



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 décembre 2010

ONBREZ BREEZHALER 150 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule

Boîte de 10 gélules avec inhalateur (CIP : 399 821-7)

Boîte de 30 gélules avec inhalateur (CIP : 399 822-3)

ONBREZ BREEZHALER 300 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule

Boîte de 10 gélules avec inhalateur (CIP : 399 824-6)

Boîte de 30 gélules avec inhalateur (CIP : 399 825-2)

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Indacatérol

Code ATC : R03AC18

Liste I

Date de l'AMM : 30 novembre 2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Indacatérol

1.2. Indication

« ONBREZ BREEZHALER est indiqué en traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ».

1.3. Posologie

« Posologie

La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule de 150 microgrammes une fois par jour à l'aide de l'inhalateur ONBREZ BREEZHALER. La posologie ne doit être augmentée que sur avis médical.

L'inhalation du contenu d'une gélule de 300 microgrammes une fois par jour à l'aide de l'inhalateur ONBREZ BREEZHALER peut apporter un bénéfice clinique supplémentaire pour diminuer l'essoufflement, en particulier chez les patients atteints de BPCO sévère. La dose maximale préconisée est de 300 microgrammes une fois par jour.

ONBREZ BREEZHALER doit être administré quotidiennement à heure fixe dans la journée.

En cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le lendemain.

Patients âgés

La concentration plasmatique maximale et l'exposition systémique totale augmente avec l'âge mais il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés.

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation d'ONBREZ BREEZHALER chez les enfants et adolescents (en-dessous de 18 ans).

Insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'ONBREZ BREEZHALER chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Mode d'administration

Pour inhalation seulement.

Les gélules ONBREZ BREEZHALER doivent être administrées en utilisant uniquement l'inhalateur ONBREZ BREEZHALER.

Les gélules d'ONBREZ BREEZHALER ne doivent pas être avalées. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

R : Système respiratoire
R03 : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
R03A : Adrénergiques pour inhalation
R03AC : Agonistes sélectifs bêta-2 adrénergiques
R03AC18 : Indacatérol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

Autres bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action sous forme inhalée indiqués dans le traitement bronchodilatateur continu de la BPCO :

Formotérol : FORADIL 12 µg par dose
FORMOAIR 12 µg par dose
ASMELOR NOVOLIZER 12 µg par dose
ATIMOS 12 µg par dose (non commercialisé)
OXIS TURBUHALER 12 µg par dose (non commercialisé)

Salmétérol : SEREVENT 25 µg par dose
SEREVENT DISKUS 50 µg par dose

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Autres bronchodilatateurs sous forme inhalée indiqués dans le traitement bronchodilatateur continu de la BPCO :

- Bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action sous forme inhalée :

Tiotropium : SPIRIVA 18 µg
SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg par dose

- Bronchodilatateurs de courte durée d'action en plusieurs prises par jour :

Ipratropium : ATROVENT 20 µg par dose
Oxitropium : TERSIGAT 100 µg par dose
Ipratropium + salbutamol : COMBIVENT 100/20 µg par dose
Ipratropium + fénotérol : BRONCHODUAL 100/40 µg par dose

- Bronchodilatateurs bêta-2 agoniste de longue durée d'action associés à un corticoïde :

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

Ces spécialités sont réservées aux BPCO sévères avec antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres traitements bronchodilatateurs :

- bêta-2 agonistes de courte durée d'action,
- théophylline et dérivés.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni :

- quatre études dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'indacatérol sur le placebo en termes de VEMS après 3 mois de traitement. Trois de ces études comportaient également un comparateur actif (tiotropium, formotérol ou salmétérol).
- deux études versus un comparateur actif, salmétérol dans l'une et tiotropium dans l'autre.

