



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 MARS 2021

acétate d'indacatérol / bromure de glycopyrronium / furoate de mométasone
ENERZAIR BREEZHALER 114 µg / 46 µg / 136 µg, poudre pour inhalation en
gélule

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta 2 agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et des exacerbations, la réduction de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, tout en limitant les effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA). Ces traitements ont été initialement utilisés seuls ; cependant la stratégie combinant un bêta-2 agoniste inhalé de longue durée d'action (LABA) mais de court délai d'action (formotérol) à un corticoïde inhalé est maintenant également recommandée ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA). D'autres médicaments ont une place limitée, soit du fait de la modicité de leur taille d'effet (les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast), soit du fait de leur faible marge thérapeutique (la théophylline à libération prolongée). Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. La stratégie d'adaptation des traitements est définie par le GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention).

L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose modérée et de LABA (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose forte et de LABA, avec au besoin l'adjonction d'un LAMA (tiotropium) ou d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

Dans tous ces cas, le traitement de la crise à privilégier est celui d'une association formotérol/corticoïde inhalé de faible dose.

Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant une éventuelle escalade thérapeutique, il convient d'éliminer un diagnostic différentiel, d'évaluer l'observance du traitement, de vérifier et de corriger éventuellement la technique d'inhalation, de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées.

Les patients insuffisamment contrôlés avec un traitement de fond par une association CSI /LABA à dose forte au palier 5 du GINA ont les options de traitement suivantes, en plus d'optimiser l'observance du traitement et la modification des facteurs de risque :

- augmentation de la dose de CSI ;
- ajout d'un LAMA ;
- corticothérapie orale ;
- ajout d'une biothérapie selon le phénotype.

Au palier 5, il est important de pouvoir moduler les doses de CSI en fonction des besoins du patient. On utilise alors les différents dosages des associations CSI/LABA.

Place du médicament

ENERZAIER BREEZHALER est une triple association fixe de :

- un corticoïde inhalé (CSI) : le furoate de mométasone,
- un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) : l'acétate d'indacatérol,
- et d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) : le bromure de glycopyrronium.

Ce médicament est une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère, au palier 5 selon la classification GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de CSI et un LABA, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

La Commission rappelle qu'ENERZAIER BREEZHALER contient **une forte dose fixe** de corticoïde (160 µg), ce qui a plusieurs conséquences :

- **ENERZAIER BREEZHALER ne permet pas d'ajuster le traitement du patient pour rechercher la dose de CSI minimale efficace.** Dans le cas où une baisse de dose de CSI est à envisager, une association libre de CSI/LABA/LAMA devra être utilisée.
- le traitement des symptômes chez les patients traités par ce médicament ne pourra faire appel qu'à un bêta 2 agoniste de courte durée d'action, ce qui n'est pas l'option préférentielle au palier 5. Pour rappel, l'option préférentielle de prise en charge des patients au palier 5 repose sur la stratégie dite « SMART » (Single Maintenance And Reliever Therapy), qui permet un traitement

de fond et des symptômes à l'aide de la même association (faible dose de CSI + formotérol), dont l'efficacité a été démontrée sur les exacerbations.

► Recommandations particulières

Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.

En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.

La Commission rappelle que les patients éligibles à ENERZAIR BREEZHALER ont un asthme sévère (palier 5), insuffisamment contrôlé, avec des symptômes respiratoires permanents, très invalidants et nécessitent parfois un recours aux soins d'urgence. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. D'autre part, la persistance de l'obstruction bronchique (VEMS/CVF < 70%) peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire. La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme afin de préserver au mieux la fonction respiratoire.

De plus, ces patients nécessitent une prise en charge optimisée impliquant :

- de confirmer le diagnostic d'asthme sévère et d'éliminer un diagnostic différentiel via une exploration exhaustive ;
- d'évaluer l'observance du traitement, celle-ci constituant un des piliers du contrôle de l'asthme et notamment des exacerbations ; l'adhérence à un traitement de contrôle de l'asthme à long terme est faible en vie réelle (moins de 60 %) ;
- de vérifier et de corriger la technique d'inhalation dans les cas où celle-ci n'est pas bonne, une éducation thérapeutique suffisante étant un élément essentiel dans la prise en charge ;
- de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes ou toxiques domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées ;
- et d'adapter le choix du médicament dans un contexte où ENERZAIR BREEZHALER présente des spécificités en raison notamment de sa dose fixe élevée de corticoïdes (cf. stratégie thérapeutique).

Enfin, la prise en charge de ces patients sévères nécessite parfois l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pendant une période de durée significative, et il convient d'évaluer régulièrement et précisément leur intérêt au regard des effets indésirables de ces traitements au long cours, tout en recherchant la dose minimale efficace.

Compte tenu de ces éléments, la Commission recommande que la prescription initiale d'ENERZAIR BREEZHALER soit réalisée en concertation avec un pneumologue.

Motif de l'examen	Réévaluation suite à une saisine de la Commission.
Indication(s) concernée(s)	Enerzair Breezhaler est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta 2 agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.
SMR	MODERE
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'association fixe triple indacatérol/glycopyrronium/mométasone (150/50/160 µg), comparative-ment à une bithérapie CSI/LABA (mométasone/indacatérol) à forte dose sur la fonction pulmonaire évaluée par le VEMS résiduel à 26 semaines, mais prenant en compte : • le choix peu pertinent du comparateur de l'étude qui est approuvé pour des stades moins avancés que ceux ciblés par cette trithérapie, • la faible pertinence clinique de la quantité d'effet sur le VEMS à 26 semaines (différence observée de +65 mL), et l'absence de différence significative sur le contrôle de l'asthme (évalué sur l'ACQ-7 à 26 semaines) par rapport à la bithérapie indacatérol/mométasone (150/320 µg), • l'absence de démonstration robuste d'une efficacité sur les exacerbations, ce critère ayant été évalué de façon exploratoire (critère secondaire non hiérarchisé) dans l'étude de supériorité ; - de la démonstration de la non-infériorité par rapport à la triple association libre salmétérol/fluticasone (50 / 500 µg), 2 fois par jour, + tiotropium (5 µg), 1 fois par jour, sur la variation du score de qualité de vie AQLQ après 24 semaines de traitement, dans une étude en ouvert ce qui en limite la pertinence ; - du besoin médical partiellement couvert par les alternatives existantes ; la Commission de la Transparence considère qu'ENERZAIR BREEZHALER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de CSI et un LABA, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.
ISP	ENERZAIR BREEZHALER n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ENERZAIR BREEZHALER est une triple association fixe de : - un corticoïde inhalé (CSI) : le furoate de mométasone, - un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) : l'acétate d'indacatérol, - et d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) : le bromure de glycopyrronium. Ce médicament est une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère, au palier 5 selon la classification GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de CSI et un LABA, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente. La Commission rappelle qu'ENERZAIR BREEZHALER contient une forte dose fixe de corticoïde (160 µg), ce qui a plusieurs conséquences : - ENERZAIR BREEZHALER ne permet pas d'ajuster le traitement du patient pour rechercher la dose de CSI minimale efficace. Dans le cas où une baisse de dose de CSI est à envisager, une association libre de CSI/LABA/LAMA devra être utilisée. - le traitement des symptômes chez les patients traités par ce médicament ne pourra faire appel qu'à un bêta 2 agoniste de courte durée d'action, ce qui n'est pas l'option préférentielle au palier 5. Pour rappel, l'option

	préférentielle de prise en charge des patients au palier 5 repose sur la stratégie dite « SMART » (Single Maintenance And Reliever Therapy) qui permet un traitement de fond et des symptômes à l'aide de la même association (faible dose de CSI + formotérol), dont l'efficacité a été démontrée sur les exacerbations.
Population cible	La population cible susceptible de bénéficier d'ENERZAIR BREEZHALER est difficile à évaluer avec précision, elle pourrait être d'environ 150 000 patients.
Recommandations	► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs. En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament. La Commission rappelle que les patients éligibles à ENERZAIR BREEZHALER ont un asthme sévère (palier 5), insuffisamment contrôlé, avec des symptômes respiratoires permanents, très invalidants et nécessitent parfois un recours aux soins d'urgence. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. D'autre part, la persistance de l'obstruction bronchique (VEMS/CVF < 70%) peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire. La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme afin de préserver au mieux la fonction respiratoire. De plus, ces patients nécessitent une prise en charge optimisée impliquant : - de confirmer le diagnostic d'asthme sévère et d'éliminer un diagnostic différentiel via une exploration exhaustive ; - d'évaluer l'observance du traitement, celle-ci constituant un des piliers du contrôle de l'asthme et notamment des exacerbations ; l'adhérence à un traitement de contrôle de l'asthme à long terme est faible en vie réelle (moins de 60 %) ; - de vérifier et de corriger la technique d'inhalation dans les cas où celle-ci n'est pas bonne, une éducation thérapeutique suffisante étant un élément essentiel dans la prise en charge ; - de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes ou toxiques domestiques, environnement professionnel...), et les pathologies associées ; - et d'adapter le choix du médicament dans un contexte où ENERZAIR BREEZHALER présente des spécificités en raison notamment de sa dose fixe élevée de corticoïdes (cf. stratégie thérapeutique). Enfin, la prise en charge de ces patients sévères nécessite parfois l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pendant une période de durée significative, et il convient d'évaluer régulièrement et précisément leur intérêt au regard des effets indésirables de ces traitements au long cours, tout en recherchant la dose minimale efficace. Compte tenu de ces éléments, la Commission recommande que la prescription initiale d'ENERZAIR BREEZHALER soit réalisée en concertation avec un pneumologue.

01 CONTEXTE

Dans son avis d'inscription du 21 octobre 2020¹, la Commission a octroyé à ENERZAIR BREEZHALER (indacatérol / glycopyrronium / mométasone) un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) V par rapport aux autres associations fixes ou libres d'un bronchodilatateur bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA), d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) et d'un corticoïde inhalé (CSI) dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta 2 agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

Par courrier en date du 1^{er} décembre 2020, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la Transparence a décidé de procéder à la réévaluation de cette spécialité et de préciser notamment les comparateurs cliniquement pertinents, la population cible et la place d'ENERZAIR BREEZHALER dans la stratégie thérapeutique.

ENERZAIR BREEZHALER contient un LABA (indacatérol), un LAMA (glycopyrronium) et un CSI à forte dose (mométasone). On note qu'ENERZAIR BREEZHALER ne propose qu'un seul dosage.

02 INDICATIONS

Enerzair Breezhaler est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta 2 agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

03 POSOLOGIE

« Posologie »

La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour.

La dose maximale recommandée est de 114 µg/46 µg /136 µg une fois par jour.

Il est recommandé d'administrer le traitement à la même heure de la journée chaque jour. Il peut être administré à n'importe quel moment de la journée. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible. Les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour.

Populations particulières

Sujets âgés

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (65 ans et plus) (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Des précautions doivent être observées en cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à ENERZAIR BREEZHALER 114 µg / 46 µg / 136 µg, gélules en date du 21 octobre 2020.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, par conséquent il doit être utilisé chez ces patients seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Energair Breezhaler chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène, dont la prévalence est estimée en France entre 5 et 6,7 % de la population âgée de 15 ans et plus². L'asthme est caractérisé par une hyperréactivité des voies respiratoires qui s'exprime par des épisodes récidivants de strictions bronchiques sibilantes, de dyspnée, d'oppression thoracique, de toux et d'expectoration. Ces symptômes sont associés généralement à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est réversible, spontanément ou sous traitement par bronchodilatateur. Ces symptômes s'expriment de façon variable en fréquence et en intensité selon les patients, mais aussi dans le temps pour un même patient. L'asthme est une maladie évolutive pouvant exposer à des événements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA) ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA). D'autres médicaments ont une place limitée, soit du fait de la modicité de leur taille d'effet (les antagonistes des récepteurs des leucotriènes [montélukast], soit du fait de leur faible marge thérapeutique (la théophylline à libération prolongée).

Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement simultané de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

Selon l'ERS/ATS³ et la SPLF⁴, l'asthme sévère est un asthme qui a nécessité :

- un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de l'escalade thérapeutique de la classification GINA⁵ (c'est-à-dire une association de corticostéroïdes inhalés à forte dose et de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action +/- un autre traitement de fond) sur les 12 mois précédents
- ou des corticostéroïdes *per os* plus de 50 % des 12 mois précédents et qui demeure non contrôlé malgré ce traitement ou s'aggrave en cas de réduction de ce traitement.

L'asthme non contrôlé ou réfractaire est défini par au moins l'un des critères suivants :

² IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

³ Chung et al. International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343–73.

⁴ Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslee G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). Rev Mal Respir. 2016;33:279-325.

⁵ Global initiative for asthma: <https://ginasthma.org/>

- un mauvais contrôle des symptômes : ACQ > 1,5, ACT < 20 ;
- des exacerbations fréquentes sévères : au moins deux cures de corticostéroïdes systémiques (d'au moins 3 jours chacune) au cours de l'année précédente ;
- des exacerbations graves : au moins une hospitalisation, séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente ;
- une obstruction bronchique : un VEMS (Volume Maximal Expiré en 1 Seconde) pré-bronchodilatateur < 80% de la valeur théorique.

Cette définition exclut les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance ou de comorbidités/facteurs aggravants tels qu'une obésité ou une rhinosinusite chronique.

Chez les patients ayant un asthme sévère, les symptômes respiratoires sont permanents et invalidants. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. D'autre part, la persistance de l'obstruction bronchique (VEMS/CVF < 70%) peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire.

La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme afin de préserver au mieux la fonction respiratoire.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité⁶.

