



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

18 janvier 2012

9 mai 2012

L'avis adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2012 a fait l'objet d'une audition le 9 mai 2012

**DAXAS 500 microgrammes, comprimé pelliculé**

**B/10 (CIP : 497 170-0)**

**B/30 (CIP : 493 347-3)**

**B/90 (CIP : 578 055-7)**

**NYCOMED FRANCE**

roflumilast

Code ATC : R03DX07

Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 5 juillet 2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

roflumilast

### 1.2. Originalité

Le roflumilast est le premier médicament de la classe des inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase-4 dont l'activité cible l'inflammation systémique et l'inflammation pulmonaire associées à la broncho-pneumopathie chronique obstructive. Il vise une population particulière de patients ayant une BPCO sévère associée à une bronchite chronique (voir indication ci-dessous).

### 1.3. Indication

« DAXAS est indiqué en traitement continu de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (VEMS post bronchodilatateur < 50 % de la valeur théorique) associée à une bronchite chronique chez les patients adultes présentant des antécédents d'exacerbations répétées, en complément d'un traitement bronchodilatateur. »

### 1.4. Posologie

#### « Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé de 500 microgrammes de roflumilast par jour.

Il peut être nécessaire de prendre DAXAS pendant plusieurs semaines avant d'obtenir l'effet attendu. DAXAS a été étudié au cours d'essais cliniques d'une durée allant jusqu'à un an.

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés (65 ans ou plus)*

Il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de la posologie.

##### *Insuffisants rénaux*

Il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de la posologie.

##### *Insuffisants hépatiques*

Les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Daxas chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) sont insuffisantes et ne permettent pas de recommander d'adaptation posologique (voir rubrique 5.2). C'est pourquoi, DAXAS doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

DAXAS ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, score de Child-Pugh B ou C. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2010)

R : Système respiratoire  
R03 : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes  
R03D : Autres médicaments systémiques pour les syndromes obstructifs des voies aériennes  
R03DX : Autres médicaments systémiques pour les syndromes obstructifs des voies aériennes  
R03DX07 : roflumilast

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicament strictement comparables

DAXAS est le seul inhibiteur des phosphodiésterases 4 indiqué dans la BPCO.

#### 2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Sans objet.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les spécialités inhalées associant un corticoïde à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action sont également indiqués en tant que traitement symptomatique des formes sévères de la BPCO ; ces spécialités peuvent donc être considérées comme les comparateurs les plus proches :

- budésonide + formotérol : SYMBICORT TURBUHALER 200/6 et 400/12 µg par dose
- fluticasone + salmétérol : SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose

Autres traitements de la BPCO : bronchodilatateurs de courte durée d'action bêta-2 mimétiques et anticholinergiques, bronchodilatateurs de longue durée d'action bêta-2 mimétiques (formotérol, indacatérol et salmétérol) et anticholinergique (tiotropium), théophylline et dérivés.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande :

- 2 études principales versus placebo (études 124 et 125), dont les protocoles étaient identiques (études randomisées, en double aveugle) chez des patients atteints de BPCO sévère à très sévère associée à une bronchite chronique avec des antécédents d'exacerbation ;
- des données complémentaires issues de l'analyse a posteriori de 2 études pilotes sur un sous-groupe de patients ayant une BPCO sévère associée à une bronchite chronique ;
- une méta-analyse Cochrane ayant évalué l'efficacité des inhibiteurs des phosphodiésterases-4 sur la réduction des exacerbations<sup>1</sup> ;
- une comparaison indirecte par méta-analyse en réseau des différents traitements de la BPCO, dont le roflumilast, en monothérapie ou en association<sup>2</sup>.

Les deux méta-analyses ne seront pas décrites ci-après dans la mesure où les études incluses ont porté sur des populations de patients atteints de BPCO modérées à sévères, à l'exception des études 124 et 125 sur le roflumilast.