3.1.1. Etudes versus placebo

□ Etude INHANCE 2335S

Comparateurs	Indacatérol 150 µg 1 fois/jour Indacatérol 300 µg 1 fois/jour Placebo Tiotropium 18 µg 1 fois par jour
Méthode	Etude randomisée, en double aveugle excepté pour le groupe tiotropium en raison de l'impossibilité technique de fabriquer un placebo identique au produit actif.
Critères d'inclusion	Age ≥ 40 ans BPCO modérée à sévère avec VEMS post-bronchodilatateur < 80% et ≥ 30% de la valeur prédite et un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70% Tabagisme ≥ 20 paquets-années
Durée de l'étude	6 mois
Effectif total randomisé	1683 (randomisation 1:1:1:1)
Critère de jugement principal	Mesure à 3 mois du VEMS 24 heures post-dose
Critère de jugement secondaire « clé »	Non-infériorité et supériorité par rapport au tiotropium en termes de VEMS 24 heures post-dose mesuré à 3 mois. La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC _{95%} était supérieure au seuil de non-infériorité de -0,055 L dans la population PP.

Résultats :

La répartition des effectifs entre les différents groupes figure dans le tableau 1.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. L'âge moyen des patients était de 63,6 ans. Leur BPCO était légère (4,4 %), modérée (55,7%), sévère (39,3 %) et très sévère dans (0,4 %). Leur consommation de tabac était de 49,7 paquets-années en moyenne. A l'inclusion, le VEMS pré-bronchodilatateur était de 1,33 L et la réversibilité du VEMS après salbutamol était de 15,5 % en moyenne.

Tableau 1 : Répartition des effectifs

	Indacatérol 150 µg	Indacatérol 300 µg	Tiotropium	Placebo	Total
Patients randomisés (n)	420	418	420	425	1683
Population ITT (n)	416	416	415	418	1665
Population PP (n)	369	373	351	358	1451
% de patients ayant terminé l'étude	77,4	81,6	78,8	69,2	76,7

Critère de jugement principal :

Après 3 mois de traitement, l'indacatérol aux doses de 150 µg et 300 µg a été statistiquement supérieur au placebo en termes de VEMS mesuré 24 h après l'administration (pour les deux doses, différence des moyennes des moindres carrés de 0,18 L, $p < 0,001$) (voir tableau 2).

Tableau 2 : Variation du VEMS 24 heures post-dose après 3 mois de traitement (population ITT)

	Indacatérol 150 µg	Indacatérol 300 µg	Tiotropium	Placebo
VEMS pré-bronchodilatateur initial (L)	1,34	1,36	1,28	1,33
VEMS 24h post-dose après 3 mois (L)	1,46	1,46	1,42	1,28

Critère de jugement secondaire :

Après 3 mois, l'indacatérol aux doses de 150 µg et 300 µg a été non-inférieur au tiotropium en termes de VEMS mesuré 24 h après l'administration : dans la population PP, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des moyennes des moindres carrés ($IC_{95\%} = [0,000 ; 0,008]$) est supérieure au seuil de non-infériorité de - 0,055 L.

Par ailleurs, la supériorité statistique de l'indacatérol a été démontrée vis-à-vis du tiotropium sur ce même critère ($p < 0,05$) ; toutefois les différences observées sur la moyenne des moindres carrés du VEMS 24 heures post-dose (0,050 L avec la dose de 150 µg et 0,040 L avec la dose de 300 µg versus placebo) ne sont pas cliniquement pertinentes (seuil de pertinence clinique de 0,100 L).

❑ **Etude INVOLVE 2334**

Comparateurs	Indacatérol 300 µg 1 fois/jour Indacatérol 600 µg 1 fois/jour (posologie hors AMM) Placebo Formotérol 12 µg 2 fois/jour
Méthode	Etude randomisée, en double aveugle.
Critères d'inclusion	Age ≥ 40 ans BPCO modérée à sévère avec VEMS post-bronchodilatateur < 80% et ≥ 30% de la valeur prédite et un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70% Tabagisme ≥ 20 paquets-années
Durée de l'étude	12 mois
Effectif total randomisé	1732 (randomisation 1:1:1:1)
Critère de jugement principal	Mesure à 3 mois du VEMS résiduel 24 heures post-dose pour l'indacatérol et 12 heures post-dose pour le formotérol Comparaison au placebo
Parmi les critères de jugement secondaires	Pourcentage de jours avec « mauvais contrôle » de la maladie pendant 12 mois. Le mauvais contrôle de la maladie était défini par un score de symptôme ≥ 2 (modéré à sévère) pour au moins 2 des 5 symptômes suivants : toux, sifflement, expectoration couleur de l'expectoration et essoufflement. Comparaison au placebo