Ainsi le GINA précise pour les paliers 4 et 5 (asthme sévère) :

- que le contrôle de l'asthme des patients au palier 4 pour le traitement d'entretien et de secours repose préférentiellement sur l'association CSI/LABA à dose moyenne avec SABA au besoin. Le traitement est à adapter en fonction des besoins du patient.
- pour le palier 5, le traitement d'entretien repose préférentiellement sur l'association CSI/LABA à forte dose. On peut également augmenter les doses de CSI, ajouter un LAMA, une corticothérapie orale ou un traitement biologique selon le phénotype.
- le traitement des crises se fasse de manière préférentielle par une association CSI/LABA de court délai d'action (comme le formotérol), cette option ayant montré une diminution de la fréquence des exacerbations.

Malgré les traitements actuellement disponibles, un pourcentage non négligeable de patients n'a pas un contrôle optimal de la maladie. En France, selon les données de l'IRDES⁷, seuls 39 % des patients asthmatiques présentaient un asthme contrôlé, 46 % un asthme partiellement contrôlé et 15 % un asthme totalement non contrôlé. La proportion de patients non contrôlés selon l'auto-questionnaire ACT était similaire dans l'étude EUCOAST (EUropean COst of ASthma Treatment), menée en 2010 en médecine générale, avec une forte proportion de patients non-contrôlés (45,8 %) ⁸.

En conséquence, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (associations libres de bronchodilatateur bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA), d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) et d'un corticoïde inhalé (CSI). Il persiste un besoin à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés et qui améliorent la qualité de vie des patients.

⁶ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020.

⁷ IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

⁸ Doz, M., Chouaid, C., Com-Ruelle, L. et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. BMC Pulm Med 13, 15 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-15>

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ENERZAIR BREEZHALER sont les spécialités indiquées dans le traitement continu de l'asthme chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé (CSI) et un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA).

Il s'agit des associations d'un CSI à forte dose, d'un LABA et d'un LAMA utilisés en triple association libre (association CSI/LABA + LAMA, le bromure de tiotropium) dans le traitement continu de l'asthme chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par un traitement continu par une association de dose forte de CSI à un LABA :

➤ **LAMA**

- Bromure de tiotropium : SPIRIVA RESPIMAT 2,5µg/dose

➤ **CSI (à forte dose) / LABA**

- Béclométhasone / formotérol
 - INNOVAIR (200 µg/6 µg)
 - FORMODUAL (200 µg/6 µg)
 - INNOVAIR NEXTHALER (200 µg/6 µg)
 - FORMODUAL NEXTHALER (200 µg/6 µg)
- Budésonide / formotérol
 - SYMBICORT TURBUHALER (400 µg/12 µg)
 - DUORESP SPIROMAX (320 µg/9 µg)
 - GIBITER EASYHALER (320 µg/9 µg)
- Fluticasone / formotérol
 - FLUTIFORM – IFFEZA – AFFERA (250 µg/10 µg)
- Fluticasone / salmétérol
 - SERETIDE (250 µg/25 µg)
 - SERETIDE DISKUS (500 µg/50 µg)
 - SALMESON (500 µg/50 µg)
 - AERIVIO SPIROMAX (500 µg/50 µg)
- Fluticasone / vilantérol
 - RELVAR ELLIPTA (184 µg/22 µg)
- Moméetasone / indacatérol : ATECTURA BREEZHALER (150 µg / 320 µg) indiqué uniquement chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI seul (en traitement de fond) et d'un SABA (pour la crise) (avis de la Commission du 16 décembre 2020, non remboursable à ce jour). Les autres associations CSI / LABA disponibles, mentionnées plus haut, sont également indiquées chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI seul et d'un SABA (pour la crise), mais aussi chez les patients contrôlés par l'administration d'une bithérapie de fond CSI / LABA.

Deux des trois principes actifs (moméetasone et indacatérol) d'ENERZAIR BREEZHALER constituent l'association fixe ATECTURA BREEZHALER⁹.

⁹ La dose de furoate de moméetasone 160 µg dans ENERZAIR BREEZHALER est équivalente à la dose de furoate de moméetasone 320 µg dans ATECTURA BREEZHALER (voir RCP). Cette équivalence des doses de furoate de moméetasone entre les deux spécialités s'explique par l'interaction physicochimique liée à la présence de glycopyrronium dans ENERZAIR, qui entraîne une augmentation de la masse des particules fines de moméetasone, disponibles dans ENERZAIR.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique oui / non	Indication	Motif et date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
LAMA						
SPIRIVA RESPIMAT (bromure de tiotropium) Boehringer Ingelheim	Oui	SPIRIVA RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) (≥ 800 µg de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2- agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.	Extension d'indication 29/05/2015	Important	V	Oui
Associations fixes CSI + LABA						
INNOVAIR et FORMODUAL (formotérol/ béclométa-sone) Chiesi	Oui	Traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande ou - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.	Renouvellement de l'inscription 15/05/2013	Important	NA.	Oui
FORMODUAL (formotérol/ béclométa-sone) Chiesi			Inscription 07/11/2007	Important	V	Oui
INNOVAIR (formotérol/ béclométa-sone) Chiesi			Inscription 07/11/2007	Important	V	Oui
INNOVAIR NEXTHALER et FORMODUAL NEXTHALER (formotérol/ béclométa-sone) Chiesi	Oui	Asthme (dosages 100 µg/6 µg et 200 µg/6 µg) INNOVAIR NEXTHALER / FORMODUAL NEXTHALER est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande » ou - chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.	Inscription 01/04/2020	Important	V	Oui
			Inscription 04/09/2013	Important	V	Oui
SYMBICORT TURBUHALER (formotérol/ budésonide)	Oui	SYMBICORT TURBUHALER est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :	Renouvellement d'inscription 08/03/2017	Important	V	Oui

AstraZeneca		- Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande ou - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Note : le dosage SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.	Inscription 09/05/2001	Important	IV	Oui
DUORESP SPIROMAX (formotérol/ budésonide) Teva Santé	Oui	DUORESP SPIROMAX est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus uniquement. Asthme Indiqué dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β2-adrénérrique à longue durée d'action) est justifiée : - Chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β2-adrénérriques à courte durée d'action « à la demande » ; ou - Chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β2-adrénérriques à longue durée d'action.	Inscription 04/03/2015	Important	V.	Oui
GIBITER EASYHALER (formotérol/ budésonide) Menarini	Oui	GIBITER EASYHALER 160μg/4,5 μg/inhalation et GIBITER EASYHALER 320 μg/9 μg/ inhalation sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 à 17 ans, pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'utilisation d'une association d'un corticostéroïde inhalé et bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande. ou - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.	Inscription 22/11/2017	Important	V	Oui
FLUTIFORM – IFFEZA – AFFERA (formotérol/ budésonide) Mundipharma	Oui	Traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ». ou - Chez les patients contrôlés par corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.	Renouvellement d'inscription 07/11/2018	Important	NA.	Oui
			Inscription 26/06/2013	Important	V	
SERETIDE et SERETIDE DISKUS (salmétérol/ fluticasone) GlaxoSmithKline	Oui	SERETIDE et SERETIDE DISKUS sont indiqués en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée "à la demande"	Renouvellement d'inscription 22/02/2017	Important	NA.	Oui
SERETIDE (salmétérol/			Inscription 27/06/2001	Important	V	Oui

fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>		ou - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. » Remarque : le dosage SERETIDE DISKUS 100/50 microgrammes/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant.				
SALMESON (salmétérol/ fluticasone) <i>Medipha Sante</i>	Oui	SALMESON est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande » ou - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.	Inscription 16/12/2015	Important	V	Oui
AERIVIO SPIROMAX (salmétérol/ fluticasone) <i>Teva Santé</i>	Oui	AERIVIO SPIROMAX est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Asthme AERIVIO SPIROMAX est indiqué dans le traitement continu des patients présentant un asthme sévère dans les situations où l'utilisation d'une association fixe (corticoïde inhalé et bêta2-agoniste de longue durée d'action) est justifiée : - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une association fixe de plus faible dosage ou - Chez les patients déjà contrôlés par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2 agoniste de longue dure d'action.	Inscription 03/05/2017	Important	V	Oui
RELVAR ELLIPTA (vilantérol/fluticasone) <i>Glaxosmithkline</i>	Oui	RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée « à la demande ». - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.	Nouvelle demande d'inscription suite à l'obtention de nouvelles données 27/06/2018	Important	V	Oui
			Inscription 17/12/2014	Insuffisant	NA.	Non
ATECTURA BREEZHALER (mométasone et indacatérol) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Atectura Breezhaler est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé.	Inscription 16/12/2020	Important	V	Non (à ce jour)

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ENERZAIR BREEZHALER dans l'indication de l'AMM sont les CSI, les LABA et LAMA cités dans le tableau ci-dessus lorsqu'ils sont utilisés en triple association libre (CSI à forte dose/LABA + LAMA).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours d'évaluation	Non applicable
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours d'évaluation	Non applicable
Belgique	En cours d'évaluation	Non applicable
Espagne	En cours d'évaluation	Non applicable
Italie	En cours d'évaluation	Non applicable

L'AMM n'a pas été sollicitée aux Etats-Unis.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	21 octobre 2020 (inscription)
Indication	Energair Breezhaler est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta 2 agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	ENERZAIR BREEZHALER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations d'un bronchodilatateur bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA), d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) et d'un corticoïde inhalé (CSI).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance d'ENERZAIR BREEZHALER (indacatérol/ glycopyrronium/ mométasone, noté par la suite [IND/GLY/MF]) ont été évaluées au travers des 2 études de phase III suivantes :

- **Etude IRIDIUM** : étude de supériorité, d'une durée de 52 semaines, multicentrique, randomisée, contrôlée versus comparateurs actifs, en groupes parallèles, en double aveugle.
Son objectif principal a été de démontrer la supériorité de la triple association fixe d'ENERZAIR BREEZHALER (indacatérol / glycopyrronium / mométasone dénommé IND/GLY/MF par la suite) par rapport à la double association fixe de ATECTURA BREEZHALER (indacatérol/ mométasone dénommé IND/MF par la suite) sur la variation du VEMS résiduel après 26 semaines de traitement.
- **Etude ARGON** : étude de non-infériorité, d'une durée de 24 semaines, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée versus comparateurs actifs en groupe parallèle.
Son objectif principal a été de démontrer la non-infériorité de la triple association fixe d'ENERZAIR BREEZHALER par rapport à la triple association libre salmétérol/fluticasone (SERETIDE DISKUS) + tiotropium (SPIRIVA RESPIMAT)] (SAL/FLU + TIO) sur la variation du score de qualité de vie Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) après 24 semaines de traitement. Cette étude ne faisait pas partie du dossier de demande d'AMM.

L'AMM a été octroyée à ENERZAIR BREEZHALER 114 µg / 46 µg / 136 µg (équivalent à 150 µg d'indacatérol / 50 µg de glycopyrronium / 160 µg de furoate de mométasone dans la gélule). Seuls les résultats concernant ces doses correspondant à la dose forte de CSI sont présentés. Les résultats correspondant à la dose moyenne de CSI de l'association triple IND/GLY/MF (pour laquelle il n'y a pas d'AMM), ne sont donc pas décrits.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude IRIDIUM¹⁰

REFERENCE	Etude IRIDIUM
Clinicaltrials.gov	NCT02571777
Objectif principal	Démontrer la supériorité de la triple association fixe acétate d'indacatérol/ bromure de glycopyrronium/ furoate de mométasone (IND/GLY/MF) par rapport à la double association fixe acétate d'indacatérol/ furoate de mométasone (IND/MF) sur le VEMS résiduel après 26 semaines de traitement.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus comparateurs actifs, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 08/12/2015 Date de fin de l'étude : 14 juin 2019 (dernière visite du dernier patient) Etude conduite dans 415 centres dans 41 pays
Principaux critères d'inclusion	- Patients adultes ≥ 18 ans et ≤ 75 ans ; - Diagnostic d'asthme depuis au moins 1 an avant la sélection ; - Traitement de l'asthme par une association CSI /LABA à moyenne ou forte dose depuis ≥ 3 mois et à une dose stable depuis ≥ 1 mois avant la sélection ; - Patients symptomatiques à la sélection malgré un traitement par CSI /LABA à moyenne ou forte dose : score ACQ-7 ≥ 1,5 avant la randomisation ; - Antécédents documentés d'au moins 1 exacerbation d'asthme qui a nécessité des soins médicaux par un médecin, une visite aux urgences (ou structure équivalente)

¹⁰ Kerstjens, H.A.M., Maspero, J., Chapman, K.R., et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. Lancet Respir Med. 2020.8(10):1000-1012.

	ou une hospitalisation dans les 12 mois précédant la sélection ou qui a nécessité l'utilisation de corticostéroïdes oraux (OCS) ; - VEMS pré-bronchodilatateur $\leq 80\%$ de la valeur théorique d'après les recommandations de l'ATS/ERS ; - Réversibilité démontrée selon les critères ATS/ERS : augmentation du VEMS $\geq 12\%$ et ≥ 200 mL pendant les 15 à 30 minutes suivant l'administration de salbutamol 400 μg (ou dose équivalente).
Principaux critères de non-inclusion	- Tabagisme ou antécédents de tabagisme ≥ 10 paquets-année ; - Maladie respiratoire chronique autre que l'asthme ; - Exacerbation de l'asthme ayant nécessité l'administration de corticostéroïdes systémiques, une hospitalisation ou un passage aux urgences dans les 6 semaines précédant la sélection ; - Infection des voies respiratoires ou aggravation de l'asthme au cours des 4 semaines précédant la sélection ou pendant la période de pré-inclusion ; - Comorbidités cliniquement significatives.
Schéma de l'étude	Le schéma de l'étude IRIDIUM est divisé en quatre périodes principales : Période de sélection (2 sem.) : De la Visite 1 à la Visite 101 (J-28 à J-14). Période de pré-inclusion (2 sem.) : De la Visite 101 à la Visite 102 (J-14 à J-1). Période de traitement en double aveugle, double placebo (52 sem.) : De la Visite 102 à la Visite 214 (J1 à J365). Les patients sont randomisés à la Visite 102. Les traitements étudiés sont : - IND/MF 150/50/80 μg 1/j via Breezhaler® - IND/MF 150/50/160 μg 1/j via Breezhaler® - SAL/FLU 50/250 μg 2/j (traitement de pré-inclusion) - IND/MF 150/160 μg 1/j via Breezhaler® - IND/MF 150/320 μg 1/j via Breezhaler® - Xinafoate de salmétérol/ propionate de fluticasone 50/500 μg 2/j via Diskus® Période de suivi (30 jours) : De la Visite 214 à la Visite 301. Les visites principales sont : Visite 1, Visite 101, Fin de la pré-inclusion Visite 102, Randomisation Visite 201, Fin de l'étude Visite 214, et Visite 301. Un traitement de secours disponible est mentionné pendant la période de traitement en double aveugle.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés dans l'un des 5 groupes suivants (ratio 1 :1 :1 :1 :1) pour recevoir pendant 52 semaines :

Figure 1 : Schéma de l'étude IRIDIUM

L'étude était divisée en 4 périodes :

- Une période de sélection de 2 semaines destinée à vérifier l'éligibilité des patients. La durée de cette période pouvait être raccourcie en fonction du type de traitement anti-asthmatique reçu avant la sélection ;
- Une période de pré-inclusion de 2 semaines pendant laquelle l'ensemble des patients a reçu en ouvert le même traitement soit une dose moyenne de l'association xinafoate de salmétérol/propionate de fluticasone 50/250 μg deux fois par jour (LABA/CSI) ; cette période permettait de confirmer l'éligibilité des patients avant qu'ils ne commencent la période de traitement de 52 semaines et de collecter les valeurs initiales des paramètres d'efficacité. On note que pour les patients sous CSI/LABA à forte dose avant l'inclusion (37% des inclus), il s'agissait d'une désescalade de dose.
- Une période de traitement en double aveugle de 52 semaines
- Une période de suivi de 30 jours après la dernière prise du traitement.

