

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

17 décembre 2014

**INNOVAIR 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 381 412 8 3)

**FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 381 211 2 4)

Laboratoire CHIESI

DCI	dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol
Code ATC (2014)	R03AK07 (adrénergique associé à un corticoïde pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS &lt; 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Modéré</b>
<b>ASMR</b>	<b>INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu des patients ayant une BPCO sévère (VEMS &lt; 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>INNOVAIR/FORMODUAL est un traitement symptomatique continu de la BPCO sévère de seconde intention, chez les patients ayant un VEMS &lt; 50 % de la valeur théorique, des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement bronchodilatateur continu.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	23/07/2007 (reconnaissance mutuelle) 04/10/2013 : modification de la rubrique posologie permettant une administration « à la demande » en traitement de secours en plus du traitement de fond. 09/03/2014 : extension d'indication dans la BPCO
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014	
	R	Système respiratoire
	R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03A	Adrénérgiques pour inhalation
	R03AK	Adrénérgiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03AK07	Formotérol et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

## 02 CONTEXTE

INNOVAIR et FORMODUAL 100/6 µg/dose, solutions pour inhalation, associent un corticoïde (béclométasone) à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (formotérol). Ces spécialités ont été initialement évaluées dans leurs indications dans l'asthme par la Commission de la transparence qui avait estimé que leur service médical rendu était important et qu'elles n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres spécialités inhalées contenant une association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action (avis du 07/11/2007).

Consécutivement à la modification du RCP dans la rubrique « Posologie » permettant une administration en traitement de secours en plus du traitement de fond, ces spécialités avaient conservé un service médical rendu important et la Commission de la transparence avait considéré qu'elles n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la prise en charge habituelle de l'asthme (avis du 14/05/2014).

L'évaluation d'INNOVAIR et FORMODUAL dans leur extension d'indication dans la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) avec antécédents d'exacerbations répétées et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée fait l'objet du présent avis fait l'objet du présent avis.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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.

**« Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée. »**

## 04 POSOLOGIE

---

Dans la BPCO :

« Posologie recommandée chez l'adulte à partir de 18 ans :

Deux inhalations deux fois par jour. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

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

L'arrêt du tabac est la seule mesure susceptible de ralentir le déclin du VEMS. La vaccination antigrippale est préconisée. 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 mais aucun médicament ne prévient l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique.

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

Selon la SPLF (2009)<sup>1</sup>, en cas de bronchite chronique simple, aucun médicament n'est nécessaire.

Chez les patients ayant une BPCO légère (stade I) qui ne sont pas quotidiennement gênés par une dyspnée, l'utilisation à la demande de bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action est généralement suffisante.

Chez les patients ayant une BPCO modéré (stade II) à très sévère (stade IV) dont la dyspnée gêne les activités quotidiennes, l'utilisation d'un traitement symptomatique continu par bronchodilatateur de longue durée d'action (LA), bêta-2 agonistes ou anticholinergiques, doit être proposée. Trois bêta-2 agonistes LA (formotérol, salmétérol, indacatérol) et deux anticholinergiques LA (tiotropium et glycopyrronium) ont une AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO. Leur efficacité n'est pas différente. L'aclidinium, autre anticholinergique LA a également une AMM dans cette indication mais la Commission de la transparence a estimé que sa place dans la stratégie thérapeutique ne pouvait être définie en raison de l'absence de comparaison à un autre bronchodilatateur LA. Chez les patients de stade II au stade IV qui reçoivent un traitement symptomatique continu par bronchodilatateur LA, le

---

<sup>1</sup> Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48

traitement est complété, en cas d'accès dyspnéique, par un bronchodilatateur de courte durée d'action à la demande.

En cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur LA, l'association d'un bêta-2 agoniste LA et d'un anticholinergique LA peut apporter un bénéfice supplémentaire, après vérification du bon usage du système d'inhalation.

Dans les recommandations GOLD (2011<sup>3</sup>), l'association d'un bêta-2 agoniste LA à un anticholinergique LA est un traitement de seconde ligne à tous les stades de la maladie (stades I à IV), la première ligne de traitement de chaque stade tenant compte à la fois du niveau de risque d'exacerbation et de l'importance des symptômes (voir le détail dans les recommandations).

Les corticoïdes inhalés ne sont recommandés (SPLF 2009<sup>2</sup> et GOLD 2011<sup>3</sup>) que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients avec un VEMS < 50 %<sup>4</sup> de la valeur théorique et des exacerbations répétées soit aux stades sévère (stade III) à très sévère (stade IV). En France, seuls des corticoïdes inhalés en association fixe avec un bêta-2 agoniste LA ont une AMM dans cette indication. Ces associations fixes 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 inhalé par bronchodilatateur LA seul ou associé à un corticoïde inhalé ne doit être poursuivi que si un bénéfice sur les symptômes est observé.

Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

La théophylline per os à action prolongée, dont l'utilisation est limitée par l'étroitesse de sa marge thérapeutique, n'est proposée que si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée.

---

<sup>2</sup> Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48

<sup>3</sup> Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf).

<sup>4</sup> Indication pour un VEMS < 60 % de la valeur théorique pour l'association salmétérol/fluticasone (cf AMM)

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Il s'agit des autres associations fixes corticoïde/bronchodilatateur de longue durée d'action ayant l'AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO sévère chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.

DCI	NOM Laboratoire	Indication dans la BPCO	SMR (date du dernier avis)	Prise en charge Oui/non
Propionate de fluticasone, salmétérol	<b>SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose</b> , poudre pour inhalation  Glaxo Smith Kline	Traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	Modéré  (RI : 18/07/2012)	Oui
Budésonide, formotérol	<b>SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose</b> , poudre pour inhalation  Astra Zeneca	Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50% de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.	Modéré  (RI : 18/07/2012)	Oui
Furoate de fluticasone/vilantérol	<b>RELVAR ELLIPTA 92/22 µg</b> , Poudre pour inhalation  Glaxo Smith Kline	Traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	En cours d'évaluation	

### 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

#### ► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

INNOVAIR :

AMM à l'étranger (à la date de l'avis)	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Autriche	En cours	
Hongrie	En cours	
Pays-Bas	Oui	
Pologne	Oui	
Royaume-Uni	Oui	
Slovénie	Oui	

FORMODUAL :

AMM à l'étranger (à la date de l'avis)	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Autriche	En cours	
Danemark	En cours	
Hongrie	En cours	
Pays-Bas	Oui	
Pologne	Oui	
Royaume-Uni	Oui	
Slovénie	Oui	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 3 études cliniques d'efficacité :

- une étude pivot de non-infériorité de 48 semaines versus l'association fixe budésonide/formotérol (SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose) et de supériorité versus formotérol (étude CT01) ;
- une étude pivot de supériorité de 48 semaines versus formotérol (étude CT02) ;
- une étude complémentaire ayant pour objectif de démontrer la supériorité de l'association fixe béclo méthasone/formotérol par rapport à l'association fixe fluticasone/salmétérol (SERETIDE 500/50 µg/dose) en termes d'effet précoce sur la fonction pulmonaire et l'équivalence entre les deux produits en termes de réduction de la dyspnée (score TDI).

#### 8.1.1 Etudes pivots

	Etude CT01 Versus l'association fixe budésonide/formotérol et versus formotérol seul <sup>5</sup>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la <u>non-infériorité</u> de l'association fixe béclo méthasone/formotérol (BECL/FORM) par rapport à l'association budésonide/formotérol (BUD/FORM) en termes de variation du VEMS matinal pré-dose entre le début et la fin du traitement (48 semaines) et la supériorité de l'association béclo méthasone/formotérol 100/6 µg/dose versus formotérol (FORM) en termes de nombre d'exacerbations, chez les patients atteints de BPCO sévère.
<b>Méthode</b>	Etude comparative de non-infériorité versus comparateur actif, randomisée en double aveugle et double placebo.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ homme ou femme âge ≥ 40 ans</li> <li>▪ patient avec un diagnostic clinique de BPCO sévère</li> <li>▪ VEMS ≥ 30 % et &lt;50 % de la valeur théorique après bronchodilatateur</li> <li>▪ VEMS/CVF ≤ 70 %</li> <li>▪ Test de réversibilité du VEMS : 30 minutes après l'inhalation de 200 µg de salbutamol la variation du VEMS est &lt;12 % de la valeur théorique</li> <li>▪ BPCO avec symptômes depuis plus de 2 ans</li> <li>▪ antécédents de bronchite chronique</li> <li>▪ antécédent d'au moins 1 exacerbation entre les 2 et 12 derniers mois précédents l'étude et ayant nécessité un traitement corticoïde oral et/ou antibiotique et/ou un passage aux urgences et/ou une hospitalisation</li> <li>▪ fumeur actuel ou ancien fumeur : au moins 20 paquets-année</li> <li>▪ capacité à utiliser le dispositif d'inhalation</li> </ul>

<sup>5</sup> Caverley PMA, Kuna P, Monso E et al. Beclomethasone/formotérol in the management of COPD: a randomised controlled trial. Respiratory Medicine 2010 ;104 :1858-1868