Résultats :

La répartition des effectifs entre les différents groupes figure dans le tableau 3.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. L'âge moyen des patients était de 63,4 ans. Leur BPCO était modérée dans 50,9 % des cas, sévère dans 43,2 % des cas et très sévère dans 2,5 % des cas. Leur consommation de tabac était de 51,1 paquets-années en moyenne. A l'inclusion, le VEMS pré-bronchodilatateur était de 1,34 L et la réversibilité du VEMS après salbutamol était de 12,5 % en moyenne.

Tableau 3 : Répartition des effectifs

	Indacatérol 300 µg	Indacatérol 600 µg	Formotérol	Placebo	Total
Patients randomisés (n)	437	428	435	432	1732
Population ITT (n)	437	425	434	431	1727
Population ITT modifiée* (n)	405	396	400	399	1600
% de patients ayant terminé l'étude	77,3	76,2	74,3	68,3	74,0

* : ITT modifiée pour exclure le centre égyptien en raison du non respect des bonnes pratiques cliniques

Critère de jugement principal (population ITT modifiée) :

Après 3 mois de traitement, l'indacatérol 300 µg a été statistiquement supérieur au placebo en termes de VEMS résiduel post-dose (pour les deux doses, différence des moyennes ajustées de 0,17 L, p < 0,001) (voir tableau 4).

La comparaison au formotérol ne faisait pas partie des objectifs secondaires de l'étude. A titre indicatif, la différence observée de 0,10 L sur le VEMS résiduel post-dose entre l'indacatérol 300 µg 1 fois/jour et le formotérol 12 µg 2 fois par jour est statistiquement significative en faveur de l'indacatérol et correspond au seuil de pertinence clinique.

Tableau 4 : Variation du VEMS résiduel post-dose après 3 mois de traitement (population ITT modifiée)

	Indacatérol 300 µg	Indacatérol 600 µg	Formotérol	Placebo
VEMS pré-bronchodilatateur initial (L)	1,33	1,32	1,35	1,37
VEMS résiduel° post-dose après 3 mois ajusté (L)	1,48* §	1,48*§	1,38*	1,31

* : p < 0,001 versus placebo

§ : p < 0,001 versus formotérol

°: VEMS 24 h post-dose pour l'indacatérol et VEMS 12 h post-dose pour le formotérol

Critère de jugement secondaire (population ITT modifiée) :

Au cours de l'année de traitement, le pourcentage de jours avec mauvais contrôle de la maladie a été de 33,6 % dans le groupe indacatérol 300 µg, 30,0 % dans le groupe indacatérol 600 µg, 33,5 % dans le groupe formotérol et 38,3 % dans le groupe placebo. Les différences observées versus placebo, bien que statistiquement significatives sont peu cliniquement pertinentes.

❑ Etude INLIGHT2 2336

Comparateurs	Indacatérol 150 µg 1 fois/jour Placebo Salmétérol 50 µg 2 fois/jour
Méthode	Etude randomisée, en double aveugle.
Critères d'inclusion	Age ≥ 40 ans BPCO modérée à sévère avec VEMS post-bronchodilatateur < 80% et ≥ 30% de la valeur prédite et un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70% Tabagisme ≥ 20 paquets-années
Durée de l'étude	6 mois
Effectif total randomisé	1002 (randomisation 1:1:1)
Critère de jugement principal	Mesure à 3 mois du VEMS résiduel 24 heures post-dose pour l'indacatérol et 12 heures post-dose pour le salmétérol Comparaison au placebo
Critère de jugement secondaire « clé »	Mesure à 3 mois du score de qualité de vie SGRQ ¹

Résultats :

La répartition des effectifs entre les différents groupes figure dans le tableau 5.