- **IND/GLY/MF 150/50/80 µg (dose moyenne)** : en une prise par jour administré par l'inhalateur BREEZHALER le soir + placebo de SAL/FLU 2 fois/jour administré le matin et le soir par l'inhalateur DISKUS. **Ce dosage n'a pas obtenu l'AMM ;**
- **IND/GLY/MF 150/50/160 µg (dose forte)** : en une prise par jour administré par l'inhalateur BREEZHALER le soir + placebo de SAL/FLU 2 fois/jour administré le matin et le soir par l'inhalateur DISKUS ;
- **IND/MF 150/160 µg (dose moyenne)** : en une prise par jour administré par l'inhalateur BREEZHALER le soir + placebo de SAL/FLU 2 fois/jour administré le matin et le soir par l'inhalateur DISKUS ;
- **IND/MF 150/320 µg (dose forte)** en une prise par jour administré par l'inhalateur BREEZHALER le soir + placebo de SAL/FLU 2 fois/jour administré le matin et le soir par l'inhalateur DISKUS ;
- **SAL/FLU (dose forte)** : 50/500 µg 2 fois/jour administré le matin et le soir par l'inhalateur DISKUS + placebo de IND/GLY/MF administré par l'inhalateur BREEZHALER le soir.

La dose de furoate de mométasone 160 µg dans ENERZAIR BREEZHALER est équivalente à la dose de furoate de mométasone 320 µg dans ATECTURA BREEZHALER. Cette équivalence des doses de furoate de mométasone entre les deux spécialités s'explique par l'interaction physicochimique liée à la présence de glycopyrronium dans ENERZAIR BREEZHALER qui entraîne une augmentation de la masse des particules fines de mométasone.

Correspondance des doses de furoate de mométasone :

Dose de furoate de mométasone	Furoate de mométasone (Twisthaler)	Furoate de mométasone / indacatérol (Aectura Breezhaler)	Furoate de mométasone / indacatérol / glycopyrronium (Enerzair Breezhaler)
Faible	200 µg	80 µg	Non développée
Moyenne	400 µg	160 µg	Non enregistrée
Forte	800 µg	320 µg	160 µg

Aucun ajustement de dose et/ou interruption du traitement de l'étude n'était autorisé sauf en cas d'événement indésirable du traitement nécessitant selon l'investigateur une interruption. Si le traitement était interrompu, la durée d'interruption devait être la plus courte possible et était notée dans le CRF.

Traitements de secours :

Un traitement de secours à base d'agonistes bêta-2 à courte durée d'action (*Short acting beta-2 agonist* SABA) (salbutamol 100 µg) a été fourni à tous les patients à utiliser en cas de besoin pendant toute la durée de l'étude.

Aucun autre traitement de secours n'était autorisé.

Critère de jugement principal

Variation du VEMS résiduel à 26 semaines par rapport à l'inclusion.

Critère de jugement secondaires

Parmi les critères de jugement secondaires ayant évalué l'efficacité (cités ci-dessous), la variation du score ACQ-7¹¹ à 26 semaines par rapport à l'inclusion a été le seul critère de jugement secondaire hiérarchisé. En l'absence de gestion du risque alpha, les résultats sur les autres critères secondaires ne sont pas présentés, excepté sur le critère pertinent du taux annuel d'exacerbations de l'asthme par catégorie d'exacerbation.

Autres critères secondaires :

- Variation du VEMS résiduel après 52 semaines de traitement ;
- Variation du VEMS pré-bronchodilatateur (défini par les valeurs moyennes du VEMS 45 min et 15 min avant la prise de traitement du soir) et de la capacité vitale forcée (CVF) à 4 et 12 semaines ;

¹¹ Le questionnaire Asthma Control Questionnaire-7 (ACQ-7) mesure le contrôle de l'asthme. Le score ACQ varie de 0 (asthme totalement contrôlé) à 6 (asthme non contrôlé). Une variation de 0,5 est considérée comme cliniquement significative

	- Variation du VEMS, de la CVF et du débit expiratoire maximal entre 25 et 75% de la CVF (DEM₂₅₋₇₅) sur 52 semaines ; - Débit expiratoire de pointe (DEP) le matin et le soir sur 26 et 52 semaines ; - Contrôle de l'asthme évalué par le score ACQ-7 sur 52 semaines ; - Pourcentage de jours sans symptômes, pourcentage de jours sans réveils nocturnes, pourcentage de jours sans symptômes le matin au réveil sur 52 semaines ; - Pourcentage de jours sans médicaments de secours (salbutamol) consigné sur un journal électronique sur 26 et 52 semaines ; - Pourcentage de patients ayant atteint la différence minimale cliniquement significative (MCID) du score ACQ $\geq 0,5$ à 26 et 52 semaines ; - Délai avant la 1^{ère} hospitalisation pour exacerbation de l'asthme ; - Délai avant la 1^{ère} exacerbation par catégorie d'exacerbation (légère, modérée, sévère et modérée ou sévère) ; - Description des exacerbations de l'asthme pendant les 52 semaines selon les critères suivants : • Taux annuel d'exacerbations de l'asthme par catégorie d'exacerbation ; • Durée en jours des exacerbations de l'asthme par catégorie d'exacerbation ; • Pourcentage de patients avec au moins une exacerbation de l'asthme ; • Délai en jours avant un arrêt définitif du traitement de l'étude en raison d'une exacerbation de l'asthme ; • Pourcentage de patients ayant arrêté définitivement le traitement de l'étude en raison d'une exacerbation de l'asthme ; • Quantité totale de OCS (en dose) utilisés pour le traitement d'une exacerbation de l'asthme. - Qualité de vie évaluée par la variation du score Asthma Quality of life Questionnaire (AQLQ) sur 52 semaines ; Une analyse secondaire (sans gestion du risque alpha) prévoyait la comparaison de IND/GLY/MF avec SAL/FLU 50/500 µg x2/j délivré via Diskus pour les critères suivants : - Variation du VEMS résiduel après 26 semaines de traitement ; - Variation du score ACQ-7 sur 26 semaines ; ainsi que pour tous les critères d'évaluations secondaires décrits ci-dessus. <u>Tolérance (évaluée dans les 5 groupes de traitement) :</u> - Incidence cumulée du critère composite d'asthme grave (hospitalisation liée à l'asthme, intubation liée à l'asthme, décès lié à l'asthme) et événements cardiaques ou cérébrovasculaires, événements cardiovasculaires, fibrillation auriculaire pendant les 52 semaines de traitement ; - Événements indésirables (EI), signes vitaux, ECG, analyses biologiques (hématologie, chimie du sang incluant dosage du glucose et du potassium, analyse d'urine) et arrêt du traitement de l'étude en raison d'un EI pendant les 52 semaines de traitement ; - Taux de cortisol plasmatique pendant les 52 semaines de traitement.
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur la comparaison entre les groupes IND/GLY/MF et IND/MF (moyennes et fortes doses) au regard du critère de jugement principal (variation du VEMS résiduel à 26 semaines de traitement) et du critère de jugement secondaire clé (variation du score ACQ-7 à 26 semaines de traitement). Le calcul de la taille de l'échantillon incluait : - pour le critère de jugement principal (variation du VEMS à 26 semaines de traitement) une puissance d'au moins 90% (avec ajustement de la multiplicité des tests) avec une différence entre traitements de 90 mL et un écart-type de 380 mL ; - pour le critère clé de jugement secondaire (variation du score ACQ-7 à 26 semaines de traitement) une puissance d'au moins 80% (avec ajustement de la multiplicité des tests) avec une différence entre traitements de 0,15 et un écart-type de 0,80. Sur la base de ces éléments, en faisant l'hypothèse d'un taux d'abandon de 10%, l'inclusion de 2 980 patients (soit 596 patients par groupe) devait permettre d'atteindre une puissance de 90% pour le critère de jugement principal et de 82% pour le critère clé de jugement secondaire avec un ajustement de la multiplicité des tests.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Hypothèses statistiques</u> La comparaison entre le groupe IND/GLY/MF (150/50/80 µg) et le groupe IND/MF (150/160 µg) à dose moyenne et entre le groupe IND/GLY/MF (150/50/160 µg) et le groupe IND/MF (150/320 µg) à dose forte était évaluée à l'aide du test de l'hypothèse

nulle (H0) versus l'hypothèse alternative (Ha), au regard du critère de jugement principal (variation du VEMS résiduel à 26 semaines) et du critère clé de jugement secondaire (variation du score ACQ-7 à 26 semaines) :

- H0 : Les résultats du groupe IND/GLY/MF sont comparables à ceux du groupe IND/MF ;
- Ha : Les résultats du groupe IND/GLY/MF sont différents de ceux du groupe IND/MF.

Une procédure de test graphique basée sur le test généralisé de Simes a été utilisée pour contrôler le taux d'erreur famille de type I à un seuil de significativité bilatérale de 5%. Le contrôle du taux d'erreur famille de type I incluait 4 hypothèses : 2 pour le critère principal (H1 : comparaison des doses moyennes et H2 : comparaison des doses fortes) et 2 pour le critère clé secondaire (H3 : comparaison des doses moyennes et H4 : comparaison des doses fortes).

Mises à part les 4 analyses mentionnées ci-dessus, toutes les autres analyses ont été effectuées à un seuil de significativité nominal bilatéral de 0,05 sans ajustement de la multiplicité des tests.

Analyse du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était analysé à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées (MMMR) dans la population Full Analysis Set (FAS).

La méthode du maximum de vraisemblance restreinte a été utilisée. Chaque comparaison entre traitement a été effectuée en utilisant la différence de moyenne ajustée (moyenne des moindres carrés) à la semaine 26. La différence de traitement estimée ajustée (IND/GLY/MF – IND/MF) était présentée avec une erreur standard (ES), un intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95% et un p bilatéral.

Analyse du critère clé de jugement secondaire

Le critère clé de jugement secondaire était analysé dans la population FAS à l'aide d'un MMMR (incluant toutes les visites prévues pour les données ACQ-7) comparable à celui utilisé pour l'analyse du critère de jugement principal.

Définition des populations d'analyse

- Population randomisée (Randomised set (RAN)=ITT) : ensemble des patients randomisés, même s'ils n'avaient pas reçu de traitement. Population utilisée pour la présentation de la disposition et les caractéristiques des patients à l'inclusion.
- Population complète d'analyse (Full Analysis Set (FAS)=ITT modifiée) : ensemble des patients de la population RAN ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Selon le principe de l'intention de traiter, les patients étaient analysés en fonction du traitement assigné à la randomisation. Population utilisée pour l'analyse de toutes les variables d'efficacité.
- Population Per Protocole (Per Protocole set (PPS)) : tous les patients de la population FAS qui n'ont pas présenté de déviations majeures au protocole. Population utilisée uniquement pour les analyses complémentaires de l'analyse principale
- Population de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Si un patient changeait de groupe de traitement pendant la période de traitement en double aveugle, il était compté et ses résultats étaient analysés selon groupe de traitement initial. Population utilisée pour l'analyse de tous les critères de tolérance.

Résultats :

► Effectifs

Au total, parmi les 4 851 patients sélectionnés, 3 092 patients ont été randomisés dans l'étude IRIDIUM. Parmi ces patients, 2 747 (88,8%) ont terminé la période des 52 semaines de traitement, 321 (10,4%) ont arrêté l'étude prématurément et 24 patients n'ont pas été traités.

