dose à 24 semaines

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent une amélioration du VEMS post dose en faveur de l'acélinium/formotérol 400/12 µg en comparaison au placebo (différence de -0,28 [-0,30 ; -0,26]) et au tiotropium 18 µg (différence de -0,09 [-0,12 ; -0,07]).

Les résultats semblent en faveur de l'association glycopyrronium/indacatérol 110/50 µg comparé à l'association acélinium/formotérol 400/12 µg (différence de -0,04 [0,01 ; 0,08]).

Score SGRQ à 24 semaines

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent une amélioration supérieure du SGRQ en faveur de l'association acélinium/formotérol 400/12 µg en comparaison au placebo (différence de 2,18 [0,84 ; 3,52]). Les résultats suggèrent une différence en faveur de l'association glycopyrronium/indacatérol 110/50 µg comparé à l'acélinium/formotérol 400/12 µg (différence de -2,15 [-4,02 ; -0,28]).

Répondeurs SGRQ à 24 semaines

Le pourcentage de patients répondeurs pour le score SGRQ à 24 semaines semble supérieur pour le groupe acélinium/formotérol par rapport au placebo (différence de 0,71 [0,57 ; 0,88]). Les associations tiotropium/olodatérol 5/5 µg et glycopyrronium/indacatérol 110/50 µg semblent montrer un pourcentage de patients répondeurs pour le score SGRQ supérieur par rapport à l'association acélinium/formotérol 400/12 µg (respectivement des différences de 1,45 [1,06 ; 1,99]) et 1,33 [1,02 ; 1,75]).

Score TDI à 24 semaines

Les résultats suggèrent une amélioration du score TDI dans le groupe acélinium/formotérol par rapport au groupe placebo (différence de -1,36 [-1,77 ; -0,95]), tiotropium 5 µg (différence de -0,84 [-1,45 ; -0,23]) et tiotropium 18 µg (différence de -0,60 [-1,19 ; -0,02]).

Pourcentages répondeurs score TDI à 24 semaines

Les résultats suggèrent un nombre de patients répondeurs pour le score focal TDI supérieur pour l'association acélinium/formotérol 400/12 µg par rapport au placebo (différence de 0,43 [0,34 ; 0,54]).

Patients avec plus d'une exacerbation à 24 semaines

Les résultats suggèrent une probabilité d'une exacerbation inférieure pour l'association aclidinium/formotérol par rapport au placebo (différence de 1,31 [1,00 ; 1,73]).

08.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude AMPLIFY à l'aide du questionnaire SGRQ, qui faisait partie de l'analyse hiérarchisée (cf. rubrique 8.2.1.2). Les résultats n'ont pas montré de différence entre les groupes.

Des données de qualité de vie étaient également disponibles dans la méta-analyse en réseau de comparaison indirecte. Considérant son caractère exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques

8.4.1.1 Etude Amplify

Au total, 1 108 patients ont reçu au moins une dose de médicament aclidinium 400 µg et/ou formotérol 12 µg lors de l'étude. La durée moyenne de traitement était de 159,4 jours pour le groupe association fixe aclidinium/formotérol, de 155,9 jours pour le groupe aclidinium et de 153,2 jours pour le groupe formotérol.

Événements indésirables

Au total, la fréquence des événements indésirables était similaire entre les groupes. Elle était de 58,3%, 60,8% et 65,8% pour respectivement le groupe aclidinium/formotérol, le groupe aclidinium et le groupe formotérol. (Tableau 4)

Les arrêts de traitement liés aux événements indésirables étaient légèrement plus fréquents dans le groupe formotérol (8,5%) par rapport aux groupes aclidinium/formotérol (5,4%) et aclidinium (7,8%).