#### 3.1. Efficacité

##### □ Etudes 124 et 125

<b>Comparateurs</b>	<b>Roflumilast 500 µg 1 fois/jour</b> <b>Placebo</b>
<b>Méthode</b>	Etude comparative, randomisée, en double-aveugle.
<b>Déroulement de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pré-inclusion de 4 semaines avec traitement par placebo</li><li>- Traitement en double aveugle pendant 1 an</li><li>- Suivi de tolérance à long terme</li></ul>
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- ≥ 40 ans</li><li>- BPCO depuis au moins 12 mois (définition du consensus ATS/ERS), associée à une bronchite chronique définie par une toux productive durant au moins 3 mois, les deux années précédant la visite de pré-inclusion dans l'étude</li><li>- VEMS/CVF ≤ 70% après bronchodilatateur</li><li>- VEMS ≤ 50% de la valeur théorique après bronchodilatateur</li><li>- réversibilité du VEMS ≤ 12 % ou ≤ 200 ml après 400 µg de salbutamol</li><li>- ≥ 1 exacerbation documentée dans l'année précédant la visite de pré-inclusion</li><li>- tabagisme actuel ou un antécédent de tabagisme ≥ 20 paquets année</li></ul> <p>Randomisation des patients après la période de pré-inclusion si :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- score de toux et de crachats calculé sur les 7 jours précédant la visite de randomisation ≥ 14</li></ul>

<sup>1</sup> Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 5. Art. No.: CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub3.

<sup>2</sup> Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. Clin Epidemiol 2011;3:107-29.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- absence d'exacerbation durant la période de pré-inclusion</li> <li>- pas d'hémoculture positive durant cette période,</li> <li>- observance du traitement d'au moins 80 %.</li> </ul>
<b>Traitements non autorisés pendant l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- corticoïde inhalé ou association corticoïde + bêta-2 agoniste de longue durée d'action</li> <li>- bronchodilatateurs d'action courte en dehors des traitements de secours fournis,</li> <li>- Bêta-2 agonistes oraux,</li> <li>- tiotropium,</li> <li>- ipratropium chez les patients traités par bêta-2 agonistes de longue durée d'action durant l'étude,</li> <li>- les associations comportant anticholinergique d'action courte + bêta-2 agoniste de courte durée d'action,</li> <li>- théophylline et antileukotriène,</li> <li>- corticothérapie systémique, en dehors du traitement d'une exacerbation qui surviendrait durant la phase en double aveugle de l'étude.</li> </ul>
<b>Traitements autorisés pendant l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bêta-2 agonistes de longue durée d'action à dose stables si traités par bronchodilatateur de longue durée d'action au cours des 12 mois précédant l'étude</li> <li>- salbutamol ou albutérol en nébulisation à dose stable si traité précédemment, association possible avec un bêta-2 agoniste de longue durée d'action</li> </ul>
<b>Effectif total randomisé</b>	<p>Etude 124 : 1525 patients</p> <p>Etude 125 : 1571 patients</p>
<b>Critères de jugement principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur</li> <li>- fréquence annuelle moyenne par patient des exacerbations modérées à sévères définies comme celles nécessitant un traitement par corticostéroïde oral ou parentéral, et/ou entraînant une hospitalisation ou un décès.</li> </ul>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires « clé »</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- variation du VEMS post-bronchodilatateur</li> <li>- délai de survenue d'un décès, toutes causes confondues,</li> <li>- variation moyenne de l'index de dyspnée (TDI).</li> </ul>
<b>Analyse statistique</b>	L'analyse des différents critères principaux puis secondaires a été hiérarchisée.

## **Résultats :**

### ➤ Caractéristiques des patients

A l'issue de la période de pré-inclusion, 1525 patients ont été randomisés dans l'étude 124 dont 766 dans le groupe roflumilast et 759 dans le groupe placebo et 1571 dans l'étude 125 dont 773 dans le groupe roflumilast et 798 dans le groupe placebo.

Dans les deux études, 30 à 35 % des patients ont arrêté prématurément l'étude principalement pour cause de retrait du consentement du patient et d'événement indésirable. La survenue d'exacerbations a été l'événement indésirable ayant conduit le plus fréquemment à l'arrêt de l'étude (voir tableau 1).