Les caractéristiques des patients de l'étude IRIDIUM sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Distribution des patients de l'étude IRIDIUM (population de patients sélectionnés - les colonnes grisées correspondent au dosage d'ENERZAIR BREEZHALER ayant l'AMM et au groupe auquel il a été comparé

Distribution des patients	IND/GLY/MF 150/50/160 n (%)	IND/GLY/MF 150/50/80 n (%)	IND/MF 150/320 n (%)	IND/MF 150/160 n (%)	SAL/FLU 50/500 n (%)	Total n (%)
Sélection						4851
Randomisation	619	620	618	617	618	3092
Arrêt prématuré du traitement de l'étude	59 (9,5)	74 (11,9)	61 (9,9)	65 (10,5)	62 (10,0)	321 (10,4)
Raisons principales d'arrêt prématuré du traitement						
Décision du patient	32 (5,2)	38 (6,1)	30 (4,9)	33 (5,3)	34 (5,5)	167 (5,4)
Evénement indésirable	12 (1,9)	24 (3,9)	17 (2,8)	19 (3,1)	21 (3,4)	93 (3,0)
Décision du médecin	11 (1,8)	9 (1,5)	8 (1,3)	9 (1,5)	5 (0,8)	42 (1,4)
Décès	1 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,5)	0	0	5 (0,2)
Perte de vue	1 (0,2)	0	2 (0,3)	0	1 (0,2)	4 (0,1)
Grossesse	1 (0,2)	0	0	4 (0,6)	1 (0,2)	6 (0,2)
Problèmes techniques	1 (0,2)	2 (0,3)	1 (0,2)	0	0	4 (0,1)
Patients ayant terminé le traitement	557 (90,0)	543 (87,6)	552 (89,3)	543 (88,0)	552 (89,3)	2747 (88,8)
Patients randomisés mais non traités	3 (0,5)	3 (0,5)	5 (0,8)	9 (1,5)	4 (0,6)	24 (0,8)

Source : Tableau 10-1 et 10-2 du rapport de l'étude IRIDIUM.

* : Les patients pouvaient arrêter le traitement de l'étude mais continuer à participer à l'étude. Ainsi les patients qui avaient terminé la période de traitement incluaient aussi les patients qui n'avaient pas terminé leur traitement.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 5 groupes de traitement (

Tableau 22). Les patients inclus correspondent aux paliers 4 et 5 du GINA (cf. infra).

Les patients inclus étaient traités par CSI/LABA (moyenne et forte dose) et étaient encore symptomatiques (ACQ-7 $\geq$ 1,5) malgré ce traitement.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude IRIDIUM (population randomisée – les colonnes grisées correspondent au dosage d'ENERZAIR BREEZHALER ayant l'AMM et au groupe auquel il a été comparé)

	IND/GLY/MF 150/50/160 N=619	IND/GLY/MF 150/50/80 N=620	IND/MF 150/320 N=618	IND/MF 150/160 N=617	SAL/FLU 50/500 N=618	Total N=3092
Caractéristiques démographiques						
Age (années)						
n	619	620	618	617	618	3092
Moyenne (ET)	52,1 (12,91)	52,4 (12,71)	52,0 (12,81)	51,8 (12,86)	52,9 (12,23)	52,2 (12,70)
Genre, n (%)						
Hommes	238 (38,4)	258 (41,6)	238 (38,5)	239 (38,7)	201 (32,5)	1174 (38,0)
Ethnie, n (%)						
Caucasienne	456 (73,7)	458 (73,9)	453 (73,3)	452 (73,3)	468 (75,7)	2287 (74,0)
Africaine	4 (0,6)	5 (0,8)	3 (0,5)	4 (0,6)	1 (0,2)	17 (0,5)
Asiatique	139 (22,5)	133 (21,5)	133 (21,5)	135 (21,9)	131 (21,2)	671 (21,7)
Caractéristiques de la maladie						
Durée de l'asthme (années)						
n	619	620	617	617	618	3091
Moyenne (ET)	19,2 (15,58)	17,6 (14,68)	16,8 (14,66)	18,3 (15,69)	18,6 (15,75)	18,1 (15,29)
Nombre d'exacerbations nécessitant un traitement dans les 12 mois précédant le début de l'étude						
0	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0	2 (0,1)
1	515 (83,2)	502 (81,0)	501 (81,1)	469 (76,0)	496 (80,3)	2483 (80,3)
2	78 (12,6)	95 (15,3)	98 (15,9)	119 (19,3)	94 (15,2)	484 (15,7)
3	18 (2,9)	16 (2,6)	11 (1,8)	18 (2,9)	16 (2,6)	79 (2,6)
≥ 4	8 (1,3)	6 (1,0)	7 (1,1)	11 (1,8)	12 (1,9)	44 (1,4)
Statut tabagique à la sélection, n (%)						

Non-fumeur	505 (81,6)	489 (78,9)	501 (81,1)	493 (79,9)	492 (79,6)	2480 (80,2)
Précédent fumeur	114 (18,4)	131 (21,1)	117 (18,9)	124 (20,1)	126 (20,4)	612 (19,8)
Score ACQ-7 à l'inclusion						
n	618	620	618	617	618	3091
Moyenne (ET)	2,51 (0,607)	2,50 (0,560)	2,56 (0,570)	2,53 (0,535)	2,47 (0,559)	2,51 (0,567)
Précédent traitement de l'asthme, n (%)						
LABA/CSI dose moyenne	389 (62,8)	376 (60,6)	398 (64,4)	390 (63,2)	375 (60,7)	1928 (62,4)
LABA/CSI dose forte	225 (36,3)	238 (38,4)	218 (35,3)	223 (36,1)	239 (38,7)	1143 (37,0)
LABA/CSI dose faible ou aucun LABA/CSI	2 (0,3)	4 (0,6)	2 (0,3)	3 (0,5)	2 (0,3)	13 (0,4)
Fonction respiratoire						
VEMS pré-bronchodilatateur (% du VEMS théorique) avant la période de run-in (L)						
n	617	618	615	614	617	3081
Moyenne (ET)	55,1 (13,47)	54,1 (14,22)	54,4 (13,50)	54,9 (13,66)	55,4 (13,40)	54,8 (13,65)
VEMS pré-bronchodilatateur (% du VEMS théorique) à la fin de la période de run-in (L)						
n	617	618	615	611	616	3077
Moyenne (ET)	59,1 (12,94)	58,6 (13,60)	59,0 (13,39)	59,1 (13,29)	59,1 (13,05)	59,0 (13,25)

Source : Tableaux 10-5, 10-6, 10-7 du rapport de l'étude IRIDIUM.

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde.

Un score ACQ-7 < 1,5 était considéré comme une déviation au critère d'inclusion.

Les doses de CSI étaient calculées sur la base d'une dose équivalente de propionate de fluticasone. Une faible dose de LABA/CSI ou l'absence de LABA/CSI était considéré comme une déviation au protocole.

Seuls les résultats concernant la posologie de l'AMM correspondant à la dose forte de la triple association fixe IND/GLY/MF sont présentés ci-dessous.

► Critère de jugement principal

Après 26 semaines de traitement, une amélioration du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion de +320 mL ($\pm 12,8$) a été observée dans le groupe IND/GLY/MF à forte dose et de +255 mL ($\pm 12,9$) dans le groupe IND/MF à forte dose soit une différence statistiquement significative de +65 mL (IC95% [31 ; 99], $p < 0,001$) en faveur du groupe IND/GLY/MF.

Des analyses complémentaires ont été réalisées pour le critère de jugement principal afin d'évaluer l'effet du traitement dans la population PPS. Les résultats étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale avec une différence de +53 mL (IC95% [17 ; 90]) en faveur de l'association IND/GLY/MF.

Il est noté que les résultats ayant comparé IND/GLY/MF 150/50/160 à SAL/FLU 50/500 sont donnés uniquement à titre d'information, mais ne peuvent être considérés comme démonstratifs en l'absence de gestion du risque alpha lié à la multiplicité des analyses. Après 26 semaines de traitement, une variation du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion de +201 mL ($\pm 13,1$) a été observée dans le groupe SAL/FLU 50/500, soit une différence entre le groupe IND/GLY/MF 150/50/160 et le groupe SAL/FLU 50/500 de +119 mL (IC95% [85 ; 154]).

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé (IND/GLY/MF 150/50/160 versus IND/MF 150/320)

La variation du score moyen ACQ-7 à 26 semaines par rapport à l'inclusion a été de -0,975 point ($\pm 0,0329$) pour les patients du groupe IND/GLY/MF et de -0,989 point ($\pm 0,0329$) pour les patients du groupe IND/MF. La différence entre les 2 groupes n'était pas statistiquement significative (Tableau 3).

Tableau 3 : Variation du score ACQ-7 à 26 semaines (population FAS) – Analyse finale - Etude IRIDIUM
(les colonnes grisées correspondent au dosage d'ENERZAIR BREEZHALER ayant l'AMM et au groupe auquel il a été comparé)

	IND/GLY/MF 150/50/160 N=615	IND/MF 150/320 N=611	SAL/FLU 50/500 N=612
Variation du score ACQ-7 à 26 semaines par rapport à l'inclusion			
N	566	562	562
A l'inclusion	2,514 (0,6088)	2,537 (0,5556)	2,466 (0,5458)
A 26 semaines	1,537 (0,7972)	1,508 (0,7481)	1,589 (0,7733)
Différence en valeur absolue Moyenne (ET)	-0,978 (0,8453)	-1,029 (0,7914)	-0,877 (0,8053)
Différence des moindres carrés - Moyenne (ES)	-0,975 (0,0329)	-0,989 (0,0329)	-0,889 (0,0329)
Différence IND/GLY/MF versus IND/MF (moyenne)	0,014		
IC95%	[-0,066 ; 0,094]		
p	0,729 = NS		
Différence IND/GLY/MF versus SAL/FLU (moyenne)	-0,086		
IC95%	[-0,165, -0,006]		

Source : Tableau 11-7 et 14.2-2.2 du rapport de l'étude IRIDIUM.

Il est rappelé que les résultats ayant comparé les IND/GLY/MF 150/50/160 à SAL/FLU 50/500 sont donnés uniquement à titre d'information.

► Critère de jugement secondaire sans gestion du risque alpha

Ces données sont présentées uniquement à titre informatif en l'absence de gestion du risque alpha lié à la multiplicité des analyses.

Le nombre de patients ayant des exacerbations à 52 semaines de traitement sont présentés dans le Tableau 4, et déclinés par type d'exacerbations.

Tableau 4 : Nombre de patients selon le type d'exacerbations à 52 semaines – FAS - Etude IRIDIUM

	IND/GLY/MF 150/50/160 N=615	IND/MF 150/320 N=611	SAL/FLU 50/500 N=612
Type d'exacerbations n (%)			
Sévères	134 (21,8)	142 (23,2)	182 (29,7)
Modérées	91 (14,8)	69 (11,3)	93 (15,2)
Toutes (faibles, modérées et sévères)	247 (40,2%)	256 (41,9)	309 (50,5)

Source : Tableau 29 de l'EPAR

Les taux annualisés d'exacerbations sévères, modérées ou sévères, sont indiqués dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Taux annualisé d'exacerbations à 52 semaines – FAS - Etude IRIDIUM

	IND/GLY/MF 150/50/160 N=615	IND/MF 150/320 N=611	SAL/FLU 50/500 N=612
Taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères à 52 semaines			
Taux annualisé	0,46	0,54	0,72
Moyenne (IC95%)	[0,39 ; 0,54]	[0,47, 0,63])	[0,63 ; 0,82])
RR IND/GLY/MF versus IND/MF	0,85		
IC95%	[0,68 ; 1,04]		
RR IND/GLY/MF versus SAL/FLU	0,64		
IC95%	[0,52 ; 0,78]		
Taux annualisé d'exacerbations sévères à 52 semaines			
Taux annualisé	0,26	0,33	0,45
Moyenne (IC95%)	[0,22 ; 0,31]	[0,28 ; 0,39]	[0,39 ; 0,53]

RR IND/GLY/MF versus IND/MF IC95%	0,78 [0,61 ; 1,00]
RR IND/GLY/MF versus SAL/FLU IC95%	0,58 [0,45 ; 0,73]

Source : Tableau 11-5 du rapport de l'étude IRIDIUM.

08.2 Qualité de vie

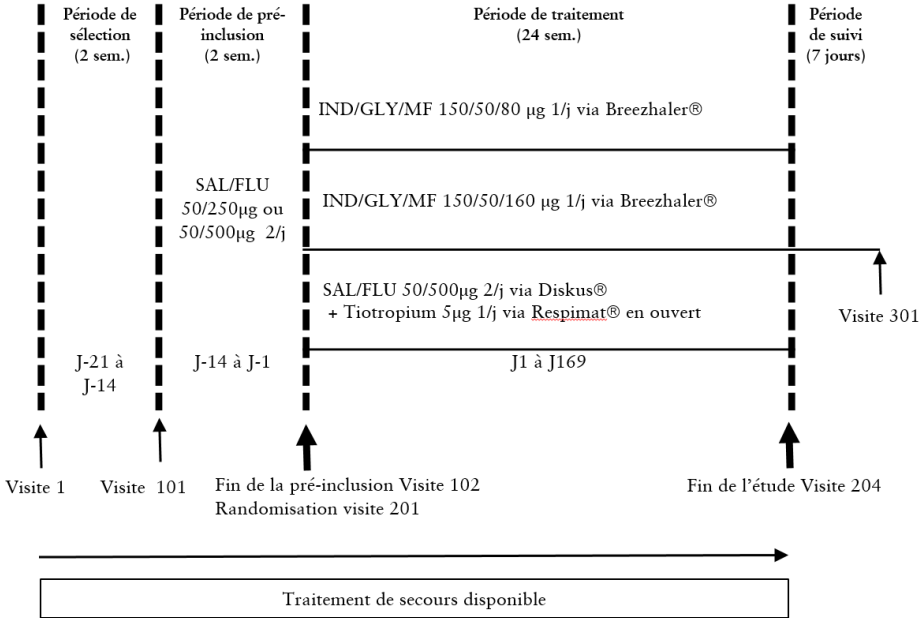
8.2.1 Etude IRIDIUM

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide des scores AQLQ et WPAI (Work Productivity and Activity Impairment). Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole, aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats.