Tableau 4 : Fréquence des événements indésirables de l'étude clinique AMPLIFY

Nombre de patients par catégories d'événement indésirable (%)	Aclidinium/formotérol (N = 314)	Aclidinium (N = 475)	Formotérol (N = 319)
EI	183 (58,3)	289 (60,8)	210 (65,8)
EI conduisant à l'arrêt du traitement	17 (5,4)	37 (7,8)	27 (8,4)
EI grave	23 (7,3)	41 (8,6)	22 (6,9)
Événement cardiaque majeur	2 (0,6)	2 (0,4)	4 (1,3)
Décès	1 (0,3)	1 (0,2)	4 (1,3)

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des exacerbations de BPCO (17,8%, 19,0% et 21,3% respectivement dans le groupe aclidinium/formotérol, dans le groupe aclidinium et dans le groupe formotérol), une rhinopharyngite (11,5%, 9,9% et 12,2% respectivement dans le groupe aclidinium/formotérol, dans le groupe aclidinium et dans le groupe formotérol) ou des céphalées (5,1%, 4,0% et 5,3% respectivement dans le groupe aclidinium/formotérol, dans le groupe aclidinium et dans le groupe formotérol). (Tableau 5)

Tableau 5 : Nombre (%) de patients ayant rapporté un événement indésirable (≥ 1 % des patients) - AMPLIFY

Nombre de patients (%)	Acildinium/formotérol (N = 314)	Acildinium (N = 475)	Formotérol (N = 319)
Tous les événements	183 (58,3)	289 (60,8)	210 (65,8)
Exacerbation de BPCO	56 (17,8)	90 (19,0)	68 (21,3)
Rhinopharyngite	36 (11,5)	47 (9,9)	39 (12,2)
Céphalées	16 (5,1)	19 (4,0)	17 (5,3)
Infection des voies aériennes supérieures	8 (2,6)	13 (2,7)	7 (2,2)
Dyspnée	6 (1,9)	14 (3,0)	6 (1,9)
Douleurs dorsales	15 (4,8)	7 (1,5)	8 (2,5)
Toux	6 (1,9)	7 (1,5)	4 (1,3)
Sinusites	8 (2,6)	10 (2,1)	6 (1,9)
Hypertension	7 (2,2)	8 (1,7)	9 (2,8)
Pneumonie	8 (2,6)	4 (0,9)	7 (2,2)
Diarrhée	6 (1,9)	9 (1,9)	7 (2,2)
Arthralgie	8 (2,6)	4 (0,8)	3 (0,9)
Infections urinaires	4 (1,3)	5 (1,1)	8 (2,5)

► Événements indésirables d'intérêt

L'incidence des événements cardiovasculaires majeurs était inférieure dans le groupe acildinium (0,4%) par rapport aux groupes association fixe acildinium/formotérol (0,6%) et formotérol (1,3%). (Tableau 6).

Tableau 6 : Événements cardiaques majeurs - AMPLIFY

n (%)	Acildinium/formotérol (N = 314)	Acildinium (N = 475)	Formotérol (N = 319)
Événements cardiovasculaires	2 (0,6)	2 (0,4)	4 (1,3)
Infarctus non-fatal	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Accident vasculaire cérébral non-fatal	1 1 (0,3)	1 (0,2)	2 (0,6)

L'incidence des pneumonies et infections des voies aériennes inférieures était inférieure dans le groupe acildinium (2,3%) comparativement aux groupes association fixe acildinium/formotérol (3,5%) et formotérol (3,5%). (Tableau 7).

Tableau 7 : Pneumonies et infections des voies aériennes inférieures - AMPLIFY

n (%)	Acildinium/formotérol (N = 314)	Acildinium (N = 475)	Formotérol (N = 319)
Tous les événements	11 (3,5)	11 (2,3)	11 (3,5)
Pneumonie	8 (2,6)	4 (0,8)	7 (2,2)
Bronchite	1 (0,3)	5 (1,1)	2 (0,6)
Infections des voies aériennes inférieures	2 (0,6)	1 (0,2)	2 (0,6)
Exacerbations infectieuses	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Epanchement pleural infectieux	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0°)

► Événements indésirables graves

Le pourcentage d'événements indésirables graves était plus élevé dans le groupe acildinium (8,6%) par rapport aux groupes acildinium/formotérol (7,3%) et formotérol (6,9%). Les événements indésirables graves les plus fréquents étaient une exacerbation de BPCO chez 11 patients du groupe acildinium, 10 patients du groupe formotérol et 7 patients du groupe acildinium/formotérol, ainsi qu'une pneumonie chez 3 patients du groupe acildinium, 4 patients du groupe acildinium/formotérol et 1 patient du groupe formotérol.