**Tableau 1 : Raisons des arrêts d'étude (études 124 et 125)**

n (%)	Etude 124		Etude 125	
	Roflumilast (n=766)	Placebo (n=759)	Roflumilast (n=773)	Placebo (n=798)
Nombre de patients sortis d'essai	264 (34,5%)	234 (30,8%)	246 (31,8%)	248 (31,1%)
<b>Nombre total de motifs*</b>	<b>335</b>	<b>295</b>	<b>318</b>	<b>314</b>
Evénement indésirable	119 (15,5%)	78 (10,3%)	101 (13,1%)	83 (10,4%)
Demande du patient	120 (15,7%)	100 (13,2%)	108 (14,0%)	107 (13,4%)
Exacerbation	43 (5,6%)	69 (9,1%)	49 (6,3%)	66 (8,3%)
Critère de sortie prévu au protocole rempli	7 (0,9%)	4 (0,5%)	9 (1,2%)	4 (0,5%)
Perdu de vue	17 (2,2%)	16 (2,1%)	22 (2,8%)	24 (3,0%)
Autre motif	29 (3,8%)	28 (3,7%)	29 (3,8%)	30 (3,8%)

\* : plusieurs motifs peuvent être attribués à un même patient

Les caractéristiques des patients étaient homogènes d'un groupe à l'autre et d'une étude à l'autre.

Sur l'ensemble des deux études, les patients étaient âgés de 64 ans en moyenne, en majorité des hommes (75 %), et pesaient 74 kg en moyenne. Leur BPCO était sévère dans environ 63 % des cas et très sévère dans environ 29 % des cas. Le tabagisme était ancien dans environ 52 % des cas dans l'étude 124 et dans 65 % des cas dans l'étude 125. La consommation de tabac était de 48 paquets-années en moyenne.

Le VEMS moyen pré-bronchodilatateur à l'inclusion était de 1,01 l. Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 1,11 l. La réversibilité du VEMS après administration d'un bronchodilatateur était de 10,6 % en moyenne.

A noter que les patients inclus ne pouvaient être traités, en plus du roflumilast, que par les bêta-2 agonistes de courte ou longue durée d'action si les patients en recevaient précédemment. Cela constitue, en particulier pour le groupe placebo, une prise en charge minimale chez des patients ayant une BPCO sévère à très sévère et qui ne reflète pas la pratique réelle, d'autant plus que la moitié des patients inclus étaient effectivement traités par bêta-2 agonistes de longue durée d'action (48,7 % dans le groupe roflumilast et 51,0 % dans le groupe placebo pour l'ensemble des deux études).

#### ➤ Résultats sur les critères de jugement principaux (population ITT)

##### VEMS pré-bronchodilatateur :

Dans les deux études, après 1 an de traitement le VEMS pré-bronchodilatateur a été augmenté de façon statistiquement significative sous l'effet du roflumilast par rapport au placebo avec une différence observée de 39 ml dans l'étude 124 et de 58 ml dans l'étude 125 et de 48 ml pour l'analyse combinée des deux études (voir tableau 2). Ces différences sont inférieures au seuil de 100 ml habituellement retenu dans l'indication BPCO pour considérer une différence en termes de VEMS comme cliniquement pertinente.

##### Fréquence des exacerbations modérées à sévères :

Dans les deux études, la fréquence annuelle par patient des exacerbations modérées à sévères a diminué de façon statistiquement significative par rapport au placebo avec une différence observée de -0,189 dans l'étude 124 et de -0,275 dans l'étude 125 et de -0,232 pour l'analyse combinée des deux études (voir tableau 3). Ce résultat est peu cliniquement pertinent. A noter que la moitié des patients inclus n'étaient pas traités par bêta-2 mimétiques de longue durée d'action contrairement à la stratégie thérapeutique recommandée pour les patients atteints de BPCO sévère à très sévère.

Dans le sous-groupe des patients traités par bêta-2 mimétique de longue durée d'action (n = 1542), la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères a été de 1,23 avec le roflumilast et de 1,55 avec le placebo, soit une différence de -0,320 (p = 0,0011).