<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>BECL/FORM</b> : 2 inhalations 2 fois par jour de l'association fixe béclo­mé­ta­so­ne/formo­té­rol 100/6 µg/dose + placebo</li> <li>▪ <b>BUD/FORM</b> : 2 inhalations 2 fois par jour de l'association fixe budésonide/formotérol 200/6 µg + placebo</li> <li>▪ <b>FORM</b> : 1 inhalation 2 fois par jour formotérol 12 µg/dose + placebo</li> </ul>
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p>Durée de l'étude : 48 semaines.  Pendant la période de pré-inclusion de 4 semaines, les patients ont continué leur traitement antérieur à base d'ipratropium et de salbutamol en traitement de secours.</p>
<b>Critères de jugement principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Variation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 48 par rapport à l'inclusion.</li> <li>▪ Nombre d'exacerbations) au cours de la période de traitement (taux moyen d'exacerbations par patient par an.</li> </ul>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fréquence et délai de survenue des exacerbations sévères (recours à une hospitalisation)</li> <li>▪ Score de qualité de vie SGRQ<sup>6</sup>. Le questionnaire a été donné aux patients à l'inclusion, après 4 semaines et 48 semaines de traitement.</li> <li>▪ Score de dyspnée mMRC (Modified Medical Research Council mesuré sur une échelle de 0 à 4)</li> <li>▪ Test de marche de 6 minutes (6MWT)</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Il a été estimé, selon un modèle de régression logistique utilisant une variable binaire (pas d'exacerbation, au moins une exacerbation), qu'un effectif de 192 dans chaque groupe permettrait de mettre en évidence, avec une puissance de 86 %, une différence entre les deux groupes selon l'hypothèse d'un pourcentage de patients ayant au moins une exacerbation de 50 % dans le groupe BECL/FORM et de 66 % dans le groupe FORM.</p> <p>Par ailleurs, il a été estimé qu'avec ce même nombre de patients, l'étude aurait une puissance de 80 % pour démontrer la non-infériorité (avec un risque <math>\alpha</math> unilatéral de 0,025) de l'association BECL/FORM par rapport au FORM, en tenant compte d'un écart-type de 340 mL avec un seuil de non-infériorité de -100 mL.</p> <p>En supposant qu'environ 30 % de patients seraient exclus et dans le but d'avoir 275 patients randomisés par traitement (192 patients par groupe de traitement), le nombre total de patients à randomiser était de 825 patients.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p><u>Pour l'analyse de non-infériorité</u>, la variation du VEMS matinal pré-dose par rapport à l'inclusion, a été analysée en utilisant une analyse de covariance (ANCOVA) avec le traitement et le centre comme variable à effet aléatoire, et le VEMS avant la prise du médicament en tant que covariable.</p> <p>La différence BECL/FORM – BUD/FORM pour les moyennes de traitement ajustées a été présentée avec un intervalle de confiance de 95 %. Si la limite de cet intervalle est inférieure ou égale à – 100 ml, il pouvait être conclu à la non-infériorité.</p> <p><u>Pour l'analyse de supériorité</u> entre INNOVAIR et FORM, les résultats du taux d'exacerbations, ont été analysés en utilisant un modèle de régression de Poisson (avec une fonction de lien logarithmique), avec un risque alpha = 5 %. Le délai de survenue de la première exacerbation a été analysé par régression linéaire de Cox.</p> <p>Tous les autres critères de jugement ont été analysés avec une analyse de covariance (ANCOVA).</p>

<sup>6</sup> SGRQ : questionnaire respiratoire de l'hôpital St-George comportant 76 items pour mesurer la qualité de vie grâce à trois composantes calculées : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie). Une amélioration  $\geq 4$  points est considérée comme cliniquement pertinente<sup>6</sup>.



## Résultats :

Un total de 718 patients a été randomisé dont 237 dans le groupe BECL/FORM, 242 dans le groupe BUD/FORM et 239 dans le groupe FORM.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion entre les trois groupes de traitement.

Les patients inclus étaient âgés de 63,0 à 64,1 ans en moyenne (en fonction des groupes), étaient majoritairement des hommes (79,3 à 81,1 %) et d'anciens fumeurs (61,2 à 63,9 %) avec une consommation moyenne de 37,3 à 39,7 paquets-années.

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 9,41 à 9,89 années, les patients avaient en moyenne 1,67 à 1,79 exacerbation/an et la durée depuis la dernière exacerbation était de 5,05 à 5,36 mois en moyenne.

Les patients avaient un VEMS moyen de 38,6 à 39,1 % de la valeur théorique.

Le score de dyspnée mMRC moyen était de 1,75 dans le groupe BECL/FORM, 1,63 dans le groupe BUD/FORM et de 1,66 dans le groupe FORM.

La distance moyenne parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT) était de 334,7 m dans le groupe BECL/FORM, 333,9 m dans le groupe BUD/FORM et de 332,0 m dans le groupe FORM.