¹ Questionnaire respiratoire de l'hôpital Saint-George : échelle de score comportant 3 domaines, symptômes, activités et impact sur la vie social. Un score total variant de 0 (meilleur état possible) à 100 (plus mauvais état possible) est calculé à partir des scores des 3 domaines. Une variation d'au moins -4 points est considérée comme cliniquement pertinente

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. L'âge moyen des patients était de 63,5 ans. Leur BPCO était modérée dans 53,6 % des cas, sévère dans 42,6 % des cas et très sévère dans 0,5 % des cas. Leur consommation de tabac était de 40,2 paquets-années en moyenne. A l'inclusion, le VEMS pré-bronchodilatateur était de 1,34 L et la réversibilité du VEMS après salbutamol était de 11,8 % en moyenne.

Tableau 5 : Répartition des effectifs

	Indacatérol 150 µg	Salmétérol	Placebo	Total
Patients randomisés (n)	333	334	335	1002
Population ITT (n)	330	333	335	998
% de patients ayant terminé l'étude	86,8	85,0	79,1	83,6

Critère de jugement principal (population ITT) :

Après 3 mois de traitement, l'indacatérol 150 µg a été statistiquement supérieur au placebo en termes de VEMS résiduel pos-dose (différence des moyennes des moindres carrés de 0,17 L, $p < 0,001$) (voir tableau 6).

La différence observée entre l'indacatérol 150 µg 1 fois/jour et le salmétérol 50 µg 2 fois par jour sur ce même critère est statistiquement significative en faveur de l'indacatérol, cependant, cette différence (0,06 L) n'est pas cliniquement pertinente.

Tableau 6 : Variation du VEMS résiduel post-dose après 3 mois de traitement (population ITT)

	Indacatérol 150 µg	Salmétérol	Placebo
VEMS pré-bronchodilatateur initial (MMC° en L)	1,34	1,35	1,32
VEMS résiduel post-dose° après 3 mois (MMC° en L)	1,45* §	1,39*	1,28

°: moyenne des moindres carrés

* : $p < 0,001$ versus placebo

§ : $p < 0,001$ versus salmétérol

°: VEMS 24 h post-dose pour l'indacatérol et 12 h post-dose pour le salmétérol

Critères de jugement secondaire (population ITT) :

Le score SGRQ a été de 36,4 dans le groupe indacatérol 150 µg, 38,5 dans le groupe salmétérol et de 42,6 dans le groupe placebo. Les différences observées entre indacatérol et placebo (-6,3 points) d'une part, et entre salmétérol et placebo (-4,2 points) d'autre part, sont statistiquement significatives et cliniquement pertinentes (seuil de pertinence clinique : -4 points).

Tableau 7 : Variation du score SGRQ après 3 mois de traitement (population ITT)

Moyenne des moindres carrés :	Indacatérol 150 µg	Salmétérol	Placebo
SGRQ initial (MMC°)	43,6	43,2	43,6
SGRQ à 3 mois (MMC°)	36,4	38,5	42,6
Variation du score SGRQ (MMC°) par rapport au placebo	-6,3	-4,2	-

°: moyenne des moindres carrés

□ **Etude INLIGHT1 2346**

Comparateurs	Indacatérol 150 µg 1 fois/jour Placebo
Méthode	Etude randomisée, en double aveugle.
Critères d'inclusion	Age ≥ 40 ans BPCO modérée à sévère avec VEMS post-bronchodilatateur < 80% et ≥ 30% de la valeur prédite et un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70% Tabagisme ≥ 20 paquets-années
Durée de l'étude	3 mois
Effectif total randomisé	416 (randomisation 1:1)
Critère de jugement principal	Mesure à 3 mois du VEMS 24 heures post-dose.