8.2.2 Etude ARGON¹²

Référence	Etude ARGON
Clinicaltrials.gov	NCT03158311
Objectif principal	Démontrer la non-infériorité de la triple association fixe acétate d'indacatérol/bromure de glycopyrronium/ furoate de mométasone (IND/GLY/MF) [ENERZAIR BREEZHALER] par rapport à la triple association libre salmétérol/fluticasone [SERETIDE DISKUS] + tiotropium [SPIRIVA RESPIMAT] sur la variation du score total de qualité de vie AQLQ à 24 semaines. (Le score AQLQ est compris entre 1, dégradation importante de la qualité de vie, et 7 aucune dégradation.)
Type de l'étude	Etude de phase IIIb, de 24 semaines, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée versus comparateurs actifs, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 05/02/2018 Date de fin de l'étude : 19/07/2019 (dernière visite du dernier patient) Etude réalisée dans 166 centres dans 20 pays
Principaux critères d'inclusion	- Patients adultes ≥ 18 ans ; - Diagnostic d'asthme depuis au moins 6 mois avant la visite 1 (sélection) avec une sévérité d'asthme ≥ 4 du GINA ; - Traitement de l'asthme par une association LABA/CSI pendant ≥ 3 mois à une dose stable moyenne ou forte pendant ≥ 1 mois avant la visite 1 ; - Patients symptomatiques à la sélection malgré un traitement par LABA/CSI à dose moyenne ou élevée : score ACQ-7 ≥ 1,5 avant la période de <i>run-in</i> et avant la randomisation ; - Antécédents documentés d'au moins 1 exacerbation d'asthme qui a nécessité des soins médicaux par un médecin, une visite aux urgences (ou structure équivalente) ou une hospitalisation dans les 12 mois précédant la visite 1 ou qui a nécessité l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pendant au moins 3 jours ; - VEMS pré-bronchodilatateur ≤ 85% de la valeur théorique après interruption de l'utilisation des bronchodilatateurs, avant la période de <i>run-in</i> et avant la randomisation ; - Augmentation du VEMS ≥ 12% et ≥ 200 mL pendant les 15 à 30 minutes suivant l'administration de salbutamol 400 µg (ou dose équivalente) avant la période de <i>run-in</i> ou antécédents de réversibilité/bronchoprovocation dans les 5 ans précédant la visite 1 selon les recommandations de l'ATS/ERS.

¹² Gessner C., Kornmann O., Maspero, J., et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). Resp Med. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106021>.

Principaux critères de non-inclusion	- Tabagisme ou antécédents de tabagisme ≥ 10 paquets-année ; - Maladie respiratoire chronique autre que l'asthme et notamment BPCO ; - Exacerbation de l'asthme ayant nécessité l'administration de corticostéroïdes systémiques, une hospitalisation ou un passage aux urgences dans les 6 semaines précédant la sélection ; - Infection des voies respiratoires ou aggravation de l'asthme au cours des 4 semaines précédant la sélection ou pendant la période de pré-inclusion ; - Comorbidités cliniquement significatives - Patients traités par LAMA dans les 3 mois précédant la sélection
Schéma de l'étude	 Figure 2 : Schéma de l'étude ARGON L'étude était divisée en 4 périodes : - Une période de sélection de 1 à 2 semaines. La période de sélection était utilisée pour garantir l'élimination de précédents traitements de l'asthme (<i>wash-out</i>) selon le protocole de l'étude ; - Une période de pré-inclusion de 2 semaines pendant laquelle les critères d'inclusion et de non-inclusion étaient revus. L'ensemble des patients a reçu en ouvert pendant toute la période de <i>run-in</i> une dose de l'association xinafoate de salmétérol/propionate de fluticasone (LABA/CSI) (50/250 μg 2 fois/jour ou 50/500 2 fois/jour) via Diskus, correspondante à leur traitement de fond, qui devait être stoppée au moment de la randomisation ; - Une période de traitement de 24 semaines (voir ci-dessous) ; - Et une période de suivi de 1 semaine après le dernier traitement reçu. A noter que l'allocation des traitements étaient inconnue des membres de l'équipe du promoteur, incluant les analystes de données. De plus, le dosage du IND/GLY/MF était inconnu pour l'ensemble des parties incluant les patients et les investigateurs.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1 :1) pour recevoir : - IND/GLY/MF 150/50/80 μg (moyenne dose) administré par l'inhalateur BREEZHALER en une prise par jour le soir. Ce dosage n'a pas obtenu d'AMM ; - IND/GLY/MF 150/50/160 μg (forte dose) administré par l'inhalateur BREEZHALER en une prise par jour le soir ; - SAL/FLU (forte dose) + Tiotropium : SAL/FLU 50/500 μg 2 fois/jour administré le matin et le soir par l'inhalateur DISKUS + TIO (tiotropium) 5 μg administré en une prise par jour le soir par l'inhalateur RESPIMAT. La durée du traitement était de 24 semaines. Aucun ajustement de dose et/ou interruption du traitement de l'étude n'était autorisé sauf en cas d'événement indésirable du traitement nécessitant selon l'investigateur.

	Si le traitement était interrompu, la durée d'interruption devait être la plus courte possible et était notée dans le CRF. L'ajustement de dose du traitement de fond (escalade ou désescalade) était autorisé. Les patients en escalade de traitement de fond ou ayant reçu un traitement d'entretien complémentaire étaient considérés en échec de traitement mais devaient continuer le traitement de l'étude. Le médecin traitant pouvait débiter une désescalade des OCS en cas de contrôle des symptômes de l'asthme avec une fonction respiratoire stable sans exacerbation pendant plus de 3 mois. Le tiotropium pouvait aussi être interrompu uniquement dans le bras comparateur si les symptômes de l'asthme étaient bien contrôlés avec une fonction respiratoire stable sans risque d'exacerbation pendant plus de 3 mois. <u>Traitements de secours :</u> Au moment de la visite 1, un traitement de secours à base de SABA (salbutamol 100 µg) a été fourni à tous les patients en cas de besoin pendant toute la durée de l'étude. Aucun autre traitement de secours n'était autorisé.
Critère de jugement principal	Variation par rapport à l'inclusion du score AQLQ total après 24 semaines de traitement.
Critères de jugement secondaires	Aucune gestion du risque alpha lié à la multiplication des tests n'a été réalisée sur les critères jugement secondaires, les résultats ne sont donc pas démonstratifs. Ils ne sont pas présentés excepté sur la variation par rapport à l'inclusion du score total ACQ-7 à 24 semaines. - Variation par rapport à l'inclusion du VEMS résiduel après 24 semaines de traitement ; - Variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-7 pendant les 24 semaines de traitement ; - Variation par rapport à l'inclusion du score total AQLQ total pendant les 24 semaines de traitement ; - Pourcentage de patients ayant atteint la MCID du score ACQ-7 $\geq 0,5$ par rapport à l'inclusion pendant les 24 semaines de traitement (taux de patients répondeurs) ; - Pourcentage de patients ayant atteint la MCID du score total AQLQ $\geq 0,5$ par rapport à l'inclusion pendant les 24 semaines de traitement (taux de patients répondeurs) ; - Variation par rapport à l'inclusion de la CVF pendant les 24 semaines de traitement ; - Variation par rapport à l'inclusion du DEM25-75% et de la CVF pendant les 24 semaines de traitement.
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur la comparaison entre les groupes IND/GLY/MF (dose moyenne et dose forte) et la triple association libre SAL/FLU+TIO au regard du critère de jugement principal (variation du score total AQLQ à 24 semaines de traitement). Le calcul de la taille de l'échantillon incluait : - une puissance d'au moins 90% (avec ajustement de la multiplicité des tests) pour démontrer la non-infériorité du IND/GLY/MF par rapport au SAL/FLU+TIO ; - l'hypothèse d'une marge de non-infériorité de 0,25 points (correspondant à 50% de la MCID), du 0 comme point d'estimation de la différence de traitement, d'un seuil alpha unilatéral de 0,025 et d'un écart-type de 0,8 sur la base de l'étude IND/MF E2203⁴¹ ; - l'hypothèse d'un taux d'abandon de 10%. Sur la base de ces éléments, l'inclusion de 1 251 patients (soit 417 patients par groupe) devait permettre d'atteindre une puissance de 99% pour le critère de jugement principal avec un ajustement de la multiplicité des tests.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère de jugement principal (Variation du score total AQLQ par rapport à l'inclusion à 24 semaines)</u> Evaluation à l'aide du test de l'hypothèse nulle (H0) versus l'hypothèse alternative (Ha) pour l'efficacité du IND/GLY/MF 150/50/160 µg versus l'association SAL/FLU 50/500 µg + TIO 5 µg et du IND/GLY/MF 150/50/80 µg versus l'association SAL/FLU 50/500 µg + TIO 5 µg sur le critère principal :

- H01 : Les résultats du groupe IND/GLY/MF 150/50/160 µg sont inférieurs à ceux du groupe SAL/FLU + TIO versus Ha1 : Les résultats du groupe IND/GLY/MF 150/50/160 µg sont non inférieurs à ceux du groupe SAL/FLU + TIO ;
- H02 : Les résultats du groupe IND/GLY/MF 150/50/80 µg sont inférieurs à ceux du groupe SAL/FLU + TIO versus Ha1 : Les résultats du groupe IND/GLY/MF 150/50/80 µg sont non inférieurs à ceux du groupe SAL/FLU + TIO ;

Le critère de jugement principal était analysé à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées (MMMR) dans la population *Full Analysis Set* (FAS).

Présentation des différences de traitement par la différence moyenne des moindres carrés avec une erreur standard (ES), un IC à 97,5% unilatéral et une valeur de p unilatérale nominale.

La non-infériorité du IND/GLY/MF était démontrée lorsque $p < 0,025$ (unilatéral ajusté).

Ajustement de la multiplicité des tests

Pour contrôler le taux d'erreur de type I à un seuil de significativité unilatéral de 2,5%, une procédure de tests multiples basée sur le test rogné de Simes était utilisée⁴². La procédure de tests contrôlait le taux d'erreur global de type I à un seuil unilatéral de 0,025 au sens strict indépendamment de si les distributions normales bivariées avaient des corrélations positives ou négatives⁴².

Analyses complémentaires

Une analyse complémentaire a été effectuée sur la population PPS à l'aide d'un MMMR comparable à celui de l'analyse principale.

Analyse des critères de jugement secondaires

Toutes les analyses ont été effectuées sur la population FAS à l'aide d'un MMMR comparable à celui utilisé pour l'analyse du critère de jugement principal.

Toutes ces analyses ont été effectuées à un seuil nominal bilatéral de 0,05 sans ajustement de la multiplicité.

Présentation des différences de traitement pour les variables secondaires d'efficacité (score total AQLQ, variables spirométriques et score ACQ-7) : différence moyenne des moindres carrés avec ES, un IC bilatéral à 95% et une valeur de p bilatérale.

Analyse du taux de patients répondeurs (pour les scores AQLQ et ACQ-7) selon un modèle de régression logistique via l'estimation généralisée des équations. Présentation des odds ratios des comparaisons entre traitements avec un IC bilatéral à 95% et une valeur de p.

Population d'analyse

- La population randomisée (Randomised set (RAN)= ITT) : ensemble des patients randomisés, même s'ils n'avaient pas reçu de traitement. Utilisée pour la présentation de la disposition des patients et des caractéristiques des patients à l'inclusion.
- La population complète d'analyse (Full Analysis Set (FAS)= ITT modifiée) : ensemble des patients de la population RAN ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Selon le principe de l'intention de traiter, les patients étaient analysés en fonction du traitement assigné à la randomisation. Utilisée pour l'analyse de toutes les variables d'efficacité.
- La population Per Protocol (Per Protocol set (PPS)) : tous les patients de la population FAS qui n'ont pas présenté de déviations majeures au protocole. Utilisée uniquement pour les analyses complémentaires de l'analyse principale.
- La population de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Utilisée pour l'analyse de tous les critères de tolérance.

Principaux amendements au protocole

- Version 01 (1er août 2017)
 - Les principales raisons de cet amendement étaient d'assurer une cohérence entre les sections du protocole et de mettre à jour les stratégies d'approvisionnement en médicaments et les processus opérationnels.
- Version 02 (16 novembre 2017)
 - Changement de l'objectif clé secondaire en objectif secondaire. ;

- Suppression du critère clé secondaire (variation du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion à la semaine 24) pour utiliser uniquement le critère de jugement principal pour le test des hypothèses et l'ajustement de la multiplicité des tests.
- Inclusion de la variation du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion à la semaine 24 dans les critères de jugement secondaire ;
- Changement du calcul de la taille de l'échantillon et des ajustements de puissance basé sur la stratégie de tester uniquement le critère de jugement principal.

Résultats :

► Effectifs

Au total, sur les 1 917 patients sélectionnés, 1 426 patients ont été randomisés dans l'étude ARGON. Parmi ces patients, 1 360 patients (95,4%) ont terminé la période des 24 semaines de traitement alors que 65 patients (4,6%) ont arrêté l'étude prématurément et un patient randomisé n'a pas été traité.

La raison principale d'arrêt de la période de traitement était la décision du patient (1,9%), la survenue d'événement indésirable (EI) (0,8%) et la décision du médecin (0,8%).