### Résultats sur les deux critères de jugement principaux :

- **Variation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 48 (population PP, analyse de non-infériorité)**

La variation du VEMS matinal pré-dose (moyenne ajustée) à la semaine 48 par rapport à l'inclusion a été de 0,080 L dans le groupe BECL/FORM et de 0,079 L dans le groupe BUD/FORM, soit une différence de -0,002 L avec une borne de l'IC unilatéral à 97,5 % de -0,052 L. Cette valeur étant inférieure au seuil de non-infériorité de -0,100 L prédéfini, il peut être conclu à la non-infériorité de l'association BECL/FORM par rapport à l'association BUD/FORM.

- **Nombre d'exacerbations par rapport à l'inclusion (population ITT, analyse de supériorité)**

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes BECL/FORM et FORM en termes de nombre d'exacerbation par patient par année au cours des 48 semaines de traitement (0,414 dans le groupe BECL/FORM versus 0,431 dans le groupe FORM).

### Résultats sur les critères de jugement secondaires :

- **Exacerbations sévères :**

Le pourcentage de patients ayant eu une exacerbation sévère ayant conduit à une hospitalisation au cours des 48 semaines de l'étude a été de 5,6 % dans le groupe BECL/FORM, 2,9 % dans le groupe BUD/FORM et de 3,4 % dans le groupe FORM.

La fréquence des exacerbations sévères ayant conduit à une hospitalisation a été plus importante dans le groupe BECL/FORM (0,074) que dans le groupe BUD/FORM (0,033,  $p < 0,001$ ) et dans le groupe FORM (0,040,  $p = 0,008$ ).

- **Score de qualité de vie SGRQ :**

Après 48 semaines, le score SGRQ a été réduit de 3,75 points dans le groupe BECL/FORM, de 4,2 points dans le groupe BUD/FORM et de 2,90 points dans le groupe FORM

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe BECL/FORM et les groupes BUD/FORM et FORM en termes de variation du score total SGRQ.

- **Dyspnée**

Après 48 semaines, le score de dyspnée a diminué dans les trois groupes : -0,19 dans le groupe BECL/FORM ( $p < 0,001$ ), -0,18 dans le groupe BUD/FORM ( $p < 0,001$ ) et -0,07 dans le groupe FORM (NS). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes BECL/FORM et FORM.

▪ **Test de marche de 6 minutes (6MWT)**

Une augmentation de la distance moyenne parcourue au test de marche de 6 minutes a augmenté dans les trois groupe aux semaines 4 et 48 : +41,08 m dans le groupe BECL/FORM, +35,39 m dans le groupe BUD/FORM et +35,20 dans le groupe FORM. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes BECL/FORM et FORM.

Etude CT02 Versus formotérol <sup>7</sup>	
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de l'association fixe béclométasone/formotérol <i>versus</i> formotérol en termes de variation par rapport à l'inclusion du nombre d'exacerbations à la semaine 48 et en termes de VEMS matinal pré-dose à la semaine 12 chez des patients atteints de BPCO sévère.
<b>Méthode</b>	Etude comparative versus comparateur actif, randomisée en double aveugle.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ homme ou femme âge ≥ 40 ans</li> <li>▪ BPCO sévère</li> <li>▪ VEMS ≥ 30 % et &lt; 50 % de la valeur théorique après bronchodilatateur</li> <li>▪ VEMS/CVF ≤ 70 %</li> <li>▪ Test de réversibilité du VEMS : 30 minutes après l'inhalation de 200 µg de salbutamol la variation du VEMS est &lt;12 % de la valeur théorique</li> <li>▪ BPCO avec symptômes depuis plus de 2 ans</li> <li>▪ antécédents de bronchite chronique</li> <li>▪ antécédent d'au moins 1 exacerbation durant les 12 derniers mois précédents l'étude et ayant nécessité un traitement corticoïde oral et/ou antibiotique et/ou un passage aux urgences et/ou une hospitalisation</li> <li>▪ fumeur actuel ou ancien fumeur : au moins 20 paquets-année</li> <li>▪ capacité à utiliser le dispositif d'inhalation</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>BECL/FORM</b> : 2 inhalations 2 fois par jour de l'association fixe béclométasone/formotérol 100/6 µg/dose</li> <li>▪ <b>FORM</b> : 1 inhalation 2 fois par jour formotérol 12 µg/dose + placebo</li> </ul>
<b>Déroulement de l'étude</b>	Durée de l'étude : 48 semaines.
<b>Critères de jugement principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Variation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 12 par rapport à l'inclusion</li> <li>▪ Nombre d'exacerbations (taux moyen d'exacerbations/patient-année) au cours de la période de traitement.</li> </ul>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation</li> <li>▪ Variation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 48</li> <li>▪ Score de qualité de vie SGRQ<sup>8</sup>. Le questionnaire a été donné aux patients à l'inclusion, après 4 semaines et 48 semaines de traitement.</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>La taille de l'échantillon a été calculée pour démontrer la supériorité de l'association BECL/FORM par rapport au FORM sur les critères de jugement principaux.</p> <p>Il a été supposé un nombre annuel d'exacerbations (par patient) de 0,64 dans le groupe BECL/FORM et de 0,8 dans le groupe FORM, avec un pourcentage cumulatif de 13,5 % à un an.</p> <p>Pour avoir une puissance de 82,6 % et en supposant que le facteur de dispersion est de 10 % (nombre d'exacerbation = 1,1 x moyenne d'exacerbations) avec un risque alpha = 0,05, un total de 1 102 patients randomisés (551 dans chaque groupe) est attendu, en utilisant la régression de Poisson.</p>