► Décès

Au total, 6 décès ont été rapportés dans l'étude :

- 1 décès dans le groupe association fixe aclidinium/formotérol suite à une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse associée à la BPCO ;
- 1 décès dans le groupe aclidinium suite à un choc septique ;
- 4 décès dans le groupe formotérol suite à : une embolie pulmonaire, un cancer du pancréas de stade IV, une masse pulmonaire gauche et un décès de cause inconnu.

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

8.4.1.2 Méta-analyse en réseau

Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes de nombre d'événements indésirables de l'association aclidinium/formotérol par rapport aux médicaments de comparaison.

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

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 d'aclidinium/formotérol étaient les suivants :

Tableau 8 : Risques importants identifiés et potentiels ; informations manquantes

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Événements cardiaques (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque) (aclidinium) - Événements cérébro-vasculaires (accident cérébro-vasculaire, accident ischémique transitoire) (aclidinium) - Mortalité (aclidinium)
Informations manquantes	- Sécurité chez les patients avec une maladie concomitante importante n'ayant pas été inclus dans les essais cliniques : • Arythmie de diagnostic récent ou non stabilisée, infarctus du myocarde récent, angor instable ou insuffisance cardiaque (classe III ou IV de la classification NYHA) ayant nécessité une hospitalisation récente (aclidinium) ; • Hypertrophie bénigne de la prostate symptomatique ; • Rétention urinaire (aclidinium) - Sécurité chez les patients avec une dysfonction hépatique ou rénale sévère (aclidinium/formotérol) - Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante (aclidinium/formotérol)

8.4.3 Données issues des PSUR

Depuis l'obtention de la première AMM de l'association fixe aclidinium/formotérol le 19 novembre 2014 dans l'Union Européenne, cette association a été approuvée dans 72 pays sous les dénominations de DUAKLIR GENUAIR et BRIMICA GENUAIR.

A la date du 19 novembre 2018, l'exposition mondiale cumulée en post-commercialisation de l'association fixe aclidinium/formotérol selon les données de vente disponibles depuis le lancement a été estimée à 511 821 patients/années (basée sur une posologie journalière de 2 inhalations par jour).

Des réactions anaphylactiques, angor et stomatites ont été signalées dans le PBRER couvrant la période du 20 novembre 2014 au 19 mai 2015. A la fin de cette période des modifications ont été effectuées dans le document de référence sur la tolérance (Company Core Data sheet). Les réactions anaphylactiques et les stomatites ont été ajouté à la liste des effets indésirables lors de la mise à jour du RCP européen le 22 août 2016. L'angor a été ajouté à la liste des effets indésirables lors de la mise à jour du RCP européen le 16 février 2017.

A la suite du PBRER couvrant la période du 20 novembre 2017 au 19 novembre 2018, les œdèmes périphériques ont été retirés des événements indésirables lors de la mise à jour du RCP européen le 23 août 2019.

8.4.4 Données issues du RCP

« Synthèse du profil de sécurité

L'expérience en termes de sécurité avec Duaklir Genuair comprend l'exposition dans les essais cliniques à la dose thérapeutique recommandée pendant une durée allant jusqu'à 12 mois et les données recueillies depuis la post-commercialisation.

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

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

Tableau de synthèse des effets indésirables

Le programme de développement clinique de Duaklir Genuair a été mené chez des patients atteints de BPCO modérée ou sévère. Au total, 1 222 patients ont été traités avec Duaklir Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes. Les fréquences attribuées aux effets indésirables sont basées sur les taux d'incidence bruts observés avec Duaklir Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes dans l'analyse groupée des études cliniques de phase III contrôlées contre placebo d'une durée d'au moins six mois ou à travers l'expérience acquise avec les principes actifs pris individuellement.

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 and infestations	Nasopharyngite	Fréquent
	Infection urinaire	
	Sinusite	
	Abcès dentaire	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Rare
	Angio-œdème	Fréquence indéterminée
	Réaction anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Peu fréquent
	Hyperglycémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Insomnie	Fréquent
	Anxiété	
	Agitation	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Étourdissements	
	Tremblements	
Affections oculaires	Dysgueusie	Peu fréquent
	Vision trouble	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent
	QTc allongé à l'électrocardiogramme	
	Palpitations	
	Angor	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
	Irritation de la gorge	
	Bronchospasme, notamment paradoxal	Rare

Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausée Sécheresse buccale	Fréquent
	Stomatite	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée Prurit	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie Spasmes musculaires	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire	Peu fréquent
Investigations	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	Fréquent
	Augmentation de la tension artérielle	Peu fréquent

08.5 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de DUAKLIR GENUAIR, association fixe d'acéclidinium et formotérol, 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 le 16 mars 2016 par la Commission qui avait considéré que le service médical rendu par DUAKLIR GENUAIR était insuffisant dans l'indication de l'AMM.