Dans le sous-groupe des patients ayant eu au moins 2 exacerbations l'année précédant l'étude (n = 763, analyse a posteriori), la fréquence annuelle des exacerbations modérées à

sévère a été de 1,53 avec le roflumilast et de 1,94 avec le placebo, soit une différence de - 0,415 (p = 0,0037).

**Tableau 2 :** Résultats sur la variation du VEMS pré-bronchodilatateur (études 124 et 125)

	Etude 124		Etude 125		Etudes 124 et 125 combinées	
	Roflumilast (n=745)	Placebo (n=745)	Roflumilast (n=730)	Placebo (n=766)	Roflumilast (n=1475)	Placebo (n=1511)
VEMS à la randomisation (l)	1,071	1,061	0,955	0,985	1,014	1,023
Variation (l) Moyenne* IC <sub>95%</sub>	0,046 [0,030 ; 0,062]	0,008 [-0,008 ; 0,023]	0,033 [0,019 ; 0,048]	-0,025 [-0,039 ; -0,011]	0,04 [0,029 ; 0,050]	-0,009 [-0,019 ; 0,002]
Différence vs placebo (l) Moyenne* IC <sub>95%</sub>	0,039 [0,018 ; 0,060]		0,058 [0,041 ; 0,075]		0,048 [0,035 ; 0,062]	
p	0,0003		<0,0001		<0,0001	

\* : Méthode des moindres carrés

**Tableau 3 :** Fréquence annuelle des exacerbations par patient (études 124 et 125)

	Roflumilast		Placebo		Roflumilast versus placebo			
	n	Fréq.	n	Fréq.	Différence	Rapport	IC <sub>95%</sub>	p
Etude 124	765	1,077	758	1,266	-0,189	0,851	[0,737 ; 0,982]	0,0278
Etude 125	772	1,210	796	1,485	-0,275	0,815	[0,710 ; 0,935]	0,0035
Etudes 124 et 125 combinées	1537	1,142	1554	1,374	-0,232	0,831	[0,752 ; 0,918]	0,0003

➤ Résultats sur les critères de jugement secondaires

VEMS post-bronchodilatateur :

Dans l'étude 124, le VEMS moyen post-bronchodilatateur a été augmenté chez les patients traités par roflumilast de 57 ml (IC<sub>95%</sub> = [40 ; 73]) alors qu'il est resté stable chez ceux traités par placebo avec une variation de 8 ml (IC<sub>95%</sub> = [-9 ; 25]) soit une différence 49 ml statistiquement significative (p<0,0001) mais inférieure au seuil de pertinence clinique.

Dans l'étude 125, le VEMS moyen post-bronchodilatateur a été augmenté chez les patients traités par roflumilast de 44 ml (IC<sub>95%</sub> = [30 ; 59]) alors qu'il a diminué chez ceux traités par placebo avec une variation de -17 ml (IC<sub>95%</sub> = [-31 ; -3]) soit une différence de 61 ml statistiquement significative (p<0,0001) mais non cliniquement pertinente.

Délai de survenue d'un décès, toutes causes confondues :

Dans l'étude 124, 17 patients sont décédés dans chacun des groupes. Le délai moyen du décès, toutes causes confondues, a été de 213,8 jours (±118,9 jours) avec le roflumilast et de 207,5 jours (±108,5 jours) avec le placebo, sans différence statistiquement significative.

Dans l'étude 125, 25 patients sont décédés dans chacun des groupes. Le délai moyen du décès, toutes causes confondues, a été de 201,0 jours (±116,9 jours) avec le roflumilast et de 214,6 jours (±137,3 jours) avec le placebo, sans différence statistiquement significative.

Score de dyspnée TDI :

Aucune différence statistiquement significative n'ayant été mise en évidence sur le second critère de jugement secondaire « clé », l'analyse du score TDI a été considérée comme exploratoire.

Pour l'ensemble de deux études, la variation du score TDI a été de 0,662 point avec le roflumilast pour un score initial de 5,950 et de 0,409 avec le placebo pour un score initial de 5,917 (seuil de pertinence clinique du score TDI : variation  $\geq$  1 point).