<sup>7</sup>Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J et al , Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations *Respiratory Medicine* (2014) 108, 1153-1162

<sup>8</sup>SGRQ : questionnaire respiratoire de l'hôpital St-George comportant 76 items pour mesurer la qualité de vie grâce à trois composantes calculées : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie). Une amélioration ≥ 4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

	<p>Pour avoir une puissance de 80 % et observer une différence moyenne de 50 ml en termes de variation du VEMS matinal en pré-dose et en supposant que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'écart-type commun est de 290 L/min,</li> <li>- risque alpha est fixé à 0,05 pour le test t</li> </ul> <p>la taille de l'échantillon de la population devrait être de 530 patients dans chaque groupe à la semaine 12.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Analyse sur la population en ITT (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant été évalués sur au moins un critère d'efficacité) ;</p> <p>Variation du VEMS pré-dose : méthode « mixed model repeated measures » avec comme variables à effet fixe le traitement, la visite, l'interaction entre le traitement et la visite, le pays, l'état tabagique et covariance : l'inclusion.</p> <p>Exacerbations : modèle de régression de Poisson (avec une fonction de lien logarithmique), avec un risque <math>\alpha</math> de 5%.</p>

## **Résultats :**

Un total de 1.186 patients a été randomisé dont 595 dans le groupe BECL/FORM et 591 dans le groupe FORM.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion entre les deux groupes de traitement.

Les patients inclus étaient âgés de 64,6 et 63,9 ans en moyenne dans le groupe BECL/FORM et le groupe FORM respectivement, étaient majoritairement des hommes (68,6 % et 69,4 %), d'anciens fumeurs (61,2 % et 59,9 %) avec une consommation moyenne de 43,1 à 42,7 paquets-années.

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 7,92 et 7,50 années, les patients avaient en moyenne 1,5 – 1,4 exacerbation/an et l'intervalle de temps depuis la dernière exacerbation était de 5,53 et 5,57 mois en moyenne. Tous les patients avaient eu au moins une exacerbation au cours de l'année précédente excepté un patient du groupe FORM.

Les patients avaient un VEMS moyen de 41,86 et 41,61 % de la valeur théorique.

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

- **Variation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 12**

La variation du VEMS matinal pré-dose (moyenne ajustée) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FORM : +0,081 L versus +0,012 L soit une différence de +0,069 L (IC<sub>95%</sub> = 0,43 ; 0,095] significative (p < 0,001) mais non cliniquement pertinente (< 0,100 L).

- **Nombre d'exacerbations**

Le nombre moyen d'exacerbations par patient par an a été moins important dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FORM. : 0,804 versus 1,118 exacerbations/patient/an, RR = 0,719, IC<sub>95%</sub> = [0,619 ; 0,837] (p < 0,001).

### **Résultats sur les critères de jugement secondaires (population ITT) :**

- **Délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation**

Selon le modèle de Kaplan-Meier, le délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation a été plus long dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FORM. L'analyse selon le modèle de régression de Cox a montré que le rapport des risques entre BECL/FORM et FORM de 0,804 (IC<sub>95%</sub> = [0,681 ; 0,950], p = 0,001).

Dans le groupe BECL/FORM, 25 % des patients ont éprouvé au moins une exacerbation à partir de 16,85 semaines de traitement contre 10 semaines de traitement dans le groupe FORM.

#### ▪ Variation du VEMS matinal pré-dose à 48 semaines

La variation du VEMS matinal pré-dose à 48 semaines par rapport à l'inclusion (moyenne ajustée) a été plus importante dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FORM : +0,061 L versus - 0,003 L soit une différence de 0,065 L (IC<sub>95%</sub> = [0,035 ; 0,095]) significative (p < 0,001) mais non cliniquement pertinente (<0,100 L).