Résultats :

La répartition des effectifs entre les différents groupes figure dans le tableau 8.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. L'âge moyen des patients était de 63,0 ans. Leur BPCO était légère dans 4,1 % des cas, modérée dans 56,7 % des cas, sévère dans 38,5 % des cas et très sévère dans 0,5 % des cas. Leur consommation de tabac était de 57 paquets-années en moyenne. A l'inclusion, le VEMS pré-bronchodilatateur était de 1,3 L et la réversibilité du VEMS après salbutamol était de 16,5 % en moyenne.

Tableau 8 : Répartition des effectifs

	Indacatérol 150 µg	Placebo	Total
Patients randomisés (n)	211	205	416
Population ITT (n)	211	204	415
% de patients ayant terminé l'étude	88,2	86,8	87,5

Critère de jugement principal (population ITT) :

Après 3 mois de traitement, l'indacatérol 150 µg a été statistiquement supérieur au placebo en termes de VEMS mesuré 24 h après l'administration (différence des moyennes des moindres carrés de 0,13 L, $p < 0,001$) (voir tableau 9).

Tableau 9 : Variation du VEMS 24 heures post-dose après 3 mois de traitement (population ITT)

	Indacatérol 150 µg	Placebo
VEMS pré-bronchodilatateur initial (MMC° en L)	1,30	1,40
VEMS 24h post-dose après 3 mois (MMC° en L)	1,48*	1,35

° : moyenne des moindres carrés

* : $p < 0,001$ versus placebo

3.1.2. Etudes versus comparateur actif

□ Etude INSIST 2349

Comparateurs	Indacatérol 150 µg 1 fois/jour Salmétérol 50 µg 2 fois/jour
Méthode	Etude randomisée, en double aveugle.
Critères d'inclusion	Age ≥ 40 ans BPCO modérée à sévère avec VEMS post-bronchodilatateur < 80% et ≥ 30% de la valeur prédite et un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70% Tabagisme ≥ 10 paquets-années
Durée de l'étude	3 mois
Effectif total randomisé	1123 (randomisation 1:1)
Critère de jugement principal	Mesure à 3 mois de l'aire sous la courbe standardisée du VEMS sur 12 heures après administration
Parmi les critères de jugement secondaires	Mesure à 3 mois : - VEMS résiduel 24 heures post-dose pour l'indacatérol et VEMS 12 heures post-dose pour le salmétérol - score TDI - pourcentage de jours sans recours à un traitement de secours

Résultats :

La répartition des effectifs entre les différents groupes figure dans le tableau 10.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. L'âge moyen des patients était de 62,8 ans. Leur BPCO était modérée dans 53,2 % des cas, sévère dans 45,9 % des cas. Leur consommation de tabac était de 44,8 patients-années en moyenne. A l'inclusion, le VEMS pré-bronchodilatateur était de 1,29 L et la réversibilité du VEMS après salbutamol était de 14,4 % en moyenne.

Tableau 10 : Répartition des effectifs

	Indacatérol 150 µg	Salmétérol	Total
Patients randomisés (n)	560	563	1123
Population ITT (n)	558	562	1120
% de patients ayant terminé l'étude	91,3	92,9	92,1

Critère de jugement principal (population ITT) :

Après 3 mois de traitement, l'indacatérol 150 µg a été statistiquement supérieur au salmétérol en termes d'aire sous la courbe standardisée du VEMS mesuré sur 12 h après l'administration (différence des moyennes des moindres carrés de 0,06 L, $p < 0,001$), cependant, la différence observée n'est pas cliniquement pertinente (voir tableau 11).

Critères de jugement secondaire (population ITT) :

Après 3 mois de traitement, l'indacatérol 150 µg a été statistiquement supérieur au salmétérol en termes de VEMS résiduel après l'administration (différence des moyennes des

moindres carrés de 0,06 L, $p < 0,001$), cependant, la différence observée n'est pas cliniquement pertinente (voir tableau 12).