#### □ Données complémentaires : études 111 et 112

Il s'agit de deux études randomisées en double aveugle ayant comparé le roflumilast au placebo pendant 1 an chez des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique), fumeurs ou anciens fumeurs. La présence d'une bronchite chronique associée et antécédents d'exacerbation n'étaient pas des critères requis pour l'inclusion.

Contrairement aux études 124 et 125, la prise de corticoïdes inhalés était autorisée mais l'administration d'un bronchodilatateur de longue durée d'action était interdite. Tous les patients ont été traités par un bronchodilatateur de courte durée d'action pendant l'étude à raison de 5 bouffées par jour en moyenne.

Les critères de jugement principaux ont été la variation du VEMS pré-bronchodilatateur dans l'étude 111 et post-bronchodilatateur dans l'étude 112 et la fréquence annuelle par patients des exacerbations modérées à sévères telles que définies dans les études 124 et 125.

Une analyse a posteriori a été réalisée en distinguant les patients qui avaient une bronchite chronique associée ou non à leur BPCO.

#### Résultats (population ITT) :

Un total de 2690 patients a été inclus dans les deux études, 2686 ayant été inclus dans l'analyse en ITT (1327 traités par roflumilast et 1359 mis sous placebo). Les patients ayant une bronchite chronique associée représentaient environ 62 % de l'effectif.

Le VEMS pré-bronchodilatateur était de 1,0 l à l'inclusion. Après 1 an de traitement, l'augmentation du VEMS pré-bronchodilatateur a été de 51 ml (IC<sub>95%</sub> = [0,037 ; 0,065]) en moyenne pour l'ensemble de la population par rapport au placebo. Les variations respectives des sous-groupes de patients avec une bronchite chronique associée (46 ml) ou non (60 ml) ont été du même ordre.

La différence de fréquence des exacerbations après 1 an de traitement entre roflumilast et placebo a été de -0,007 exacerbation/patient/an chez les patients ayant les symptômes d'emphysème seul et de -0,610 (rapport de 0,738 ; IC<sub>95%</sub> = [0,616 ; 0,885]) chez les patients ayant une bronchite chronique associée.

**Tableau 1 :** Fréquence des exacerbations modérées à sévères, réunies en fonction de l'association ou non à une bronchite chronique (études 111 et 112)

	Roflumilast		placebo		Roflumilast versus placebo		
	n	Fréq.	n	Fréq.	Différence	Rapport	IC <sub>95%</sub>
Emphysème seul	352	0,579	413	0,586	-0,007	0,989	[0,780 ; 1,254]
Bronchite chronique	817	0,486	847	0,659	-0,610	0,738	[0,616 ; 0,885]
Ensemble	1327	0,523	1359	0,610	-0,087	0,857	[0,748 ; 0,981]

Compte tenu de ces résultats, le développement du roflumilast a été poursuivi dans les études 124 et 125 chez les patients ayant une BPCO sévère à très sévère associée à une bronchite chronique.

### 3.2. Tolérance

Dans les études 124 et 125, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une diminution du poids de l'ordre de 2 kg (10,1 % avec le roflumilast vs 2,8 % avec le

placebo), une diarrhée (8,4 % vs 3,2 %), des nausées (4,0 % vs 1,9 %) et des céphalées (3,3 % vs 1,6 %).

Dans l'ensemble des études du développement, ces fréquences ont été de 6,8 % vs 1,8 % pour la perte de poids, 10,1 % vs 2,6 % pour la diarrhée, 5,2 % vs 1,4 % pour les nausées et 4,6 % vs 2,0 % pour les céphalées.

La plupart de ces effets indésirables a été d'intensité légère ou modérée. Ces effets indésirables sont survenus principalement au cours des premières semaines de traitement et la plupart d'entre eux ont disparu avec la poursuite du traitement. La perte de poids ne progresse plus après les 6 premiers mois.