#### ▪ Variation du score SGRQ

La variation du score SGRQ à 48 semaines par rapport à l'inclusion (moyenne ajustée) a été de - 2,94 dans le groupe BECL/FORM et de +0,27 dans le groupe FORM, soit une différence significative de -3,22, IC<sub>95%</sub> = [-5,13 ; -1,31] (p < 0,001). Toutefois, cette différence est inférieure au seuil de pertinence clinique de 4 points.

### 8.1.2 Données complémentaires : étude à court terme versus l'association FLUT/SALM (CCD-0910-CSR-0064)

Les objectifs principaux de cette étude randomisée en double aveugle étaient de démontrer la supériorité de l'association BECL/FORM 100/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) par rapport à l'association fluticasone/salmétérol 500/50 µg/dose (1 inhalation 2 fois par jour) en termes d'effet précoce sur la fonction pulmonaire et l'équivalence entre les deux produits en termes de TDI<sup>9</sup> au 84<sup>ème</sup> jour chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère ayant eu au plus 1 exacerbation au cours de l'année précédente. Un total de 418 patients a été inclus dont 211 dans le groupe BECL/FORM et 207 dans le groupe FORM.

La variation de l'aire sous la courbe entre 0 et 30 min (ASC<sub>0-30 min</sub>) du VEMS matinal pré-dose après inhalation le 1<sup>er</sup> jour (1<sup>er</sup> critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FLUT/SALM : 130 mL versus 50 mL L (p < 0,001), toutefois la différence observée (80 mL) n'est pas cliniquement pertinente.

Aucune différence significative n'a été observée sur le score TDI à la semaine 12 (2<sup>ème</sup> critère de jugement principal).

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

#### Etude CT01 :

Dans l'étude CT01, le profil de tolérance a été similaire dans les groupes BECL/FORM, BUD/FORM et FORM, les événements indésirables les plus fréquents ayant été les exacerbations (respectivement 27,54 %, 26,86 % et 27,73 %) et les infections et infestations (respectivement 13,56 %, 11,16 % et 8,82 %). Des affections cardiaques ont été rapportées chez 6,36 % des patients du groupe BECL/FORM, 8,68 % du groupe BUD/FORM et 3,78 % du groupe FORM.

#### Etude CT02 :

Dans l'étude CT02, les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe BECL/FORM ont été une exacerbation (9,3 % dans le groupe BECL/FORM versus 8,2 % dans le groupe

---

<sup>9</sup> TDI (« Transition Dyspnoea Index ») : ce score permet d'évaluer les variations de la dyspnée par rapport à l'état initial.

Avec le « Baseline Dyspnoea Index » (BDI) il évalue :

- le handicap lié à la dyspnée (réduction fonctionnelle), qui détermine l'impact de la dyspnée sur la capacité à réaliser certaines activités,
- le type de tâches qui entraînent une dyspnée,
- l'importance de l'effort : niveau d'effort nécessaire pour provoquer une dyspnée.

Une différence d'au moins 1 unité est considérée comme la différence minimale cliniquement significative. Les répondants sont les sujets ayant une variation TDI ≥ 1 unité. Les patients ayant une variation inférieure sont considérés comme non répondants.

FORM), l'hypertension (4,3 % versus 4,5 %), une pneumonie (3,8 % versus 1,8 %), une candidose buccale (3,0 % versus 0,7 %), une rhinopharyngite (2,8 % versus 3,5 %).

Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe FORM ont été une dyspnée (1,5 % dans le groupe BECL/FORM versus 3,2 % dans le groupe FORM), une toux (0,8 % versus 2,5 %), des nausées (0,3 % versus 1,0 %) un œdème périphérique 0,5 % versus 1,8 %) et une augmentation de la gamma-glutamyl transférase 0,5 % versus 1,8 %).

Une exacerbation sévère a été l'événement indésirable grave ou sévère le plus fréquent. Une exacerbation grave a été rapportée chez 9,2 % de patients du groupe BECL/FORM et chez 7,9 % des patients du groupe FORM. Une exacerbation sévère a été rapportée chez 5,0 % des patients du groupe BECL/FORM et 4,4 % du groupe FORM. Les exacerbations sévères ont conduit à l'arrêt du traitement chez 5 patients du groupe BECL/FORM et chez 4 patients du groupe FORM.

Une pneumonie a été rapportée chez 3,8 % des patients du groupe BECL/FORM et chez 1,8 % du groupe FORM. A l'exception d'un cas non grave dans le groupe BECL/FORM, ces pneumonies n'ont pas été considérées comme liées au traitement.

### 8.2.2 Données du RCP

A l'occasion de l'extension d'indication dans la BPCO, les effets indésirables suivants, liés aux effets systémiques consécutifs l'administration d'un corticoïde inhalé, ont été ajoutés :

- candidose orale (fréquent)
- pneumonie : un cas non grave de pneumonie liée au traitement par FORMODUAL a été décrit chez un patient lors d'un essai clinique pivot chez des patients atteints de BPCO.
- diminution du taux sanguin de cortisol.

Dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » une attention particulière est portée sur le risque d'effets systémiques lors de l'utilisation au long cours d'un corticoïde par voie inhalée :

« L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à forte dose peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénalienne aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométhasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénalienne aiguë sont notamment les suivantes: traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Il faut envisager une corticothérapie de suppléments par voie systémique couvrant la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.

Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par FORMODUAL, notamment si un risque de freination surrénalienne par le traitement précédent est pressenti.

La freination des fonctions surrénaliennes peut persister assez longtemps après l'arrêt de la corticothérapie par voie orale. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticoïdes inhalés à forte dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc d'évoquer le risque d'insuffisance surrénalienne persistante en cas de stress ou d'intervention programmée et envisager une corticothérapie de supplémentation dans ces situations. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination majeure. »

Parmi les effets indésirables observés, ceux qui sont typiques du formotérol sont les suivantes : hypokaliémie, céphalées, tremblement, palpitations, toux, contractures musculaires et allongement de l'intervalle QTc.

### 8.2.3 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du 15/01/2011 au 03/02/2014. Ces données concernant l'utilisation d'INNOVAIR/FORMODUAL dans l'asthme n'ont pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance.

## 08.3 Résumé & discussion

Deux études pivots de phase III randomisées en double aveugle ont évalué l'efficacité de l'association fixe BECL/FORM chez des patients atteints de BPCO sévère ( $30 \leq \text{VEMS} < 50$  % de la valeur théorique après bronchodilatateur) ayant eu au moins 1 exacerbation durant les 12 derniers mois précédents l'étude qui a nécessité un traitement corticoïde oral et/ou antibiotique et/ou un passage aux urgences et/ou une hospitalisation.

La première étude avait pour objectifs principaux de démontrer à la fois la non-infériorité l'association fixe BECL/FORM 100/6 µg/dose 2 inhalations 2 fois/jour (n=237) par rapport à l'association fixe BUD/FORM 200/6 µg/dose 2 inhalations 2 fois/jour (n=242) en termes de variation du VEMS matinal pré-dose entre le début et la fin du traitement (48 semaines) et la supériorité de l'association BECL/FORM par rapport au FORM 12 µg/dose 1 inhalation 2 fois/jour en termes de nombre d'exacerbations.

La variation du VEMS matinal pré-dose (moyenne ajustée) à la semaine 48 par rapport à l'inclusion a été de 0,080 L dans le groupe BECL/FORM et de 0,079 L dans le groupe BUD/FORM, soit une différence de -0,002 L avec une borne de l'IC unilatéral à 97,5 % de -0,052 L, inférieure au seuil de non-infériorité de -0,100 L préfini permettant de conclure à la non-infériorité de l'association BECL/FORM par rapport à l'association BUD/FORM

A l'inclusion, les patients avaient eu en moyenne au cours de l'année précédant l'inclusion 1,73 exacerbation/patient dans le groupe BECL/FORM et 1,79 exacerbation/patient dans le groupe FORM. Après 48 semaines, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes BECL/FORM et FORM en termes de nombre d'exacerbation/patient-année (0,414 dans le groupe BECL/FORM versus 0,431 dans le groupe FORM).

La deuxième étude avait pour objectifs principaux de démontrer la supériorité de l'association fixe BECL/FORM 100/6 µg/dose 2 inhalations 2 fois/jour (n=595) par rapport au FORM 12 µg/dose 1 inhalation 2 fois/jour (n=591) à la fois en termes de variation par rapport à l'inclusion du nombre d'exacerbations à la semaine 48 et en termes de VEMS matinal pré-dose à la semaine 12.

La variation du VEMS matinal pré-dose (moyenne ajustée) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FORM : +0,081 L versus +0,012 L soit une différence de +0,069 L (IC<sub>95%</sub> = 0,43 ; 0,095] significative (p < 0,001) mais non cliniquement pertinente (< 0,100 L).

A l'inclusion, les patients avaient en moyenne 1,5 – 1,4 exacerbation par patient au cours de l'année précédant l'inclusion. Après 48 semaines, le nombre moyen d'exacerbations par patient par an a été moins important dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FORM : 0,804 versus 1,118 exacerbations par patient par an, RR = 0,719, IC<sub>95%</sub> = [0,619 ; 0,837] (p < 0,001). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en termes d'exacerbation sévère ayant nécessité une hospitalisation.

Dans ces deux études, un des objectifs principaux était de démontrer la supériorité de l'association fixe BECL/FORM par rapport à la monothérapie FORM en termes de fréquence des exacerbations. La supériorité a été démontrée dans une étude sur deux. La survenue d'une exacerbation est un événement peu fréquent qui rend difficile cette démonstration d'autant plus que la durée de l'étude est courte et que l'on s'adresse à des exacerbations sévères qui nécessitent une hospitalisation. Or c'est sur ce critère que réside le véritable bénéfice pour le patient, ce qui n'a pas été démontré dans ces études.

