

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**DAXAS** (roflumilast), inhibiteur de la phosphodiesterase-4**Avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique insuffisant dans le traitement de la BPCO****L'essentiel**

- ▶ DAXAS a l'AMM 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 adultes ayant des antécédents d'exacerbations répétées, en complément d'un traitement bronchodilatateur.
- ▶ En raison :
 - d'une efficacité cliniquement peu pertinente en termes de réduction des exacerbations modérées à sévères, sans données sur la dyspnée et la qualité de vie ;
 - d'incertitudes sur les risques associés à la perte de poids, la dépression et les idées suicidaires dans une population fragile ;
 - d'une place mal définie dans la stratégie thérapeutique ;ce médicament n'a pas d'intérêt clinique démontré dans la prise en charge de la BPCO.

Stratégie thérapeutique

- Devant une BPCO, la première mesure à mettre en œuvre est la réduction des facteurs de risque, en particulier l'arrêt du tabac. La réadaptation à l'effort et la kinésithérapie respiratoire contribuent à l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie.
- En dehors des exacerbations, la prise en charge médicamenteuse vise à diminuer les symptômes cliniques et à réduire la fréquence et la gravité des exacerbations et de leurs complications. En effet, aucun médicament ne prévient l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique.
 - Les bronchodilatateurs inhalés (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques) de courte durée d'action sont recommandés en première intention. Lorsque la dyspnée persiste malgré leur utilisation pluriquotidienne, ils sont relayés par des formes de longue durée d'action (LA).
 - Les corticoïdes inhalés ne doivent être employés qu'en association à un bronchodilatateur LA chez des patients atteints de BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique et exacerbations répétées). Ils augmentent le risque de survenue d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies. Leurs effets indésirables sont aussi locaux : candidose oropharyngienne, dysphonie, raucité de la voix. Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.
 - Le traitement par bronchodilatateur LA seul ou associé à un corticoïde inhalé ne doit être poursuivi que si un bénéfice est observé sur les symptômes.
 - L'oxygénothérapie est réservée aux patients ayant une hypoxémie diurne ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mm Hg}$) à distance d'un épisode aigu, malgré un traitement optimal.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

En l'absence d'étude comparant le roflumilast aux associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action, la place de DAXAS dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée.

Données cliniques

Le roflumilast a été évalué dans deux études *versus* placebo randomisées, en double aveugle 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), avec \geq 1 exacerbation dans l'année précédant la visite de pré-inclusion.

- Le pogeuse.
 - Après 1 an de traitement, dans le groupe roflumilast par rapport au groupe placebo :
 - l'augmentation du VEMS pré-bronchodilatateur (co-critère principal) a été plus importante, mais les différences observées (39 mL et 58 mL dans chacune des études et 48 mL pour leur analyse combinée) sont inférieures au seuil de pertinence clinique de 100 mL.
 - la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères a été réduite (-0,189 et -0,275 dans chacune des études et -0,232 pour leur analyse combinée), mais ces différences sont cliniquement peu pertinentes.
 - Dans l'analyse combinée des deux études, le roflumilast a réduit, par rapport au placebo, la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères dans certains sous groupes définis *a posteriori* :
 - patients traités par bêta-2 mimétique de longue durée d'action, soit ceux dont la prise en charge est conforme à celle recommandée pour les patients atteints de BPCO sévère à très sévère (-0,320; p = 0,0011).
 - patients ayant eu \geq deux exacerbations l'année précédant l'étude (-0,415 ; p = 0,0037).
- Les événements indésirables plus fréquents avec le roflumilast qu'avec le placebo ont été une diminution du poids de l'ordre de 2 kg (10,1 % vs 2,8 %), 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.

Intérêt du médicament

- Compte tenu d'une efficacité cliniquement peu pertinente, de l'absence d'étude le comparant aux associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action et des incertitudes sur la tolérance (perte de poids et dépression notamment), le service médical rendu* par DAXAS 500 μ g est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