L'administration de roflumilast a été également associée à des effets indésirables neuropsychiatriques (6,0 % au total vs 3,0 %) tels qu'insomnie (2,6 % vs 0,9 % avec le placebo), nervosité, anxiété (<2 %) et dépression (<2 %). Cinq cas d'idées et de comportements suicidaires ont été observés avec le roflumilast (sur 14.000 patients exposés au roflumilast), un cas a été observé dans le groupe placebo. Bien que l'analyse de ces cas n'a pas permis de les relier à la prise de roflumilast, un lien de causalité avec le roflumilast est plausible du fait de son activité pharmacologique. Par conséquent, son administration est déconseillée chez les patients ayant des antécédents de dépression associée à des idées ou comportements suicidaires.

Il n'a pas été mis en évidence d'effets carcinogènes avec le roflumilast, cependant les patients cancéreux ont été exclus des études. Par conséquent, l'administration de roflumilast chez ces patients n'est pas recommandée.

Sur l'ensemble des études, 84 décès ont été observés chez les patients traités par roflumilast 500 µg, 7 chez ceux traités à la dose de 250 µg et 86 chez ceux mis sous placebo. Les exacerbations de la BPCO ont été les causes les plus fréquentes de décès. Aucun lien de causalité entre le roflumilast et les décès n'a été mis en évidence.

La perte de poids et les effets indésirables psychiatriques (dépression, idées suicidaires) feront l'objet d'une surveillance particulière dans le plan de gestion de risque. Ces effets pourraient être délétères dans une population fragile pour laquelle ils constituent déjà des comorbidités et des facteurs de risque liés à la BPCO.

### **3.3. Conclusion**

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du roflumilast repose principalement sur deux études randomisées, en double aveugle versus placebo chez des patients atteints de BPCO sévère à très sévère (VEMS/CVF  $\leq 70\%$  après bronchodilatateur et VEMS  $\leq 50\%$  de la valeur théorique après bronchodilatateur) datant d'au moins 12 mois et associée à une bronchite chronique avec  $\geq 1$  exacerbation documentée dans l'année précédant la visite de pré-inclusion.

Après 1 an de traitement, la différence de l'augmentation du VEMS pré-bronchodilatateur (critère de jugement principal) entre les groupes roflumilast et placebo est statistiquement significative par rapport au placebo mais les différences observées (39 ml et 58 ml dans chacune des études et 48 ml pour l'analyse combinée des deux études) sont inférieures au seuil de pertinence clinique de 100 ml.

La fréquence annuelle par patient des exacerbations modérées à sévères (co-critère de jugement principal) a été significativement réduite dans le groupe roflumilast par rapport au placebo : -0,189 et -0,275 dans chacune des études et -0,232 pour l'analyse combinée des deux études). Ce résultat est peu pertinent cliniquement. Dans le sous-groupe des patients traités par bêta-2 mimétique de longue durée d'action (n = 1542, analyse a posteriori), ce qui correspond à la prise en charge recommandée pour les patients atteints de BPCO sévère à

très sévère, la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévère a été de 1,23 avec le roflumilast et de 1,55 avec le placebo, soit une différence de -0,320 ( $p = 0,0011$ ).

Dans le sous-groupe des patients ayant des antécédents fréquents d'exacerbation ( $\geq 2$  exacerbations l'année précédant l'étude ;  $n = 763$  ; analyse a posteriori), la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévère a été de 1,53 avec le roflumilast et de 1,94 avec le placebo, soit une différence de -0,415 ( $p = 0,0037$ ).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le roflumilast ont été une diminution du poids de l'ordre de 2 kg (10,1 % avec le roflumilast vs 2,8 % avec le placebo), une diarrhée (8,4 % vs 3,2 %), des nausées (4,0 % vs 1,9 %), des céphalées (3,3 % vs 1,6 %) et des effets neuropsychiatriques (6 % vs 3 %, tels qu'insomnie, anxiété, nervosité, dépression, idées et comportements suicidaires). Une attention particulière doit être portée à la perte de poids et au risque d'effets indésirables neuropsychiatriques qui pourraient être délétères dans une population fragile pour laquelle ils constituent déjà des comorbidités et des facteurs de risque liés à la BPCO.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement continu anti-inflammatoire de la BPCO.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par la BPCO est majeur. La sous-population constituée par les patients pouvant bénéficier d'un traitement par DAXAS 500 µg représente un fardeau important.