Les caractéristiques des patients de l'étude sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Distribution des patients de l'étude ARGON (population randomisée – la colonne grisée correspond au dosage d'ENERZAIR BREEZHALER ayant l'AMM et au groupe auquel il a été comparé)

Distribution des patients	IND/GLY/MF 150/50/160 n (%)	IND/GLY/MF 150/50/80 n (%)	SAL/FLU 50/500 + TIO 5 n (%)	Total n (%)
Randomisés	476	474	476	1426
Ayant terminé la période de traitement	460 (96,6)	452 (95,4)	448 (94,1)	1360 (95,4)
Randomisé et non traité	0	0	1	1
Arrêt prématuré	16 (3,4)	22 (4,6)	27 (5,7)	65 (4,6)
Principales raisons d'arrêt prématuré				
Décision du patient	6 (1,3)	10 (2,1)	11 (2,3)	27 (1,9)
Événement indésirable	3 (0,6)	5 (1,1)	3 (0,6)	11 (0,8)
Problèmes techniques	1 (0,2)	3 (0,6)	5 (1,1)	9 (0,6)
Décision du médecin	3 (0,6)	2 (0,4)	7 (1,5)	12 (0,8)
Perte de vue	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,2)
Arrêt de l'étude par le sponsor	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Grossesse	2 (0,4)	0	0	2 (0,1)

Source : Tableau 10-1 du rapport de l'étude ARGON.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 3 groupes de traitement (Tableau 27).

Tableau 7 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ARGON (population randomisée – les colonnes grisées correspondent au dosage d'ENERZAIR BREEZHALER ayant l'AMM et au groupe auquel il a été comparé)

	IND/GLY/MF 150/50/160 N=476	IND/GLY/MF 150/50/80 N=474	SAL/FLU 50/500 + TIO 5 N=476	Total N=1426
Caractéristiques démographiques				
Age (années)				
Moyenne (ET)	52,7 (13,34)	51,9 (13,58)	53,1 (13,08)	52,5 (13,33)
Genre, n (%)				
Hommes	187 (39,3)	168 (35,4)	169 (35,5)	524 (36,7)
Caractéristiques de la maladie				

Durée de l'asthme (années)				
Moyenne (ET)	22,1 (16,27)	20,0 (14,94)	20,2 (14,67)	20,7 (15,33)
Nombre d'exacerbations nécessitant un traitement dans les 12 mois précédant le début de l'étude				
1	375 (78,8)	379 (80,0)	383 (80,5)	1137 (79,7)
2	74 (15,5)	74 (15,6)	73 (15,3)	221 (15,5)
3	20 (4,2)	14 (3,0)	18 (3,8)	52 (3,6)
≥ 4	7 (1,5)	7 (1,5)	2 (0,4)	16 (1,1)
Statut tabagique à la sélection, n (%)				
Non-fumeur	354 (74,4)	369 (77,8)	363 (76,3)	1086 (76,2)
Ex-fumeur	112 (23,5)	93 (19,6)	103 (21,6)	308 (21,6)
Fumeur	10 (2,1)	11 (2,3)	10 (2,1)	31 (2,2)
Score total AQLQ - Moyenne (ET)	4,7 (0,86)	4,6 (0,90)	4,7 (0,89)	4,7 (0,88)
Score ACQ-7 total - Moyenne (ET)	2,6 (0,53 - 4,3)	2,6 (0,55 - 4,3)	2,6 (0,53 - 4,6)	2,6 (0,54 - 4,6)
Score SGRQ total - Moyenne (ET)	39,7 (16,83)	40,4 (18,10)	39,4 (17,98)	39,8 (17,63)
Précédent traitement de l'asthme, n (%)*				
LABA/CSI dose moyenne	230 (48,3)	229 (48,3)	241 (50,6)	700 (49,1)
LABA/CSI dose forte	242 (50,8)	239 (50,4)	232 (48,7)	713 (50,0)
Fonction respiratoire				
VEMS (L) - Moyenne (ET)	1,9 (0,64)	1,9 (0,65)	1,9 (0,66)	1,9 (0,65)
VEMS (L) théorique - Moyenne (ET)	62,2 (14,01)	63,4 (13,75)	63,3 (13,91)	62,9 (13,89)

Source : Tableaux 10-4, 10-5 et 14.1-3.3 du rapport de l'étude ARGON.

ACQ : Asthma control questionnaire ; AQLQ : *Asthma Quality of Life Questionnaire* ; ET : Ecart-type ; CSI : Corticostéroïdes inhalés ; LABA : Béta-2 agoniste à longue durée d'action ; SGRQ : *St. George's Respiratory Questionnaire* ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde.

* : 5 patients (0,35%) avaient reçu une dose faible de LABA/CSI, incluant 3 patients dans le groupe IND/GLY/MF 150/50/80 µg, 1 patient dans le groupe IND/GLY/MF 150/50/160 µg et 1 patient dans le groupe Sal/Flu+Tio.

Seuls les résultats concernant la posologie de l'AMM correspondant à la dose forte de la triple association fixe IND/GLY/MF sont présentés ci-dessous.

► Critère de jugement principal

Une variation du score total AQLQ moyen a été observée dans les 2 groupes de traitement à 24 semaines par rapport à l'inclusion : +0,827 point ($\pm 0,069$) dans le groupe IND/GLY/MF dose forte et +0,753 point ($\pm 0,069$) dans le groupe SAL/FLU+TIO, soit une différence entre les groupes de 0,073 (IC 95 % [-0,027 ; inf.]).

Pour rappel, le score AQLQ est compris entre 1, dégradation importante de la qualité de vie, et 7 aucune dégradation ; une variation d'un point est considérée comme la valeur minimale cliniquement pertinente.

La non-infériorité du IND/GLY/MF dose forte par rapport au SAL/FLU+TIO a été démontrée sur la variation du score total AQLQ à 24 semaines par rapport à l'inclusion, compte tenu du seuil de non-infériorité de 0,25 défini dans le protocole (Tableau 8).

Tableau 8 : Variation du score total AQLQ à 24 semaines par rapport à l'inclusion (population FAS) – Etude ARGON

	IND/GLY/MF 150/50/160 N=476	SAL/FLU 50/500 + TIO 5 N=475
Variation du score total AQLQ à 24 semaines par rapport à l'inclusion		
N	457	437
A l'inclusion	4,684 (0,8586)	4,684 (0,8947)
A 24 semaines	5,518 (0,9583)	5,458 (0,9972)
Différence en valeur absolue Moyenne (ET)	0,834 (0,9365)	0,774 (0,9400)
Différence des moindres carrés - Moyenne (ES)	0,827 (0,069)	0,753 (0,069)

Différence IND/GLY/MF 150/50/160 versus SAL/FLU 50/500 + TIO 5 (moyenne) IC97,5% p	0,073 [-0,027 ; inf.] p<0,001
---	---

Source : Tableaux 11-1 et 14.2-1.7 du rapport de l'étude ARGON.

AQLQ : Asthma quality of life questionnaire ; ES : Erreur standard ; IC : Intervalle de confiance.

Des analyses complémentaires ont été réalisées pour le critère de jugement principal afin d'évaluer l'effet du traitement dans la population Per Protocole. Les résultats étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale avec une différence entre traitements de 0,070 point (IC97,5% [-0,032 ; inf.]).

► Critère de jugement secondaire sans gestion de la multiplicité des analyses

Parmi les critères secondaires figurait le contrôle de l'asthme évalué sur le score ACQ-7. Une variation du score ACQ-7 a été observée à 24 semaines dans les 2 groupes de traitement de -1,172 point ($\pm 0,045$) dans le groupe IND/GLY/MF et de -1,048 point ($\pm 0,046$) dans le groupe SAL/FLU+TIO, soit une différence (IND/GLY/MF versus SAL/FLU+TIO) de -0,124 point (IC95% [-0,216 ; -0,032]).

Ces résultats sont donnés uniquement à titre d'information mais ne peuvent être considérés comme démonstratifs en l'absence de gestion du risque alpha lié à la multiplicité des analyses sur les critères secondaires.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude IRIDIUM

L'incidence des différents types d'événement indésirable (EI) a été comparable entre les 5 groupes de traitements. Au total, 7 décès ont été rapportés au cours de l'étude. Parmi ces décès, 5 ont été rapportés pendant la période de traitement et 2 pendant la période de suivi. Aucun d'entre eux n'était lié à l'asthme (Tableau 9).

Tableau 9 : Nombre de patients ayant présenté au moins un événement indésirable pendant l'étude IRIDIUM (Population de tolérance)

Evénements indésirables (EI), n (TI)	IND/GLY/MF 150/50/160 N=616 Exp = 583,8	IND/GLY/MF 150/50/80 N=617 Exp = 575,9	IND/MF 150/320 N=613 Exp = 578,9	IND/MF 150/160 N=608 Exp = 573,2	SAL/FLU 50/500 N=618 Exp = 575,6
EI	458 (163,3)	460 (174,2)	454 (169,0)	453 (163,8)	487 (193,9)
EIG	46 (8,2)	49 (8,8)	52 (9,3)	38 (6,8)	39 (7,0)
EI ayant conduit au décès	2 (0,3)	1 (0,2)	4 (0,7)	0	0
EI considéré par l'investigateur comme lié au traitement de l'étude	51 (9,2)	46 (8,4)	38 (6,9)	42 (7,6)	51 (9,3)
EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement	13 (2,2)	25 (4,3)	18 (3,1)	19 (3,3)	21 (3,7)

Source : Tableaux 12-2, 12-4, 12-5, 12-7, 12-9 du rapport de l'étude IRIDIUM.

Exp. = Exposition en nombre total de patients-années

n=nombre de patients ayant présenté au moins un EI

TI = Taux d'incidence pour 100 patients-années ($=100 \times \text{nombre de patients ayant présenté au moins un EI} / \text{exposition totale en patients-années}$).

► Evénements indésirables les plus fréquemment rapportés

Les EI les plus fréquemment rapportés, avec un taux d'incidence > 10/100 patient-années, appartenaient aux classes de systèmes d'organes (System Organ Classes - SOC) suivantes :

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (taux d'incidence variant de 69,6 à 73,1 dans les groupes IND/GLY/MF et IND/MF) ;
- Infections et infestations (taux d'incidence variant de 66,2 à 77,5) ;
- Affections gastro-intestinales (taux d'incidence variant de 9,8 à 13,6 dans les groupes IND/GLY/MF et IND/MF) ;

- Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (taux d'incidence variant de 8,5 à 12,9 dans les groupes IND/GLY/MF et IND/MF).

L'asthme était l'EI le plus fréquemment observé, avec un taux d'incidence dans les groupes IND/GLY/MF à dose forte et dose moyenne de 56,1 et 57,4, dans les groupes IND/MF à dose forte et dose moyenne de 60,1 et 65,0, et dans le groupe SAL/FLU de 79,4.

Le taux d'incidence de dysphonie était plus élevé dans le groupe IND/GLY/MF à dose forte (4,2) par rapport aux autres groupes de traitement (1,6 à 2,3).

Les EI les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous :

Tableau 10 : Evénements indésirables les plus fréquents – Etude IRIDIUM

Evénements indésirables, n (TI)	IND/GLY/MF 150/50/160 N=616 Exp = 583,8	IND/GLY/MF 150/50/80 N=617 Exp = 575,9	IND/MF 150/320 N=613 Exp = 578,9	IND/MF 150/160 N=608 Exp = 573,2	SAL/FLU 50/500 N=618 Exp = 575,6
EI	458 (163,3)	460 (174,2)	454 (169,0)	453 (163,8)	487 (193,9)
Asthme	247 (56,1)	248 (57,4)	256 (60,1)	268 (65,0)	309 (79,4)
Rhinopharyngite	64 (11,7)	77 (14,4)	73 (13,7)	64 (11,9)	83 (15,7)
Bronchite	49 (8,8)	48 (8,8)	46 (8,3)	44 (8,0)	55 (10,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	33 (5,9)	45 (8,2)	52 (9,4)	48 (8,8)	52 (9,5)
Toux	24 (4,2)	19 (3,4)	11 (1,9)	14 (2,5)	15 (2,6)
Dysphonie	24 (4,2)	13 (2,3)	10 (1,8)	9 (1,6)	12 (2,1)
Céphalée	23 (4,0)	30 (5,4)	24 (4,3)	34 (6,1)	25 (4,4)
Pharyngite	22 (3,8)	21 (3,7)	20 (3,5)	19 (3,4)	20 (3,5)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	21 (3,7)	31 (5,5)	38 (6,8)	27 (4,8)	47 (8,6)
Grippe	19 (3,3)	21 (3,7)	23 (4,1)	27 (4,8)	25 (4,4)
Rhinite allergique	19 (3,3)	17 (3,0)	9 (1,6)	15 (2,6)	20 (3,6)
Infection virale des voies respiratoires	18 (3,1)	17 (3,0)	11 (1,9)	29 (5,2)	22 (3,9)
Fièvre	17 (3,0)	12 (2,1)	11 (1,9)	10 (1,8)	15 (2,6)
Infection bactérienne des voies respiratoires supérieures	17 (2,9)	22 (3,9)	27 (4,8)	28 (5,0)	29 (5,2)
Hypertension	16 (2,8)	21 (3,7)	14 (2,5)	17 (3,0)	23 (4,1)
Infection des voies respiratoires inférieures	14 (2,4)	13 (2,3)	14 (2,4)	18 (3,2)	24 (4,3)
Sinusite	14 (2,4)	19 (3,4)	9 (1,6)	17 (3,0)	14 (2,5)
Douleur dorsale	13 (2,3)	18 (3,2)	18 (3,2)	16 (2,8)	14 (2,5)
Rhinite	12 (2,1)	20 (3,6)	17 (3,0)	20 (3,5)	12 (2,1)

Exp. = Exposition en nombre total de patients-années

TI = Taux d'incidence pour 100 patients-années (=100*nombre de patients ayant présenté au moins un EI / exposition totale en patients-années).

Source : Tableaux 12-3 du rapport de l'étude IRIDIUM.

► Evénements indésirables potentiellement liés au traitement à l'étude

L'incidence des EI potentiellement liés au traitement (selon l'évaluation des investigateurs) était généralement comparable entre les 5 groupes de traitement avec un taux variant de 6,9 à 9,3. Les EI suspectés d'être liés au traitement les plus fréquemment rapportés (avec un taux d'incidence > 0,9) ont été les suivants :

- la dysphonie (taux d'incidence le plus élevé rapporté dans le groupe IND/GLY/MF à dose forte : 3,7) ;
- les exacerbations d'asthme (taux d'incidence le plus élevé rapporté dans le groupe IND/MF à dose moyenne et le groupe SAL/FLU : 1,8) ;
- la candidose buccale (taux d'incidence le plus élevé rapporté dans le groupe SAL/FLU : 1,2).