Par ailleurs, l'intérêt clinique de l'association BECL/FORM par rapport à la monothérapie FORM en termes de variation du VEMS est peu probante car la différence en faveur de l'association

BECL/FORM, bien statistiquement significative n'atteint le seuil de pertinence de 100 mL habituellement retenu dans la BPCO.

En ce qui concerne la comparaison BECL/FORM versus une autre association fixe BUD/FORM, les résultats, dans les conditions définies dans le protocole, permettent de conclure à la non-infériorité de l'association BECL/FORM par rapport à l'association BUD/FORM en termes de variation du VEMS matinal pré-dose à 48 semaines. Toutefois, il est à noter que le seuil de 100 mL est la différence minimale cliniquement pertinente habituellement retenue pour les études de supériorité. Pour démontrer une non-infériorité en termes de variation du VEMS, le seuil de non-infériorité aurait dû être inférieur de moitié à cette valeur pour consentir à une perte d'efficacité minimale jugée acceptable en concluant à la non-infériorité des deux comparateurs.

Le profil de tolérance de l'association BECL/FORM dans la BPCO est similaire à celui qui a été défini dans l'asthme avec des effets indésirables propres à l'administration inhalée d'un corticoïde (pharyngite, candidose orale, dysphonie) d'une part et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (troubles cardiovasculaires) d'action d'autre part. Une attention particulière doit être portée sur le risque d'effets indésirables systémiques consécutifs à l'administration au long cours d'un corticoïde inhalé à forte dose en particulier une freination surrénalienne.

## 08.4 Programme d'études

Aucune étude n'est programmée ou en cours.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation, est un traitement symptomatique des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

- ▶ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique
- ▶ Le rapport efficacité effets/indésirables est faible.
- ▶ INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation est un traitement symptomatique des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques sous forme d'association fixe inhalée de corticoïde et de bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

#### ▶ Intérêt de santé publique :

La BPCO est une maladie dont la prévalence est élevée, responsable d'une morbidité importante (handicap, exacerbations, complications, co-morbidités), d'une mortalité, d'une altération marquée de la qualité de vie des patients et de recours aux soins importants et croissants qui en font une priorité pour la santé publique. Par ailleurs, il persiste un sous-diagnostic important en France.

En termes de santé publique, le poids induit par la BPCO est donc 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 (objectif 75 de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique visant à réduire les limitations fonctionnelles et les restrictions d'activité et des conséquences sur la qualité de vie, Programme d'actions en faveur de la BPCO 2005 – 2010, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, Plan de prévention par la réduction de l'exposition au tabagisme).

Compte tenu de l'absence de démonstration d'un impact sur des critères de santé publique tels que les exacerbations, les hospitalisations et la mortalité ne peut être établi, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie de la spécialité INNOVAIR/FORMODUAL par rapport aux thérapeutiques existantes.

En conséquence, la spécialité INNOVAIR/FORMODUAL n'est pas susceptible d'avoir d'impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé est modéré dans le traitement symptomatique des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement symptomatique des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.**

#### ▶ Taux de remboursement proposé : 30 %



## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.**

## 010.3 Population cible

La population cible d'INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose dans son extension d'indication est définie par les patients adultes atteints de BPCO sévère avec antécédents d'exacerbations insuffisamment contrôlée par un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie.

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO sont peu nombreuses. Elle a été estimée à 7,5 % dans une étude réalisée dans une population de plus de 40 ans venant consulter dans un centre d'examen de santé dans un cadre préventif<sup>10</sup>, ce qui, rapporté à la population française âgée de plus de 40 ans (données INED 2012) représente 2 470 000 patients atteints de BPCO.

Selon les données épidémiologiques européennes<sup>11,12,13</sup>, la prévalence de la BPCO en fonction du stade de sévérité peut être estimée à environ 40 % pour les stades légers, 45 % pour les stades modérés et 15 % pour les stades sévères. Les stades sévères représenteraient donc 370 500 patients.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la prévalence des patients atteints de BPCO sévère insuffisamment contrôlée par un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

<sup>10</sup> Fuhrman C, Delmas MC, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. Rev Mal Respir 2010;27(2):160-8.

<sup>11</sup> BEH – Roche – BPCO n°27 – 28 juillet 2007

<sup>12</sup> Hoogendorn et al. Severity distribution of COPD in Dutch general practice. Respir Med 2006;100:3-6

<sup>13</sup> Pena et al. IBERPOC multicenterepidemiological study. CHEST 2000 ;118(4):981-9