Les nouvelles données concernant l'efficacité et la tolérance de l'acéclidinium seul sont présentées dans l'avis EKLIRA GENUAIR du 16 juin 2020.

► Efficacité

Lors de la précédente évaluation, le laboratoire avait fourni les résultats de deux études (LAC-30 et LAC-31) randomisées en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association fixe acéclidinium/formotérol versus l'acéclidinium, le formotérol et un placebo.

La Commission avait alors estimé que « La variation du VEMS post-dose a été significativement plus importante dans le groupe acéclidinium/formotérol 400/12 µg par rapport au groupe acéclidinium 400 µg seul (différence moyenne ajustée population groupée : 0,118 L, $p < 0,0001$), reflet de l'efficacité du formotérol. Dans chacune des 2 études et dans l'analyse groupée, la variation du VEMS pré-dose a été significativement plus importante dans le groupe acéclidinium/formotérol 400/12 µg par rapport au groupe formotérol 12 µg en monothérapie, mais non cliniquement pertinente (différence moyenne ajustée étude LAC-30 : +0,085 L ; $p < 0,0001$; étude LAC-31 : +0,045 L ; $p = 0,010$; population groupée : +0,068 L ; $p < 0,0001$, seuil de pertinence clinique $\geq 0,100$ L). Cette étude montre que l'acéclidinium n'apporte pas d'efficacité cliniquement pertinente supplémentaire au formotérol sur le critère principal du VEMS pré-dose. »

Les nouvelles données sont essentiellement constituées des résultats de l'étude AMPLIFY qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association fixe acéclidinium/formotérol versus l'acéclidinium et le formotérol sur la fonction respiratoire, chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère.

A 24 semaines, les résultats ont montré sur le critère de jugement principal que :

- l'association fixe acéclidinium/formotérol améliore le VEMS 1 h post-dose (co-critère de jugement principal) de 0,084 mL (IC_{95%} [0,051 ; 0,117], $p < 0,0001$) par rapport à l'acéclidinium seul ;
- l'association fixe acéclidinium/formotérol améliore le VEMS pré-dose (co-critère de jugement principal) de 0,055 mL (IC_{95%} [0,023 ; 0,088], $p = 0,0009$) par rapport au formotérol seul.

L'association fixe acéclidinium/formotérol a de plus été plus efficace sur la variation de l'AUC_{0-3h} du VEMS (critère secondaire hiérarchisé) à la 24^e semaine versus chaque monothérapie :

- acéclidinium/formotérol versus acéclidinium : + 0,075 L (IC_{95%} [0,043 ; 0,107] ; $p < 0,0001$) ;
- acéclidinium/formotérol versus formotérol : + 0,085 L (IC_{95%} [0,052 ; 0,122] ; $p < 0,0001$).

Les différences observées sur les différents critères ci-dessus sont sous le seuil de pertinence clinique.

Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative sur la qualité de vie, évaluée selon le score SGRQ, (critère secondaire hiérarchisé) entre l'association fixe aclidinium/formotérol et chacune des monothérapies.

Le laboratoire a également fourni les résultats issus de la méta-analyse en réseau de comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer les différentes associations de LABA/LAMA entre elles. Les résultats sont uniquement exploratoires et d'interprétation limitée.

► Tolérance

Dans l'étude AMPLIFY, la fréquence des événements indésirables a été similaire entre les groupes association fixe aclidinium/formotérol (58,3%), aclidinium (60,8%) et formotérol (65,8%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe aclidinium/formotérol ont été des exacerbations de BPCO (17,8%), des rhinopharyngites (11,5%) et des céphalées (5,1%). Ces événements indésirables sont conformes au profil de tolérance connu de chacun des composants de l'association fixe aclidinium/formotérol.