8.3.1.2 Etude ARGON

L'incidence globale d'EI était comparable entre les 3 différents groupes de traitement de l'étude. Un décès a été rapporté au cours de l'étude (groupe SAL/FLU + TIO) (Tableau 111).

Tableau 111 : Nombre de patients ayant présenté au moins un événement indésirable pendant l'étude ARGON (Population de tolérance)

Événements indésirables, n (%)	IND/GLY/MF 150/50/160 N=476	IND/GLY/MF 150/50/80 N=474	SAL/FLU 50/500 + TIO 5 N=475
EI	249 (52,3)	252 (53,2)	245 (51,6)
EIG	18 (3,8)	14 (3,0)	19 (4,0)
El ayant conduit au décès	0	0	1 (0,2)
El potentiellement lié au traitement de l'étude	26 (5,5)	17 (3,6)	19 (4,0)
El ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement	2 (0,4)	5 (1,1)	3 (0,6)
EIG ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)

Source : Tableaux 12-2, 12-4, 12-5 du rapport de l'étude ARGON.

► Événements indésirables les plus fréquemment rapportés

Les EI les plus fréquemment rapportés (avec un taux d'incidence > 10%) appartenaient aux SOC suivantes avec une incidence comparable :

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (29,0% dans le groupe IND/GLY/MF à dose forte, 31,4% dans le groupe IND/GLY/MF à dose moyenne et 30,9% dans le groupe SAL/FLU+TIO).
- Infections et infestations (30,7% dans le groupe IND/GLY/MF dose forte, 31,0% dans le groupe IND/GLY/MF dose moyenne et 29,9% dans le groupe SAL/FLU+TIO).

L'asthme (exacerbations) était l'EI le plus fréquemment observé avec un taux d'incidence de 24,2% dans le groupe IND/GLY/MF dose forte, 27,2% dans le groupe IND/GLY/MF dose moyenne et 26,5% dans le groupe SAL/FLU+TIO. Environ la moitié des exacerbations de l'asthme rapportées était sévère.

Les EI les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le Tableau 2 ci-dessous :

Tableau 12 : Événements indésirables les plus fréquents pendant l'étude ARGON (Population de tolérance)

Événements indésirables, n (%)	IND/GLY/MF 150/50/160 N=476	IND/GLY/MF 150/50/80 N=474	SAL/FLU 50/500 + TIO 5 N=475
El	249 (52,3)	252 (53,2)	245 (51,6)
Asthme	115 (24,2)	129 (27,2)	126 (26,5)
Rhinopharyngite	34 (7,1)	34 (7,2)	43 (9,1)
Bronchite	22 (4,6)	21 (4,4)	19 (4,0)
Pharyngite	17 (3,6)	18 (3,8)	10 (2,1)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (2,1)	13 (2,7)	9 (1,9)
Céphalée	15 (3,2)	10 (2,1)	9 (1,9)
Infection virale des voies respiratoires	9 (1,9)	10 (2,1)	6 (1,3)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	11 (2,3)	9 (1,9)	10 (2,1)

Source : Tableaux 12-3 du rapport de l'étude ARGON.

► Événements indésirables potentiellement liés au traitement à l'étude

L'incidence d'EI potentiellement liés au traitement était généralement comparable entre les 3 groupes de traitement. Les EI suspectés d'être liés au traitement les plus fréquemment rapportés (avec un taux d'incidence > 0,4%) ont été les suivants :

- la dysphonie (1,1% dans le groupe IND/GLY/MF dose forte, 0,2% dans le groupe IND/GLY/MF dose moyenne, 0,6% dans le groupe SAL/FLU+TIO) ;

- une irritation de la gorge (1,1% dans le groupe IND/GLY/MF dose forte, 0% dans le groupe IND/GLY/MF dose moyenne, 0% dans le groupe SAL/FLU+TIO) ;
- une douleur oropharyngée (0,6% dans le groupe IND/GLY/MF dose forte, 0,2% dans le groupe IND/GLY/MF dose moyenne, 0,2% dans le groupe SAL/FLU+TIO) ;
- une exacerbation de l'asthme (0,6% dans le groupe IND/GLY/MF dose forte, 0,6% dans le groupe IND/GLY/MF dose moyenne, 0,2% dans le groupe SAL/FLU+TIO);
- une sécheresse buccale (0,2% dans le groupe IND/GLY/MF dose forte, 0,4% dans le groupe IND/GLY/MF dose moyenne, 0,6% dans le groupe SAL/FLU+TIO) ;
- une candidose orale (0,2% dans le groupe IND/GLY/MF dose forte, 0,2% dans le groupe IND/GLY/MF dose moyenne, 0,6% dans le groupe SAL/FLU+TIO).

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

Le résumé des risques du PGR d'ENERZAIR BREEZHALER (acétate d'indacatérol / bromure de glycopyrronium / furoate de mométasone) (version 1.3 du 21 avril 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Evènements cardio-vasculaires graves incluant : cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, tachyarythmie, arythmies cardiaques, événements cérébro-vasculaires
Informations manquantes	- Aucune

8.3.3 Données issues des PSUR

Aucun rapport périodique de sécurité (PSUR) n'a été élaboré à ce jour.

8.3.4 Données issues du RCP

« Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sur 52 semaines ont été de l'asthme (exacerbations) (41,8%), une rhinopharyngite (10,9%), des infections des voies respiratoires hautes (5,6%) et des céphalées (4,2 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA (Tableau ci-dessous). La fréquence indiquée des effets indésirables est basée sur l'étude IRIDIUM. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante à chaque effet indésirable est basée sur la classification suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence de survenue
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Infections des voies respiratoires hautes	Fréquent
	Candidose* ¹	Fréquent
	Infection urinaire* ²	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité* ³	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie* ⁴	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées* ⁵	Fréquent
Affections oculaires	Cataracte	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie* ⁶	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme (exacerbation)	Très fréquent
	Douleur oropharyngée* ⁷	Fréquent
	Toux	Fréquent
	Dysphonie	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Gastroentérite* ⁸	Fréquent
	Sécheresse buccale* ⁹	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée* ¹⁰	Peu fréquent
	Prurit* ¹¹	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique* ¹²	Fréquent
	Contractions musculaires	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fréquent
* Représente un groupe de termes préférentiels : 1 Candidose buccale, candidose oropharyngée. 2 Bactériurie asymptomatique, bactériurie, cystite, urétrite, infection urinaire, infection urinaire virale. 3 Éruption médicamenteuse, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité, éruption cutanée, éruption cutanée prurigineuse, urticaire. 4 Augmentation de la glycémie, hyperglycémie. 5 Céphalées, céphalées de tension. 6 Tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire, tachycardie. 7 Odynophagie, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, irritation de la gorge. 8 Gastrite chronique, entérite, gastrite, gastroentérite, inflammation gastro-intestinale. 9 Sécheresse buccale, sécheresse de la gorge. 10 Éruption médicamenteuse, éruption cutanée, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse. 11 Prurit oculaire, prurit, prurit génital. 12 Dorsalgie, douleur thoracique musculo-squelettique, douleur musculo-squelettique diffuses, myalgie, cervicalgie.		

08.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription d'ENERZAIR BREEZHALER, association fixe d'acétate d'indacatérol / bromure de glycopyrronium / furoate de mométasone (IND/GLY/MF) sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta 2 agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

L'efficacité et la tolérance de la triple association (IND/GLY/MF) ont été évaluées au cours de deux études cliniques de phase III chez des patients (3092 patients randomisés dans l'étude IRIDIUM et 1426 dans l'étude ARGON), adultes atteints d'un asthme sévère insuffisamment contrôlé ($ACQ-7 \geq 1,5$ avant la randomisation) par des doses moyennes ou élevées de LABA/CSI, ayant présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

L'AMM ne concerne que l'association triple IND/GLY/MF 150/50/160 µg ; les résultats n'ont donc été retenus que pour ce dosage.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude IRIDIUM de supériorité a évalué l'efficacité et la tolérance de la triple association fixe (IND/GLY/MF 150/50/160 µg), une fois par jour, par rapport à une association fixe acétate d'indacatérol/ furoate de mométasone (IND/MF 150/320 µg), une fois par jour, commercialisé sous la dénomination de ATECTURA BREEZHALER.

Compte tenu de l'interaction physicochimique liée à la présence de glycopyrronium, la dose de furoate de mométasone 160 µg dans l'association triple est équivalente à la dose de furoate de mométasone 320 µg dans l'association double de furoate de mométasone/ indacatérol (ATECTURA BREEZHALER).

Cette étude a montré une amélioration du VEMS résiduel à 26 semaines par rapport à l'inclusion de +320 mL ($\pm 12,8$) dans le groupe IND/GLY/MF et de +255 mL ($\pm 12,9$) dans le groupe IND/MF soit une différence statistiquement significative de +65 mL (IC95% [31 ; 99], $p < 0,001$) en faveur du groupe IND/GLY/MF.

La pertinence clinique de cette différence (+65 mL) est limitée car elle n'atteint pas le seuil de 200 mL, considéré cliniquement pertinente^{13,14}.

Les résultats ayant comparé IND/GLY/MF 150/50/160 à SAL/FLU 50/500 sont décrits uniquement à titre d'information, mais ne peuvent être considérés comme démonstratifs en l'absence de gestion du risque alpha lié à la multiplicité des analyses (différence entre le groupe IND/GLY/MF 150/50/160 et le groupe SAL/FLU 50/500 sur la variation du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion de +119 mL, IC95% [85 ; 154]).

Le contrôle de l'asthme évalué par la variation de l'ACQ-7 à 26 semaines par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été de -0,975 point ($\pm 0,0329$) pour les patients du groupe IND/GLY/MF et de -0,989 point ($\pm 0,0329$) pour les patients du groupe IND/MF. La différence entre les 2 groupes de 0,014 n'était pas statistiquement significative.

L'étude, ouverte, ARGON a évalué la non-infériorité de la triple association (IND/GLY/MF 150/50/160 µg), une fois par jour, par rapport à la triple association libre salmétérol/fluticasone + tiotropium (50/500 µg [SERETIDE DISKUS]), 2 fois par jour + tiotropium 5 µg ([SPIRIVA RESPIMAT]) une fois/jour, sur la variation du score de qualité de vie AQLQ après 24 semaines de traitement. Ces posologies respectent celles de l'AMM. La non-infériorité de IND/GLY/MF par rapport à la triple association libre a été démontrée avec une différence entre les groupes de 0,073 (IC 95 % [-0,027 ; inf.]), compte tenu du seuil de non-infériorité prédéfini de 0,25.

Dans cette étude, concernant le contrôle de l'asthme évalué par la variation de l'ACQ-7, aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole, les résultats sont de nature exploratoire. Compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

► Tolérance

Dans l'étude IRIDIUM, les résultats de tolérance de la triple association fixe IND/GLY/MF étaient comparables à ceux de la double association fixe IND/MF et à ceux du traitement SAL/FLU (SERETIDE) dont le profil de tolérance est bien établi et caractérisé notamment par des rhinopharyngites et des exacerbations d'asthme. Aucun risque supplémentaire n'a été mis en évidence du fait de l'ajout du glycopyrronium à la double association fixe de LABA/CSI à dose forte.

¹³ Tepper RS, Wise RS, Covar R, Irvin CG, Kerckmar CM, Kraft M, et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012;129(S3):S65-87.

¹⁴ Santanello NC et al. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial Eur Resp Journal.1999;14:23-27.

Dans l'étude ARGON, les résultats de tolérance de la triple association fixe IND/GLY/MF étaient comparables à ceux du traitement SAL/FLU [SERETIDE] +TIO [SPIRIVA RESPIMAT] dont le profil de tolérance est bien établi.

■ Discussion

Les résultats de l'étude IRIDIUM ont montré que l'ajout de glycopyrronium (LAMA) à une association mométasone/indacatérol (CSI/LABA) à forte dose améliore la fonction respiratoire, évaluée par le VEMS résiduel après 26 semaines de traitement, par rapport à l'association double. L'amélioration observée (+65 mL) n'atteint pas une valeur cliniquement pertinente (+200 mL).

Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été montrée sur le contrôle de l'asthme (évalué sur l'ACQ-7 à 26 semaines) entre la trithérapie indacatérol / glycopyrronium / mométasone et la bithérapie indacatérol/ mométasone.

S'agissant du comparateur choisi pour l'étude de supériorité, l'association mométasone/indacatérol, commercialisé sous le nom de ATECTURA BREEZHALER, est indiquée uniquement chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI seul et d'un SABA (en traitement de la crise). Cette spécialité est préférentiellement adaptée au palier 3 du GINA. Pour les paliers 4 et 5, la place de ATECTURA BREEZHALER (moyenne et forte doses) est réduite, dans la mesure où il s'agit d'une option non préférentielle de traitement limitée aux patients traités à ces paliers par dose moyenne ou forte de CSI seul, et non contrôlés. Compte tenu de l'utilisation d'ENERZAIR BREEZHALER réservée au palier 5 de par ses caractéristiques, le choix d'ATECTURA BREEZHALER comme comparateur limite donc la portée des résultats et rend difficile le positionnement de ce produit par rapport aux autres associations utilisées à ces paliers.

S'agissant du choix des critères de jugement, selon les recommandations européennes d'évaluation des médicaments dans le traitement de l'asthme, la seule mesure des paramètres de la fonction respiratoire (évaluée sur le VEMS) est considérée comme insuffisante pour l'évaluation de l'effet thérapeutique. Le contrôle de l'asthme (évalué sur l'ACQ-7) est un critère plus pertinent (mais l'ajout du parasympatholytique n'améliore pas ce critère). De plus la Commission souligne l'absence de données méthodologiquement robustes sur les exacerbations.