Tableau 11 : Variation de l'aire sous la courbe (AUC) du VEMS sur 12 heures post-dose après 3 mois de traitement (population ITT)

	Indacatérol 150 µg	Salmétérol
VEMS AUC 12 h post-dose initial (MMC° en L)	1,28	1,28
VEMS AUC 12 h post-dose après 3 mois (MMC° en L)	1,47*	1,41

° : moyenne des moindres carrés

* : $p < 0,001$ versus salmétérol

Tableau 12 : Variation du VEMS résiduel post-dose après 3 mois de traitement (population ITT)

	Indacatérol 150 µg	Salmétérol
VEMS pré-bronchodilatateur initial (MMC° en L)	1,29	1,29
VEMS résiduel post-dose° après 3 mois (MMC° en L)	1,41*	1,35

° : moyenne des moindres carrés

* : $p < 0,001$ versus salmétérol

° : VEMS 24 h post-dose pour l'indacatérol et VEMS 12 h post-dose pour le salmétérol

Le score de dyspnée (TDI, moyenne des moindres carrés) mesuré après 3 mois de traitement a été supérieur dans le groupe indacatérol (2,78) par rapport au groupe salmétérol (2,14) soit une différence de 0,63 (IC_{95%} = [0,30 ; 0,97]). Cette différence est statistiquement significative ($p < 0,001$) mais n'a pas atteint le seuil de pertinence clinique (seuil de pertinence clinique : 1 point). Le pourcentage de patients ayant une amélioration du score ≥ 1 point a été de 69,4 % avec l'indacatérol et de 62,7 % avec le salmétérol ($p = 0,014$).

Au cours des 3 mois de traitement, la consommation de traitements de secours a été significativement moindre avec l'indacatérol (-1,64 bouffée par jour) qu'avec le salmétérol (-1,45 bouffée par jour, soit une 1 bouffée évitée tous les 5 jours ; $p = 0,048$). Les patients ayant reçu l'indacatérol ont eu significativement plus de jours sans recours à un traitement de secours (62,5 %) par rapport à ceux ayant reçu le salmétérol (58,2 % ; $p = 0,025$).

□ **Etude INTENSITY 2350**

Comparateurs	Indacatérol 150 µg 1 fois/jour Tiotropium 18 µg 1 fois/jour
Méthode	Etude de non-infériorité, randomisée, en double aveugle avec double placebo.
Critères d'inclusion	Age ≥ 40 ans BPCO modérée à sévère avec VEMS post-bronchodilatateur < 80% et ≥ 30% de la valeur prédite et un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70% Tabagisme ≥ 10 paquets-années
Durée de l'étude	3 mois
Effectif total randomisé	1598 (randomisation 1:1)
Critère de jugement principal	Mesure à 3 mois du VEMS 24 heures post-dose Analyse de non-infériorité : l'indacatérol était jugé non-inférieur au tiotropium si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements était supérieure au seuil de non-infériorité de -0,055 L.
Parmi les critères de jugement secondaires	Mesure à 3 mois : - VEMS 24 heures post-dose (test de supériorité) - dyspnée (score TDI ²) - consommation de traitements de secours - qualité de vie (score SGRQ) Analyse de supériorité pour l'ensemble de ces critères

Résultats :

La répartition des effectifs entre les différents groupes figure dans le tableau 13.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. L'âge moyen des patients était de 63,5 ans. Leur BPCO était modérée dans 62,0 % des cas, sévère dans 37,0 % des cas. Leur consommation de tabac était de 42,5 paquets-années en moyenne. A l'inclusion, le VEMS pré-bronchodilatateur était de 1,36 L et la réversibilité du VEMS après salbutamol était de 13,9 % et de 14,5 % après ipratropium en moyenne.