► Discussion

Lors de la précédente évaluation, la Commission avait estimé que « les résultats ne mettent pas en évidence une amélioration de la dyspnée avec l'association fixe versus l'aclidinium ou le formotérol. Les résultats sur l'amélioration de l'état de santé lié à la maladie ne sont pas homogènes, donc difficilement interprétables.

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

Dans la nouvelle étude déposée, AMPLIFY, ayant inclus des patients atteints de BPCO modérée à très sévère, les critères de jugements principaux et les critères de jugements secondaires hiérarchisés sont essentiellement fonctionnels.

Les résultats de l'étude AMPLIFY ont mis en évidence une amélioration de la fonction respiratoire sur des données relatives à l'évaluation du VEMS par l'association fixe versus l'aclidinium seul et le formotérol seul, avec une quantité d'effet modeste. Les différences entre les groupes sont en deçà des seuils de pertinence clinique. Les données de l'étude AMPLIFY ayant comparé la monothérapie par aclidinium versus tiotropium ont également été prises en compte (cf. avis de EKLIRA GENUAIR du 16 juin 2020).

Aucune différence d'amélioration de la qualité de vie n'a été observée entre ces 3 groupes dans cette étude. Il n'y a pas de donnée robuste sur les exacerbations.

Le profil de tolérance de l'association fixe aclidinium/formotérol est conforme aux profils attendus de chacun des composants.

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

En conséquence, DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

08.6 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{11,12}

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 symptomatologie invalidante quotidienne persiste malgré une utilisation journalière répétée d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.

Une réévaluation clinique et fonctionnelle est proposée 1 à 3 mois après une nouvelle prescription médicamenteuse, 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 peut 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 (mMRC¹³ ≥ 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 DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol) dans la stratégie thérapeutique

DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol) est un médicament de seconde ligne chez les patients atteints de BPCO de stade modéré à très sévère en cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur de longue durée d'action utilisé en monothérapie.

¹¹ 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.

¹² 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

¹³ L'échelle mMRC (Modified Medical Research Council) varie de 0 à 4 (dyspnée au moindre effort de la vie courante).

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, notamment les associations libres et fixes de LABA et LAMA.
- Cette spécialité est un traitement de seconde ligne.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la BPCO,
 - de sa prévalence,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
 - de 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,
- DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol) 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 DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol) est modéré 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 « traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'efficacité de l'association aclidinium/formotérol par rapport à l'aclidinium seul sur le VEMS 1 h post-dose (différence de 0,084 L (IC95% [0,051 ; 0,117]) et par rapport au formotérol sur le VEMS pré-dose (différence de 0,055 L (IC95% [0,023 ; 0,088]), critères intermédiaires, avec une quantité d'effet modeste, en deçà des seuils de pertinence clinique ;
- de l'absence de donnée robuste de l'association aclidinium/formotérol concernant la fréquence des exacerbations et de la dyspnée (critères de jugements secondaires non hiérarchisés mais pertinents) ;
- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie de l'association aclidinium/formotérol par rapport à l'aclidinium seul ni par rapport au formotérol seul ;
- du besoin médical partiellement couvert notamment par d'autres associations fixes ou libres à base de LABA et LAMA ayant démontré une efficacité modeste sur la bronchodilatation ;

la commission de la Transparence considère que DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations, libres ou fixes, d'anticholinergique de longue durée d'action et d'agoniste β_2 de longue durée d'action 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 non contrôlés par un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie et nécessitant une bithérapie de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action.

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^{14,15}. Rapporté 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.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer le nombre de patients atteints de BPCO insuffisamment contrôlés par un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie et nécessitant une bithérapie de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action.

Selon les données du SNIIRAM de 2018, le nombre de patients uniques ayant présenté au moins une fois au remboursement dans l'année une ordonnance contenant (1 LAMA ET 1 LABA) ou 1 association fixe LAMA/LABA est de 741 083

A partir de ces données, la population cible de DUAKLIR GENUAIR (aclidinium/formotérol) est donc estimée à 740 000 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 11 au 14 juin 2020 Date d'adoption : 16 juin 2020
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>DUAKLIR GENUAIR 340 µg/ 12 µg, poudre pour inhalation</u> 1 inhalateur de 60 doses (CIP : 34009 300 105 8 7) 3 inhalateurs de 60 doses (CIP : 34009 550 042 0 2)
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) : 19 novembre 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R03AL05