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO<sup>3</sup>, Loi de santé publique<sup>4</sup>).

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact populationnel en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie pour cette spécialité. De plus, la transposabilité des résultats des études cliniques à la pratique n'est pas assurée du fait, notamment du profil des patients traités en pratique réelle qui risque de différer de celui des patients des études (en termes de fréquence des exacerbations bronchiques, de prise en charge thérapeutique associée).

La spécialité DAXAS 500 µg ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité DAXAS.

En raison :

- d'une efficacité cliniquement non pertinente sur la variation du VEMS pré-bronchodilatateur (gain de 48 ml vs placebo) et peu cliniquement pertinent sur la fréquence des exacerbations modérées à sévères (diminution de 0,23 exacerbation/an/patient vs placebo),
- de l'absence de données pertinentes sur la dyspnée et la qualité de vie pouvant témoigner d'un réel gain pour les patients,
- des doutes sur la transposabilité des résultats d'efficacité en vie réelle,
- des incertitudes sur les risques associés à la perte de poids, la dépression et les idées suicidaires consécutives à l'administration du roflumilast dans une population fragile pour laquelle ces symptômes constituent déjà des comorbidités et des facteurs de risque liés à la BPCO,
- d'une place dans la stratégie thérapeutique mal définie en l'absence d'étude comparative avec un autre traitement actif ou en association avec les autres traitements disponibles, en particulier les associations corticoïde inhalé/bêta-2 agoniste de longue durée d'action,

le service médical rendu par DAXAS 500 µg, comprimé pelliculé, est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

<sup>3</sup> Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

<sup>4</sup> Loi de Santé Publique 2004 : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectif n°75 sur la BPCO [rapport\_DREES\_indicateurs - juillet 2005]

## **4.2. Rappel de la stratégie thérapeutique**

Le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de BPCO doit comporter une évaluation du stade de sévérité de la BPCO fondée sur l'examen des symptômes (toux chronique, dyspnée à l'effort, production d'expectorations purulentes, exacerbations) et une exploration fonctionnelle respiratoire.

Aucun médicament ne prévient l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique. L'arrêt du tabac est la seule mesure susceptible de rétablir un rythme de décroissance normal du VEMS. La vaccination antigrippale est indiquée. La réadaptation à l'effort et la kinésithérapie respiratoire contribuent à l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la participation aux activités quotidiennes.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO stable (en dehors des exacerbations) se fait par pallier en fonction du stade de sévérité et de la réponse au traitement. Les médicaments utilisés visent à diminuer les symptômes et à réduire la fréquence et la gravité des exacerbations.

Les bronchodilatateurs, bêta-2 agonistes et anticholinergiques, sous forme inhalée constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO. Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques), pris à la demande, sont recommandés en première intention.

Les bronchodilatateurs longue durée d'action (LA) sont recommandés lorsqu'un traitement symptomatique continu est nécessaire, c'est-à-dire lorsque la dyspnée persiste malgré l'utilisation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action plusieurs fois par jour.

Trois bêta-2 agonistes LA (formotérol, indacatérol et salmétérol) et un anticholinergique LA (tiotropium) sont disponibles. Leur efficacité n'est pas différente.

La théophylline à action prolongée peut être employée si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée ; leur utilisation est limitée par l'étroitesse de leur marge thérapeutique.

Les corticoïdes inhalés ne peuvent être employés que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients atteints de BPCO sévère avec un VEMS < 50% de la valeur théorique et des exacerbations répétées. Ils n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité (toutes causes confondues) et augmentent le risque d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies.

Le traitement par bronchodilatateur LA ou par une association bronchodilatateur LA et corticoïde inhalé ne doit être poursuivi que si un bénéfice est observé sur les symptômes. Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

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

## **4.3. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services.