Dans l'étude ARGON, la non-infériorité de IND/GLY/MF 150/50/160 µg par rapport à l'association libre salmétérol/fluticasone + tiotropium (SAL/FLU 50/500 µg [SERETIDE DISKUS]), 2 fois par jour + tiotropium 5 µg (TIO [SPIRIVA RESPIMAT]) une fois/jour, a été évaluée sur un critère de qualité de vie (score AQLQ). La robustesse des résultats est limitée par le caractère ouvert de cette étude. Les résultats sur les autres critères d'efficacité ne peuvent être retenus, en raison des analyses multiples, sans ajustement du risque alpha.

L'évaluation du profil de tolérance d'ENERZAIR BREEZHALER au cours de ces 2 études n'a pas mis en évidence de nouveau risque par rapport aux risques connus de ses trois principes actifs.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'ENERZAIR BREEZHALER sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, ENERZAIR BREEZHALER n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Des études cliniques sont planifiées, mais n'ont pas encore débuté, pour le développement d'ENERZAIR BREEZHALER chez les adolescents âgés de 12 à moins 18 ans dans le cadre du Plan d'Investigation Pédiatrique.

8.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et des exacerbations, la réduction de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, tout en limitant les effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA). Ces traitements ont été initialement utilisés seuls ; cependant la stratégie combinant un bêta-2 agoniste inhalé de longue durée d'action (LABA) mais de court délai d'action (formotérol) à un corticoïde inhalé est maintenant également recommandée ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA). D'autres médicaments ont une place limitée, soit du fait de la modicité de leur taille d'effet (les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast), soit du fait de leur faible marge thérapeutique (la théophylline à libération prolongée). Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA¹⁵ (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) est synthétisée dans la Figure 3 en annexe.

L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose modérée et de LABA (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose forte et de LABA, avec au besoin l'adjonction d'un LAMA (tiotropium) ou d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

Dans tous ces cas, le traitement de la crise à privilégier est celui d'une association formotérol/corticoïde inhalé de faible dose.

¹⁵ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2020.

Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant une éventuelle escalade thérapeutique, il convient d'éliminer un diagnostic différentiel, d'évaluer l'observance du traitement, de vérifier et de corriger éventuellement la technique d'inhalation, de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées.

Les patients insuffisamment contrôlés avec un traitement de fond par une association CSI /LABA à dose forte au palier 5 du GINA ont les options de traitement suivantes, en plus d'optimiser l'observance du traitement et la modification des facteurs de risque :

- augmentation de la dose de CSI ;
- ajout d'un LAMA ;
- corticothérapie orale ;
- ajout d'une biothérapie selon le phénotype.

Au palier 5, il est important de pouvoir moduler les doses de CSI en fonction des besoins du patient. On utilise alors les différents dosages des associations CSI/LABA.

Place d'ENERZAIR BREEZHALER dans la stratégie thérapeutique :

ENERZAIR BREEZHALER est une triple association fixe de :

- un corticoïde inhalé (CSI) : le furoate de mométasone,
- un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) : l'acétate d'indacatérol,
- et d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) : le bromure de glycopyrronium.

Ce médicament est une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère, au palier 5 selon la classification GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de CSI et un LABA, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

La Commission rappelle qu'ENERZAIR BREEZHALER contient une **forte dose fixe de corticoïde** (160 µg), ce qui a plusieurs conséquences :

- **ENERZAIR BREEZHALER ne permet pas d'ajuster le traitement du patient pour rechercher la dose de CSI minimale efficace.** Dans le cas où une baisse de dose de CSI est à envisager, une association libre de CSI/LABA/LAMA devra être utilisée.
- le traitement des symptômes chez les patients traités par ce médicament ne pourra faire appel qu'à un bêta 2 agoniste de courte durée d'action, ce qui n'est pas l'option préférentielle au palier 5. Pour rappel, l'option préférentielle de prise en charge des patients au palier 5 repose sur la stratégie dite « SMART » (Single Maintenance And Reliever Therapy), qui permet un traitement de fond et des symptômes à l'aide de la même association (faible dose de CSI + formotérol), dont l'efficacité a été démontrée sur les exacerbations.

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'asthme entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

► ENERZAIR BREEZHALER entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'asthme.

► Compte tenu :

- des résultats d'efficacité ayant démontré la supériorité d'ENERZAIR BREEZHALER sur le VEMS à 26 semaines, avec une quantité d'effet modeste par rapport au comparateur, ATECTURA BREEZHALER (indacatérol/mométasone), indiqué chez les patients insuffisamment contrôlés par un CSI et un SABA, soit à un palier de traitement inférieur à celui d'ENERZAIR BREEZHALER, mais de l'absence de supériorité démontrée sur le contrôle de l'asthme,
- de la non-infériorité démontrée par rapport à la triple association libre salmétérol/fluticasone + tiotropium, sur la variation du score de qualité de vie AQLQ après 24 semaines de traitement, résultats de pertinence toutefois limitée car l'étude était en ouvert,
- de l'absence de donnée robustes sur la réduction des exacerbations,
- et au regard de son profil de tolérance connu,

le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Les alternatives thérapeutiques sont les associations libres et fixes de CSI à forte dose/LABA + LAMA utilisées en triple association libre.

► ENERZAIR BREEZHALER est une association fixe d'un corticoïde inhalé (CSI), le furoate de mométasone, d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), l'acétate d'indacatérol et d'un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA), le bromure de glycopyrronium. Ce médicament est une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère, au palier 5 selon la classification GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de CSI et d'un LABA, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

► **Intérêt de santé publique :**

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme sévère et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les autres associations CSI/LABA + LAMA,
- de l'absence de réponse au besoin identifié :
 - absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients (au regard des limites méthodologiques de l'étude de supériorité versus un comparateur non pertinent et de la non-infériorité démontrée versus la triple association libre sur la qualité de vie en ouvert),
 - absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

ENERZAIR BREEZHALER n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENERZAIR BREEZHALER est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments 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 : 30 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association fixe triple indacatérol/glycopyrronium/mométasone (150/50/160 µg), comparativement à une bithérapie CSI/LABA (mométasone/indacatérol) à forte dose sur la fonction pulmonaire évaluée par le VEMS résiduel à 26 semaines, mais prenant en compte :
 - le choix peu pertinent du comparateur de l'étude qui est approuvé pour des stades moins avancés que ceux ciblés par cette trithérapie,
 - la faible pertinence clinique de la quantité d'effet sur le VEMS à 26 semaines (différence observée de +65 mL), et l'absence de différence significative sur le contrôle de l'asthme (évalué sur l'ACQ-7 à 26 semaines) par rapport à la bithérapie indacatérol/mométasone (150/320 µg),
 - l'absence de démonstration robuste d'une efficacité sur les exacerbations, ce critère ayant été évalué de façon exploratoire (critère secondaire non hiérarchisé) dans l'étude de supériorité ;
- de la démonstration de la non-infériorité par rapport à la triple association libre salmétérol/fluticasone (50 / 500 µg), 2 fois par jour, + tiotropium (5 µg), 1 fois par jour, sur la variation du score de qualité de vie AQLQ après 24 semaines de traitement, dans une étude en ouvert ce qui en limite la pertinence ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives existantes ;

la Commission de la Transparence considère qu'ENERZAIR BREEZHALER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de CSI et un LABA, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

010.3 Population cible

La population cible d'ENERZAIR BREEZHALER correspond aux patients adultes atteints d'asthme sévère insuffisamment contrôlés par une association comportant un corticostéroïde inhalé à forte dose et un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente. Son estimation tient compte des caractéristiques du produit (forte dose de CSI notamment) qui restreignent son utilisation au palier 5 de la classification GINA.

Une étude réalisée à partir de l'Enquête Santé et Protection Sociale de 2006 par l'IRDES¹⁶ a estimé la prévalence de l'asthme en population générale entre 5,0 % et 6,7 %. En considérant que la France métropolitaine comptait 52 641 954 adultes (âge ≥ 18 ans) au 1^{er} janvier 2020, le nombre de patients adultes avec un asthme est estimé entre 2 632 098 à 3 527 011.

En l'absence de données épidémiologiques en termes de fréquence des exacerbations, l'estimation de la population cible est basée sur le contrôle de l'asthme pour lequel on dispose des données de l'IRDES. Selon ces données, 3,33 % des patients asthmatiques seraient atteints d'une forme sévère persistante (GINA paliers 4-5) totalement non contrôlée, soit 87 649 à 116 391 patients, et 4,21 % des patients asthmatiques seraient atteints d'une forme sévère persistante (GINA paliers 4-5) partiellement non contrôlée, soit 110 811 à 148 487 patients. Au total, les patients asthmatiques adultes atteints d'asthme persistant sévère (GINA paliers 4-5) non contrôlé (total) représenteraient de 198 460 à 264 878 patients.

Selon avis d'expert, environ la moitié de ces patients seraient au palier 5 et éligibles à un traitement par CSI à forte dose et qui ne sont pas pris en charge par la stratégie de traitement SMART.

¹⁶ L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants [en ligne]. Paris : Institut de recherche et de documentation en économie de la santé ; 2011. Disponible sur : <https://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>

Compte tenu de ces éléments, la population cible susceptible de bénéficier d'ENERZAIR BREEZHALER est difficile à évaluer avec précision, elle pourrait être d'environ 150 000 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.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.

En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.

La Commission rappelle que les patients éligibles à ENERZAIR BREEZHALER ont un asthme sévère (palier 5), insuffisamment contrôlé, avec des symptômes respiratoires permanents, très invalidants et nécessitent parfois un recours aux soins d'urgence. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. D'autre part, la persistance de l'obstruction bronchique (VEMS/CVF < 70%) peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire. La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme afin de préserver au mieux la fonction respiratoire.

De plus, ces patients nécessitent une prise en charge optimisée impliquant :

- de confirmer le diagnostic d'asthme sévère et d'éliminer un diagnostic différentiel via une exploration exhaustive ;
- d'évaluer l'observance du traitement, celle-ci constituant un des piliers du contrôle de l'asthme et notamment des exacerbations ; l'adhérence à un traitement de contrôle de l'asthme à long terme est faible en vie réelle (moins de 60 %) ;
- de vérifier et de corriger la technique d'inhalation dans les cas où celle-ci n'est pas bonne, une éducation thérapeutique suffisante étant un élément essentiel dans la prise en charge ;
- de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes ou toxiques domestiques, environnement professionnel...), et les pathologies associées ;
- et d'adapter le choix du médicament dans un contexte où ENERZAIR BREEZHALER présente des spécificités en raison notamment de sa dose fixe élevée de corticoïdes (cf. stratégie thérapeutique).

Enfin, la prise en charge de ces patients sévères nécessite parfois l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pendant une période de durée significative, et il convient d'évaluer régulièrement et précisément leur intérêt au regard des effets indésirables de ces traitements au long cours, tout en recherchant la dose minimale efficace.

Compte tenu de ces éléments, la Commission recommande que la prescription initiale d'ENERZAIR BREEZHALER soit réalisée en concertation avec un pneumologue.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 8 décembre 2020 Date d'examen : 20 janvier 2021 Date d'adoption : 3 février 2021 Date d'audition du laboratoire : 10 mars 2021
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ENERZAIR BREEZHALER 114 µg / 46 µg / 136 µg, poudre pour inhalation en gélule</u> 10 plaquettes unidoses polyamide aluminium PVC-Aluminium de 1 gélule avec inhalateur (CIP : 34009 302 088 7 8) 30 plaquettes unidoses polyamide aluminium PVC-Aluminium de 1 gélule avec inhalateur (CIP : 34009 302 088 9 2) 30 plaquettes unidoses polyamide aluminium PVC-Aluminium de 1 gélule avec inhalateur avec capteur (34009 302 089 0 8)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 3 juillet 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	R03AL12

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Adultes et adolescents de 12 ans et plus

Gestion personnalisée de l'asthme:
Evaluer, rajuster, examiner la réaction

Symptômes
Exacerbations
Effets indésirables
Fonction respiratoire
Satisfaction du patient



Confirmation du diagnostic si nécessaire
Maîtrise des symptômes et des facteurs de risque modifiables
Comorbidités
Technique d'inhalation et observance du traitement
Objectifs du patient

Traitements des facteurs de risque et des comorbidités
Stratégies non-pharmacologiques
Ajustement à la hausse ou à la baisse des médicaments
Education du patient

Traitement de fond privilégié: prévention des exacerbations et maîtrise des symptômes	PALIER 1 À la demande, faible dose de CSI + formotérol	PALIER 2 Faible dose de CSI*, ou, à la demande, faible dose de CSI + formotérol	PALIER 3 Faible dose de CSI + LABA**	Dose moyenne de CSI + LABA	avis spécialisé, ±Tiotropium, ± Omalizumab (anti IgE), ou Dupilumab (anti IL4R), ou mepolizumab (anti IL5)
Autres options de traitement de fond	Faible dose de CSI + β2-agonistes de courte durée d'action (dont la prise isolée n'est pas recommandée)	Montélukast, ou faible dose de CSI à chaque prise de b2-agonistes de courte durée d'action	Dose moyenne de CSI, ou dose faible de CSI + montélukast	Dose forte de CSI; traitement additionnel par tiotropium ou montélukast	+ faible dose de corticoïde oral, en tenant compte des effets indésirables
Traitement de crise privilégié	À la demande, faible dose de CSI + formotérol		À la demande, faible dose de CSI + formotérol pour les patients traités par l'option de traitement SMART (crise + fond)		
autre option de traitement des symptômes:	β2-agonistes de courte durée d'action à la demande				

Figure 3. Stratégie thérapeutique de l'asthme (d'après le GINA: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020)