Tableau 13 : Répartition des effectifs

	Indacatérol 150 µg	Tiotropium	Total
Patients randomisés (n)	797	801	1598
Population ITT (n)	794	799	1593
Population PP (n)	599	624	1223
% de patients ayant terminé l'étude	92,5	92,4	92,4

Critère de jugement principal (population PP) :

Après 3 mois, l'indacatérol 150 µg a été non-inférieur au tiotropium en termes de VEMS mesuré 24 h après l'administration : dans la population PP, la borne inférieure de l'intervalle

² « Transition Dyspnea Index » : Score variant de -9 à +9. Une variation ≥ 1 est considérée comme cliniquement pertinente

de confiance à 95 % de la différence des moyennes des moindres carrés ($IC_{95\%} = [-0,02 ; 0,02]$) est supérieure au seuil de non-infériorité de - 0,055 L (voir tableau 14).

Tableau 14 : Variation du VEMS 24 heures post-dose après 3 mois de traitement

	Indacatérol 150 µg	Tiotropium	Différence Indacatérol - tiotropium	test
Population PP				
Population PP :				
VEMS 24h post-dose après 3 mois (MMC°en L)	1,44	1,43	0,002	$IC_{95\%} = [-0,02 ; 0,02]$

Critères de jugement secondaires (population ITT) :

Après 3 mois de traitement, l'indacatérol 150 µg a été non-inférieur au tiotropium mais la supériorité de l'indacatérol 150 µg par rapport au tiotropium n'a pas été démontrée sur le VEMS mesuré 24 h après l'administration ($p=0,850$)

Le score de dyspnée (TDI, moyenne des moindres carrés) mesuré après 3 mois de traitement a été supérieur dans le groupe indacatérol (2,01) par rapport au groupe tiotropium (1,43) soit une différence de 0,58 ($IC_{95\%} = [0,28 ; 0,87]$). Cette différence est statistiquement significative ($p<0,001$) mais n'a pas atteint le seuil de pertinence clinique (seuil de pertinence clinique : 1 point). Le pourcentage de patients ayant une amélioration du score ≥ 1 point a été de 57,9 % avec l'indacatérol et de 50,1 % avec le tiotropium ($p < 0,001$).

Le score de qualité de vie (SGRQ, moyenne des moindres carrés) mesuré après 3 mois de traitement a été supérieur dans le groupe indacatérol (37,1) par rapport au groupe tiotropium (39,2) soit une différence de -2,1 ($IC_{95\%} = [-3,3 ; -1,0]$). Cette différence est statistiquement significative ($p<0,001$) mais n'a pas atteint le seuil de pertinence clinique (seuil de pertinence clinique : différence de 4 points). Le pourcentage de patients ayant une amélioration du score ≥ 4 points a été de 50,5 % avec l'indacatérol et de 42,5 % avec le tiotropium ($p < 0,001$).

Au cours des 3 mois de traitement, les patients ont consommé significativement moins de bouffées de traitement de secours par jour avec l'indacatérol (-1,40) qu'avec le tiotropium (-0,85, soit une bouffée évitée tous les 1,8 jour ; $p < 0,001$).

Le pourcentage de jours sans recours à un traitement de secours a été plus important avec l'indacatérol (46,1 %) qu'avec le tiotropium (41,4 % ; $p=0,004$).

3.2. Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) observés avec l'indacatérol sont : rhinopharyngite, infections respiratoires hautes, sinusite, diabète et hyperglycémie, céphalées, cardiopathies ischémiques, toux, douleur laryngopharyngée, rhinorrhée, congestion des voies respiratoires, spasmes musculaires, œdème périphérique.

Dans l'étude ayant la durée de traitement la plus longue (INVOLVE), c'est-à-dire 12 mois, l'indacatérol a été comparé au formotérol. Les événements indésirables les plus fréquents ont été rhinopharyngite (16,7 %), toux (7,3 %), infection respiratoire basse (6,2 %), spasmes musculaires (5,3 %), infections des voies aériennes supérieures (4,8 %) et dyspnée (3,9 %). Une incidence du même ordre a été observée avec le formotérol pour ces mêmes événements indésirables.

Dans l'étude versus salmétérol (INSIST), parmi les événements indésirables les plus fréquents on note des infections (9,8 % avec l'indacatérol et 10,3 % avec le salmétérol), des troubles gastrointestinaux (5,9 % vs 6,9 %), des troubles généraux tels que asthénie,

œdème périphérique, douleur et fièvre (3,2 % vs 2,8 %), des exacerbations de BPCO (4,5 % vs 5,7 %), des céphalées (3,6 % dans les deux groupes), une toux (3,4 % vs 2,5 %) et des contractures musculaires (2,0 % vs 1,4 %).

Dans l'étude versus tiotropium (INTENSITY), les événements indésirables les plus fréquents ont été les exacerbations de BPCO (10,7 % avec l'indacatérol et 8,3 % avec le tiotropium), une toux (4,7 % vs 3,4 %) et une rhino-pharyngite (4,5 % vs 4,6 %).

3.3. Conclusion

Dans quatre études, randomisées, en double aveugle versus placebo, réalisées chez des patients âgés de 63 ans en moyenne, ayant une BPCO modérée à sévère (VEMS post-bronchodilatateur < 80 % et ≥ 30 % de la valeur prédite et rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70 %), l'indacatérol (150 µg ou 300 µg 1 fois par jour) a été supérieur au placebo en termes de VEMS mesuré 24 heures après l'administration après 3 à 6 mois en traitement. La différence observée, comprise entre 0,13 et 0,18 L en fonction des études, est supérieure au seuil de 0,10 L considéré comme cliniquement pertinent.

Deux études randomisées, en double aveugle, ont comparé l'indacatérol (150 µg 1 fois par jour) au salmétérol (50 µg 2 fois par jour) dans l'une, et au tiotropium (18 µg 1 fois par jour) dans l'autre, dans une population similaire, en termes de VEMS mesuré 24 heures après l'administration. Après 3 mois de traitement l'indacatérol 150 µg a été statistiquement supérieur au salmétérol mais la différence n'est pas cliniquement pertinente. L'indacatérol a été non-inférieur au tiotropium mais la supériorité n'a pas été démontrée.

Pour les critères de jugements secondaires, des différences statistiquement significatives ont été observées en faveur de l'indacatérol sur :

- le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la qualité de vie ≥ 4 points du score SGRQ plus élevé avec l'indacatérol qu'avec le tiotropium
- le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la dyspnée ≥ 1 point du score TDI plus élevé avec l'indacatérol qu'avec le salmétérol et le tiotropium
- la consommation de traitement de secours réduite avec l'indacatérol par rapport au salmétérol (1 bouffée évitée tous les 5 jours) et au tiotropium (1 bouffée évitée pour 1,8 jour).

Le score SGRQ a été amélioré de façon statistiquement significative mais non cliniquement pertinente par l'indacatérol par rapport au tiotropium de même que le score TDI par rapport au salmétérol et au tiotropium.

Le profil de tolérance de l'indacatérol a été similaire à celui de ses comparateurs, formotérol, salmétérol et tiotropium.

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 d'un traitement symptomatique continu de la BPCO. Elle n'a pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par la BPCO est majeur.

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorités du GTNDO³, loi de santé publique⁴). Toutefois, pour la prise en charge symptomatique de la BPCO, le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques à visée symptomatique existantes.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente.

Le traitement par cette spécialité ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ONBREZ BREEZHALER 150 µg et 300 µg est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ONBREZ BREEZHALER 150 µg et 300 µg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action indiqués dans la BPCO.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique⁵

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

³ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

⁴ Loi de Santé Publique 2004 *: Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique [rapport_DREES_indicateurs - juillet 2005]

⁵ SPLF. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BOCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48

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.

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

Ces trois médicaments entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO en première intention.

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.

4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

L'indacatérol est un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action recommandé comme traitement symptomatique continu de la BPCO lorsque les symptômes persistent malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action. Il ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice.

4.4. Population cible

D'après les données épidémiologiques françaises disponibles, environ 3,5 millions de personnes seraient atteintes de bronchite chronique avec une évolution vers une BPCO dans un tiers des cas. Par conséquent, dans cette indication, la population cible peut être estimée à environ 1.150.000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable 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 publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %