

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 mars 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 17 décembre 2014
a fait l'objet d'une audition le 18 mars 2015*

STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg/dose, solution pour inhalation

Boîte de 60 doses (CIP : 34009 277 232 7 8)

Laboratoire BOEINGHER INGELHEIM

DCI	Olodatérol
Code ATC (2015)	R03AC19 (agoniste bêta-2 adrénergique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« STRIVERDI RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

SMR	Modéré
ASMR	STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg/dose (2 bouffées par jour en une seule prise) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres traitements bronchodilatateurs de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu des patients atteints de BPCO.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement symptomatique continu de la BPCO lorsque les symptômes persistent malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	22/05/2014 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2015	
	R	Système respiratoire
	R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03A	Adrénergiques pour inhalation
	R03AC R03AC19	Agonistes sélectifs bêta-2 adrénergiques olodatérol

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités de STRIVERDI RESPIMAT, olodatérol, un nouveau bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action sous forme de solution pour inhalation administrée par le dispositif RESPIMAT ayant l'AMM dans le traitement bronchodilatateur continu de la BPCO.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« STRIVERDI RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

04 POSOLOGIE

« Voie inhalée exclusivement.

La cartouche contenant la solution pour inhalation ne peut être utilisée qu'avec l'inhalateur RESPIMAT.

Adultes :

La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes d'olodatérol, soit deux bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur RESPIMAT en une prise par jour, à heure fixe dans la journée. Ne pas dépasser la dose recommandée.

Sujets âgés :

STRIVERDI RESPIMAT peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie.

Insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, STRIVERDI RESPIMAT peut être utilisé sans adaptation de la posologie.

Il n'existe pas de données concernant l'administration de STRIVERDI RESPIMAT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, STRIVERDI RESPIMAT peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Les données relatives à l'utilisation de STRIVERDI RESPIMAT chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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 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)¹, 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 modérée (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. Par ailleurs, 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 (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 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 (2011³), 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).

¹ 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

Les corticoïdes inhalés ne sont recommandés (SPLF 2009² et GOLD 2011²) que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients avec un VEMS < 50 %³ 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.

² Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.

³ 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 de l'ensemble des bronchodilatateurs indiqués dans le traitement symptomatique continu de la BPCO.

DCI	Nom Laboratoire	Indication	SMR (date du dernier avis)	ASMR (Date de l'avis)	Pris en charge Oui/non
Bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action sous forme inhalée en monothérapie					
Formotérol	ASMELOR NOVOLIZER 12 µg par dose, poudre pour inhalation Meda Pharma	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action.	Important (27/05/2009)	ASMELOR NOVOLIZER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR <u>V</u>) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive et nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action. (27/05/2009)	oui
	ATIMOS 12 µg par dose, solution pour inhalation en flacon Pressurisé Chiesi SA	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (06/02/2008)	ATIMOS 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR <u>V</u>) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication. (06/02/2008)	Inscrit mais non commercialisé à ce jour
	FORMOAIR 12 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé Chiesi SA		Important (06/02/2008)	FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR <u>V</u>) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication. (06/02/2008)	oui

formotérol	FORADIL 12 µg par dose, Poudre pour inhalation en gélule Novartis Pharma SAS	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (29/02/2012)	Pas d'ASMR spécifique dans la BPCO.	oui
	OXIS TURBUHALER 12 µg par dose, Poudre pour inhalation Astra Zeneca	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.	Important (13/01/2010)	OXIS TURBUHALER 12 µg par dose partage avec le salmétérol (spécialités SEREVENT et SISEROL 25 µg par dose et spécialités SEREVENT et SISEROL DISKUS 50 µg par dose) l'amélioration du service médical rendu mineure (<u>niveau IV</u>) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle de prise en charge des patients atteints de BPCO traitement symptomatique continu, et une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV), par rapport à l'ipratropium (ATROVENT), en termes de modalités d'emploi (diminution du nombre de prise par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquences cliniques possibles. (15/09/2004)	Inscrit mais non commercialisé à ce jour
Salmétérol	SEREVENT 25 µg par dose, Suspension pour inhalation en flacon Pressurisé Glaxo Smith Kline	Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive. N.B. : il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (16/02/2011)	Ces spécialités apportent une amélioration du service médical rendu mineure (<u>niveau IV</u>) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle de prise en charge des patients atteints de BPCO en l'absence de traitement symptomatique continu et une amélioration du service médical rendu mineure (<u>niveau IV</u>), par rapport à l'ipratropium (ATROVENT), en termes de modalités d'emploi (diminution du nombre de prise par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquence cliniques possibles. (07/04/2004)	oui
	SEREVENT DISKUS 50 µg par dose, Poudre pour inhalation GlaxoSmithKline		Important (16/02/2011)		oui

DCI	Nom Laboratoire	Indication	SMR (date du dernier avis)	ASMR (Date de l'avis)	Pris en charge Oui/non
Indacatérol	HIROBRIZ BREEZHALER , poudre pour inhalation en gélule Novartis Pharma SAS	Traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	Important (15/12/2010)	HIROBRIZ 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. (15/12/2010)	inscrit mais non commercialisé à ce jour
	ONBREZ BREEZHALER , poudre pour inhalation en gélule Novartis Pharma SAS		Important (15/12/2010)	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. (15/12/2010)	oui
	OSLIF BREEZHALER , poudre pour inhalation en gélule (commercialisé par Pierre Fabre Médicament, sous licence Novartis) Novartis Pharma SAS		Important (15/12/2010)	OSLIF 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. (15/12/2010)	oui
Bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action sous forme inhalée en monothérapie					
Tiotropium	SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg , poudre pour inhalation en gélule Boehringer Ingelheim France	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (25/05/2011)	SPIRIVA partage l'amélioration du service médical rendu de <u>niveau IV</u> des bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action dans la prise en charge habituelle des patients atteints de BPCO. (02/11/2005)	oui
	SPIRIVA Respimat® 2,5 µg/ dose , solution pour inhalation Boehringer Ingelheim France		Important (25/05/2011)	SPIRIVA Respimat 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule. (07/10/2009)	oui

DCI	Nom Laboratoire	Indication	SMR (date du dernier avis)	ASMR (Date de l'avis)	Pris en charge Oui/non
Acélinidinium	BRETARIS GENUAIR 322 µg, EKLIRA GENUAIR 322 µg poudre pour inhalation Menarini France	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Insuffisant (03/04/2013)	Sans objet	Avis défavorable de la CT
Glycopyrronium	SEEBRI BREEZHALER 44 µg, poudre pour inhalation en gélules Novartis Pharma SAS	Chez l'adulte, Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (24/07/2013)	SEEBRI BREEZHALER 44 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u> , inexistant) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule. (24/07/2013)	oui
Bronchodilatateur de longue durée d'action en association					
Indacatérol Glycopyrronium	ULTIBRO BREEZHALER 85 µg/43 µg, poudre pour inhalation en gélule Novartis PHARMA S.A.S.	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive.	(07/05/2014) <u>SMR important</u> uniquement chez les patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément. <u>SMR insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres cas.	ULTIBRO BREEZHALER, association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistant) par rapport à l'association libre de ses principes actifs administrés séparément dans la population des patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément.	Oui Dans le traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes des patients adultes atteints de BPCO modérée à très sévère uniquement lorsque les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément.

Bronchodilatateurs anticholinergiques de courte durée d'action seul ou en association sous forme inhalée					
Ipratropium	ATROVENT 20 µg/dose , solution pour inhalation en flacon pressurisé Boehringer Ingelheim France	Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (31/01/2007)	ATROVENT 20 µg/dose solution pour inhalation en flacon pressurisé avec HFa n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à la formulation actuellement commercialisée d'ATROVENT 20 µg/dose solution pour inhalation en flacon pressurisé avec CFC. (formulation actuellement radiée) (31/01/2007)	oui
Ipratropium + Fenotérol	BRONCHODUAL 50 µg/20 µg/dose , solution pour inhalation en flacon pressurisé Boehringer Ingelheim France	Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la bronchopneumopathie chronique obstructive, lorsqu'un seul bronchodilatateur n'est pas suffisant.	Important (10/12/2008)	Absence d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>). (10/12/2008)	oui

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM à l'étranger	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) condition(s) particulières et
Danemark	-	Oui	-
Norvège	-	En cours d'évaluation	-
Finlande	-	Oui	-
Pays-Bas	-	Oui	-
Suède	-	Oui	-
Portugal	-	En cours d'évaluation	-
Hongrie	-	En cours d'évaluation	-
Malte	-	Non	-
Russie	-	Non	-
Belgique	-	Non	-
Estonie	-	Non	-
Slovaquie	-	Non	-
Lituanie	-	En cours d'évaluation	-
Islande	-	Non	-
Australie	-	En cours d'évaluation	-
Bulgarie	-	En cours d'évaluation	-
Allemagne	-	Oui	-
Irlande	-	Oui	-
Royaume-Uni	-	En cours d'évaluation	-
Autriche	-	En cours d'évaluation	-
Liechtenstein	-	Non	-
Chili	-	Non	-
Canada	-	Non	-
Lettonie	-	En cours d'évaluation	-
Espagne	-	En cours d'évaluation	-
Pologne	-	Non	-
Slovénie	-	En cours d'évaluation	-
Luxembourg	-	Non	-
Taiwan	-	En cours d'évaluation	-
Chypre	-	Non	-
République Tchèque	-	Non	-
Brésil	-	Non	-
Roumanie	-	Non	-
Suisse	-	En cours d'évaluation	-
Singapour	-	Non	-
Mexique	-	Non	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

- 1) 10 études de phase III randomisées en double aveugle, de protocole identiques deux à deux :
 - 2 études de 48 semaines ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'olodatérol à long terme versus placebo (1222.11 et 1222.12) ;
 - 2 études de 48 semaines ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'olodatérol à long terme versus formotérol et versus placebo (1222.13 et 1222.14) ;
 - 2 études de 6 semaines ayant évalué l'efficacité de l'olodatérol sur la tolérance à l'exercice versus placebo (1222.37 et 1222.38) ;
 - 2 études de 6 semaines versus formotérol et placebo (1222.24 et 1222.25) dont l'objectif principal était de déterminer le profil bronchodilatateur de l'olodatérol au cours de la journée par rapport au placebo ;
 - 2 études de 6 semaines versus tiotropium et placebo (1222.39 et 1222.40) dont l'objectif principal était de déterminer le profil bronchodilatateur de l'olodatérol au cours de la journée par rapport au placebo.
- 2) 2 études complémentaires post-AMM ayant évalué l'efficacité à long terme de l'olodatérol en association au tiotropium et ayant comparé l'olodatérol au tiotropium jusqu'à 52 semaines.
- 3) Des données complémentaires :
 - une étude *post-hoc* ayant évalué l'efficacité de l'olodatérol en une prise par jour chez le sous-groupe de patients atteints de BPCO modérée à très sévère (stade GOLD II/IV) ne recevant pas de traitement concomitant : analyse combinée des études pivots de 48 semaines (1222.11, 1222.12, 1222.13 et 1222.14).
 - une comparaison indirecte avec l'indacatérol, autre bêta-2-agoniste de longue durée d'action en une prise par jour. En raison de l'absence de données cliniques versus indacatérol⁴, une approche mixte ou « mixed treatment comparison » a été réalisée.

Les résultats des études de protocoles identiques étant concordants entre eux et les analyses combinées de ces études étant prévues au protocole de ces études, seuls les résultats des études combinées seront décrits ci-après.

Les études 1222.24 et 1222.25 ne seront pas détaillées dans la mesure où leur durée était de 6 semaines, ce qui est inférieur à la durée minimale de 12 semaines requise pour les études dans la BPCO selon les recommandations de l'EMA (EMA/CHMP/483572/2012). Cependant, les résultats de ces études sont cohérents avec les résultats des études plus longues.

Bien que de courte durée, les études 1222.37 et 1222.38 seront présentées à titre informatif dans la mesure où elles ont évalué un critère cliniquement pertinent dans la BPCO, la tolérance à l'exercice, critère qui n'a pas été évalué dans les études à plus long terme. Les résultats de ces études ne peuvent, cependant, laisser préjuger d'une efficacité à long terme de l'olodatérol sur ce critère.

De même, les études 1222.39 et 1222.40 versus tiotropium seront présentées dans la mesure où l'on ne dispose pas d'étude à long terme ayant pour objectif principal la comparaison olodatérol versus tiotropium. Ces études, de courte durée et pour lesquelles la comparaison au tiotropium était un objectif secondaire, ne peuvent permettre de conclure sur l'intérêt de l'olodatérol par rapport au tiotropium dans des conditions d'utilisation à long terme de ces produits dans la BPCO.

⁴ Les développements de l'indacatérol et de l'olodatérol ont été concomitants (AMM en 2008 pour Indacatérol et Phase II d'olodatérol se déroulant entre 2008 et 2011)

Les posologies de 5 et 10 µg/jour d'olodatérol ont été testées dans ces études. En l'absence de différence d'efficacité entre ces deux posologies, c'est la posologie de 5 µg/jour qui a été retenue dans l'autorisation de mise sur le marché. Seuls les résultats concernant cette posologie seront détaillés ci-après.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes versus placebo

Référence	Etudes 1222.11 et 1222.12 et analyse combinée 1222.9992 Versus placebo
Objectif de l'étude	Démontrer l'efficacité et la tolérance à long terme d'une administration unique quotidienne d'olodatérol 5 et 10 µg/jour en solution pour inhalation vs placebo, chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère.
Durée des études	48 semaines
Méthode	Etudes de supériorité randomisées en double aveugle vs placebo
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients homme ou femme de 40 ans ou plus ▪ BPCO modérée à très sévère (Stade II à IV de la classification GOLD) ▪ VEMS post-dose < 80 % de la valeur prédite normale et VEMS /CVF post dose < 70 %, ▪ Fumeurs ou anciens fumeurs (> 10 paquets/année)
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Olodatérol 5 µg 1x/jour ▪ Olodatérol 10 µg 1x/jour ▪ Placebo <p>Olodatérol et placebo ont été administrés via inhalateur Respimat</p>
Traitements concomitants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arrêt des bêta-2 agonistes de longue durée d'action et remplacement par un anticholinergique de courte durée d'action. ▪ Anticholinergique de longue durée d'action (tiotropium) autorisé si pris depuis au moins 6 semaines. Exclusion des patients ayant pris du tiotropium avant la semaine 12, poursuite de l'étude pour ceux en ayant pris après la semaine 12. ▪ Arrêt des associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action et remplacement par fluticasone ou budésonide seul jusqu'à la fin de l'étude. ▪ Arrêt des associations fixes de bronchodilatateurs de courte durée d'action anticholinergique/bêta-2 agoniste et remplacement par l'ipratropium seul jusqu'à la fin de l'étude. ▪ Salbutamol en traitement de secours autorisé à tout moment de l'étude. ▪ En cas d'exacerbation : salbutamol, augmentation temporaire de doses ou addition de corticoïdes oraux, addition temporaire de théophyllines, antibiotiques.
Critères de jugement principaux	<p><u>Evaluation à 12 semaines :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aire sous la courbe du VEMS entre 0 et 3 h post dose (ASC_{0-3h}) ▪ Variation du VEMS pré-dose par rapport à la valeur initiale
Parmi les Critères de jugement secondaires	<p><u>Evaluation à 48 semaines :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation du VEMS pré-dose à 48 semaines par rapport à la valeur initiale ▪ Recours au traitement de secours : nombre de bouffées par jour ▪ Exacerbations de BPCO : fréquence annuelle, délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation.
Taille de l'échantillon	<p>Un effectif de 200 patients par groupe a été calculé afin de démontrer, avec une puissance de l'étude de 90 % et un risque α unilatéral de 2,5 % :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une différence de 80 mL en termes de VEMS pré-dose - une différence de 120 mL en termes d'ASC_{0-3h}
Analyse de résultats	<p>Analyse sur la population en intention de traiter.</p> <p>Analyse hiérarchisée des co-critères de jugement principaux. Pour chaque critère, la posologie de 10 µg/jour d'olodatérol a été testée avant celle de 5 µg/jour.</p>

Résultats :

➤ Caractéristiques des patients inclus

Sur l'ensemble des deux études, 1 266 patients ont été randomisés et traités dont 417 dans le groupe olodatérol 5 µg/jour, 424 dans le groupe 10 µg/jour et 425 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 82,5 %.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude pour événement indésirable a été de 6,47 % dans le groupe olodatérol 5 µg/jour et de 9,65 % dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude pour manque d'efficacité a été de 2,16 % dans le groupe olodatérol 5 µg/jour, 0,71 % dans le groupe olodatérol 10 µg/jour et de 5,41 % dans le groupe placebo.

Les caractéristiques des patients inclus étaient homogènes entre les groupes.

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 64,8 ans, principalement des hommes (72 %), dont 32,7 % avait une BPCO évoluant depuis plus de 10 ans.

Leur BPCO était modérée (46,6 %), sévère (40,7 %) ou très sévère (12,6 %).

Le VEMS résiduel moyen de 42 % de la valeur théorique dans le groupe olodatérol 5 µg/jour et de 43 % dans le groupe placebo.

Le VEMS post-bronchodilatateur moyen était de 47 % de la valeur théorique dans le groupe olodatérol 5 µg/jour et de 49 % dans le groupe placebo.

Le rapport VEMS/CVF post salbutamol était de 45,5 %.

Les patients consommaient en moyenne 3,42 bouffées/jour de traitement de secours.

Pendant la période de l'étude, 45 % des patients ont été traités par corticoïdes inhalés, 22 % par anticholinergique de longue durée d'action et 24 % par anticholinergique de courte durée d'action. Les dérivés de la théophylline ont été prescrits chez 18,2 % des patients.

➤ Résultats sur les co-critères de jugement principaux

ASC_{0-3h} du VEMS à 12 semaines :

A 12 semaines de traitement, la variation de l'ASC_{0-3h} du VEMS par rapport à la valeur initiale a été de +0,162 L dans le groupe olodatérol 5 µg et de 0,001 L dans le groupe placebo soit une différence de +161 mL (IC_{95%} = [(0,136 ; 0,187)]) statistiquement significative (p<0,0001) en faveur de l'olodatérol 5 µg et cliniquement pertinente (>100 mL).

Variation du VEMS pré-dose à 12 semaines :

A 12 semaines de traitement, la variation moyenne ajustée du VEMS résiduel par rapport à la valeur initiale a été plus importante dans le groupe olodatérol 5 µg/jour (+0,047 L) que dans le groupe placebo (-0,022 L) avec une différence de +69 mL (IC_{95%} = [0,043 ; 0,095]) (p<0,0001). Cette différence est inférieure au seuil de pertinence clinique de 100 mL.

➤ Résultats sur les critères de jugement secondaires

Variation du VEMS pré-dose à 48 semaines :

La différence en faveur de l'olodatérol par rapport au placebo en termes de variation du VEMS pré-dose observée à 12 semaines s'est maintenue à 48 semaines : différence de +0,080 L (IC_{95%} = [0,053 ; 0,106], p<0,0001).

Recours au traitement de secours à 48 semaines :

Après 48 semaines de traitement, le nombre de bouffées quotidiennes de traitement de secours (moyenne hebdomadaire) a été de 2,619 dans le groupe olodatérol 5 µg/jour et de 3,576 dans le groupe placebo, soit une différence de -0,956 bouffée par jour (p<0,0001).

Exacerbations de BPCO :

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'olodatérol 5 µg/jour et le placebo ni sur la fréquence annuelle des exacerbations, ni sur la fréquence annuelle des hospitalisations.

Le délai de survenue de la première exacerbation (toutes sévérités confondues) n'a pas été retardé dans le groupe olodatérol par rapport au groupe placebo.

A noter que, bien que la population incluse était à risque d'exacerbation (BPCO modéré à très sévère), les antécédents d'exacerbation n'étaient pas un critère d'inclusion et seuls 30 % des patients ont eu une exacerbation au cours de l'étude. Par ailleurs, les patients pouvaient recevoir d'autres traitements bronchodilatateurs ainsi que des corticoïdes inhalés (45 % des patients inclus). Enfin, l'effectif de l'étude n'a pas été calculé en fonction de ce critère de jugement qui nécessite un grand nombre de patients et une durée d'étude importante du fait de la faible fréquence de cet événement.

8.1.2 Etudes versus Comparateur actif et placebo

Référence	Etudes 1222.13, 1222.14 et analyse combinée 1222.9993 Versus formotérol et placebo
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance à long terme d'une administration unique quotidienne d'olodatérol en solution pour inhalation 5 et 10 µg/jour versus placebo et formotérol 12 µg (2x/jour), chez des patients atteints de BPCO de stade modéré à très sévère.
Date et durée des études	48 semaines
Méthode	Etudes de supériorité randomisées en double aveugle vs placebo et formotérol.
Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Homme ou femme de 40 ans ou plus ▪ BPCO modérée à très sévère (Stade II à IV de la classification GOLD) ▪ VEMS post-dose < 80 % de la valeur prédite normale et VEMS/CVF post dose < 70 %, Fumeurs ou anciens fumeurs (> 10 paquets/année)
Produits étudiés	Administration par inhalation via le dispositif Respimat : <ul style="list-style-type: none"> ▪ olodatérol 5 µg 1x/jour ▪ olodatérol 10 µg x1/jour Administration par inhalation via le dispositif Aerolizer : <ul style="list-style-type: none"> ▪ formotérol 12 µg 2x/jour
Traitements concomitants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arrêt des bêta-2 agonistes de longue durée d'action et remplacement par un anticholinergique de courte durée d'action. ▪ Anticholinergique de longue durée d'action (tiotropium) autorisé si pris depuis au moins 6 semaines. Exclusion des patients ayant pris du tiotropium avant la semaine 12, poursuite de l'étude pour ceux en ayant pris après la semaine 12. ▪ Arrêt des associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action et remplacement par fluticasone ou budésonide seul jusqu'à la fin de l'étude. ▪ Arrêt des associations fixes de bronchodilatateurs de courte durée d'action anticholinergique/bêta-2 agoniste et remplacement par l'ipratropium seul jusqu'à la fin de l'étude. ▪ Salbutamol en traitement de secours autorisé à tout moment de l'étude. ▪ En cas d'exacerbations : salbutamol, augmentation temporaire de doses ou addition de corticoïdes oraux, addition temporaire de théophyllines, antibiotiques.
Critères de jugement principaux	<u>Évalués après 24 semaines de traitement</u> <u>Co-critères principaux :</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aire sous la courbe entre 0 et 3 heures post dose du VEMS (ASC_{0-3h}) 2. Variation du VEMS pré-dose par rapport à la valeur initiale 3. score focal TDI, en analyse combinée
Parmi les critères de jugement secondaires	<u>Évalué après 24 semaines de traitement</u> <u>Critère secondaire principal :</u> Le score du Questionnaire Respiratoire Saint Georges (SGRQ ⁵), en analyse combinée.

⁵ SGRQ (« Saint George's Respiratory Questionnaire ») : questionnaire de qualité de vie en cas de limitation chronique des voies aériennes. Trois catégories sont évaluées : « 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.

Taille de l'échantillon	<p>Le calcul de l'effectif a tenu compte des trois co-critères de jugement principaux. Un effectif de 215 patients par groupe dans chaque étude individuelle a été calculé, avec une puissance d'étude de 90 % et un risque α unilatéral de 2,5 %, pour démontrer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une différence de 120 mL en termes d'ASC_{0-3 h} du VEMS avec un écart-type de 226 mL - une différence de 80 mL en termes de VEMS pré-dose avec un écart-type de 225 mL - une différence de 0,7 unité en termes de score TDI.
Analyse statistique	<p>Analyse sur la population en intention de traiter. Analyse hiérarchisée des co-critères de jugement principaux et des critères de jugement secondaires. Pour chaque critère, la posologie de 10 µg/jour d'olodatérol a été testée avant celle de 5 µg/jour.</p>

Résultats :

➤ Caractéristiques des patients inclus

Sur l'ensemble des deux études, 1 838 patients ont été randomisés dont :

- 459 dans le groupe olodatérol 5 µg/jour,
- 459 dans le groupe olodatérol 10 µg/jour
- 460 dans le groupe formotérol
- 460 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant interrompu l'étude prématurément a été de :

- 15,9 % dans le groupe olodatérol 5 µg/jour
- 18,0 % dans le groupe formotérol
- 23,5 % dans le groupe placebo.

Les principales causes d'arrêt prématuré de l'étude ont été des événements indésirables (7,0 % avec l'olodatérol 5 µg/jour, 7,9 % avec le formotérol et 8,0 % avec le placebo) et le retrait du consentement (respectivement 3,7 %, 5,9 % et 7,9 %).

Les caractéristiques des patients inclus étaient homogènes entre les groupes.

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 63,9 ans, principalement des hommes (79,7 %), dont 68,7 % avaient une BPCO évoluant depuis 1 à 10 ans et 22,6 % depuis plus de 10 ans.

Leur BPCO était modérée (52,9 %), sévère (38,7 %) ou très sévère (8,1 %).

Le VEMS résiduel moyen était de 47 % de la valeur théorique dans le groupe olodatérol 5 µg/jour, de 46 % dans les groupes formotérol et placebo.

Le VEMS post-bronchodilatateur moyen était de 52 % de la valeur théorique dans les groupes olodatérol 5 µg/jour et formotérol et 51 % dans le groupe placebo.

Le rapport VEMS/CVF moyen post salbutamol était de 46,71 %.

Pendant la période de l'étude, 53,1 % des patients ont été traités par corticoïdes inhalés, 25,2 % par anticholinergique de longue durée d'action et 28,5 % par anticholinergique de courte durée d'action. Les dérivés de la théophylline ont été prescrits chez 20,3 % des patients.

➤ Résultats sur les co-critères de jugement principaux

Variation de l'ASC_{0-3h} du VEMS à 24 semaines (voir tableau 1) :

La variation de l'ASC_{0-3h} du VEMS à 24 semaines par rapport à la valeur initiale a été plus importante dans les groupes olodatérol 5 µg/jour et formotérol 12 µg 2 fois/jour que dans le groupe placebo avec des différences de 140 mL et 163 mL respectivement ($p < 0,0001$). Ces différences sont supérieures au seuil de pertinence clinique (100 mL).

Variation du VEMS pré-dose à 24 semaines (voir tableau 2) :

La variation du VEMS pré-dose à 24 semaines par rapport à la valeur initiale a été plus importante dans les groupes olodatérol 5 µg/jour et formotérol que dans le groupe placebo, toutefois, les différences observées, respectivement 65 mL ($p < 0,0001$) et 48 mL ($p = 0,0006$), n'ont pas atteint le seuil de pertinence clinique de 100 mL.

Aucune différence significative n'a été observée entre olodatérol 5 µg/jour et formotérol sur ce critère.

Tableau 1 : Analyse combinée 1222.9993-Variation des moyennes ajustées de l'ASC_{0-3h} du VEMS à 24 semaines de traitement vs placebo et vs formotérol 12 µg (population ITT)

Traitements	N	Variation de l'ASC _{0-3h} vs valeur initiale (EC)	Différence vs Placebo*			Différence vs Formotérol 12 µg**		
			Moyenne (EC) (L)	p	IC _{95%}	Moyenne (EC) (L)	p	IC _{95%}
Placebo	460	-0,011 (0,010)	–	–	–	–	–	–
Olodatérol 5 µg/jour	459	0,129 (0,010)	0,140 (0,014)	<0,0001	(0,112 ; 0,168)	-0,023 (0,014)	0,1014	(-0,051 ; 0,005)
Formotérol 12 µg	460	0,152 (0,010)	0,163 (0,014)	<0,0001	(0,135 ; 0,191)	–	–	–

*analyse principale

**analyse secondaire

Tableau 2 : Analyse combinée 1222.9993 - Variation du VEMS pré-dose après 24 semaines de traitement vs placebo et vs formotérol 12 µg (population ITT)

Traitements	N	Variation du VEMS pré-dose vs valeur initiale (EC)	Différence vs Placebo*			Différence vs Formotérol 12 µg**		
			Moyenne (EC) (L)	Valeur de p	IC _{95%}	Moyenne (EC) (L)	Valeur de p	IC _{95%}
Analyse combinée 1222.9993 (à 24 semaines)								
Placebo	460	-0,056 (0,010)	–	–	–	–	–	–
Olodatérol 5 µg/jour	459	0,009 (0,010)	0,065 (0,014)	<0,0001	(0,037 ; 0,092)	0,017 (0,014)	0,2230	(-0,010 ; 0,044)
Formotérol 12 µg	459	-0,007 (0,010)	0,048 (0,014)	0,0006	(0,021 ; 0,076)	–	–	–

*analyse principale

**analyse secondaire

Score de dyspnée (score focal TDI) à 24 semaines :

Dans aucune des deux études jumelles, il n'a été observé de différence significative sur le score TDI à 24 semaines entre :

- olodatérol 5 µg/jour et placebo
- olodatérol 5 µg/jour et formotérol

➤ **Résultats sur le principal critère de jugement secondaire**

Le score SGRQ a varié entre la semaine 24 et l'inclusion :

- de 44,4 à 38,9 points dans le groupe olodatérol 5 µg/jour,
- de 43,8 à 40,4 points dans le groupe formotérol 12 µg 2 fois/jour
- de 45, 2 à 41,6 points dans le groupe placebo.

Les différences intergroupes sur le score SGRQ à la semaine 24 ont été de :

- -2,846 points entre olodatérol 5 µg/jour et placebo : différence statistiquement significative (p=0,034) mais n'atteignant pas le seuil de pertinence clinique (4 points)
- -1,248 points entre formotérol 12 µg 2 fois/jour et placebo (NS)
- -1,141 points entre olodatérol 5 µg/jour et formotérol 12 µg/jour (NS).

En termes de variation moyenne du score SGRQ à la semaine 24, seule la différence olodatérol 5 µg/jour versus placebo a été significative (-2,846 points, p=0,0034), toutefois, cette différence n'est pas cliniquement pertinente (< 4 points).

L'olodatérol 5 µg/jour a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients ayant une amélioration du score SGRQ ≥ 4 points (50,2 % versus 36,4 %, OR = 1,7932, $p < 0,0001$ mais pas le formotérol 12 µg 2 fois/jour (39,1 % versus 36,4 %, OR = 1,1073, NS).

La différence observée en faveur de l'olodatérol 5 µg/jour versus formotérol 12 µg 2 fois/jour sur ce critère a été significative (OR = 1,6195, $p=0,0004$).

Aucune différence significative n'a été observé à la semaine 48 sur la variation du score SGRQ, quelle que soit la comparaison considérée.

Référence	Etudes 1237.5 et 1237.6 et analyse combinée 1237.9991 Versus tiotropium (analyse secondaire)
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance à long terme (52 semaines de traitement) du traitement par l'association fixe tiotropium + olodatérol (2,5 µg / 5 µg et 5 µg / 5 µg) en comparaison avec les traitements individuels (2,5 µg et 5 µg de tiotropium/ 5 µg d'olodatérol) chez les patients atteints de BPCO modérée à très sévère.
Date et durée des études	52 semaines
Méthode	Etudes jumelles, randomisées, en double aveugle, vs comparateurs actifs
Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients atteints de BPCO modérée à très sévère (Stade II à IV de la classification GOLD) ▪ VEMS/CV < 70% et VEMS post-bronchodilatateur < 80% ▪ Age supérieur ou égal à 40 ans ▪ Fumeurs ou anciens fumeurs (historique de plus de 10 paquets/année)
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Association fixe tiotropium + olodatérol (2,5 µg / 5 µg par jour) ▪ Association fixe tiotropium + olodatérol (5 µg / 5 µg par jour) ▪ Olodatérol (5 µg/jour) : posologie recommandée par l'AMM ▪ Tiotropium (2,5 µg/jour) ▪ Tiotropium (5 µg/jour) : posologie recommandée par l'AMM
Critères de jugement principaux	ASC _{0-3h} du VEMS, VEMS résiduel, et score total SGRQ mesurés à 24 semaines
Taille de l'échantillon	<p>Dans les conditions de risque α unilatéral de 2,5 % et une puissance de 90 % :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ un effectif de 500 patients évaluable par groupe était suffisant pour détecter une différence intergroupe de 46 mL du VEMS pré-dose. ▪ un effectif de 500 patients par groupe était nécessaire pour détecter une différence intergroupe de 46 mL de l'ASC_{0-3h}. ▪ un effectif de 1000 patients par groupe (analyse combinée des études jumelles 1237.5 et 1237.6) était nécessaire pour détecter une différence intergroupe de 1,885 pour le score total SGRQ.
Analyse des résultats	<p>Analyse hiérarchisée des critères de jugement principaux et secondaires basée sur la comparaison de l'association fixe par rapport à une monothérapie par olodatérol ou tiotropium.</p> <p>Par conséquent, la comparaison entre les groupes olodatérol 5 µg/jour et tiotropium 5 µg/jour est une analyse à visée exploratoire.</p>

Résultats :

➤ **Caractéristiques des patients inclus**

Un total de 5 162 patients a été randomisé dont :

- **1 038 dans le groupe olodatérol 5 µg/jour**
- **1 033 dans le groupe tiotropium 5 µg/jour**
- 1 032 dans le groupe tiotropium 2,5 µg/jour
- 1 030 dans le groupe tiotropium/olodatérol 2,5/5 µg/jour
- 1 029 dans le groupe tiotropium/olodatérol 5/5 µg/jour

Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 84,6 %, principalement pour événement indésirable (10,6 % dans le groupe olodatérol 5 µg/jour et 9,3 % dans le groupe tiotropium et retrait de consentement).

Les caractéristiques des patients inclus étaient homogènes entre les groupes.

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 64,8 ans, principalement des hommes (72 %), dont 32,7 % avait une BPCO évoluant depuis plus de 10 ans.

Leur BPCO était modérée (46,6 %), sévère (40,7 %) ou très sévère (12,6 %).

Le VEMS résiduel moyen était de 44 % de la valeur théorique dans les groupes olodatérol 5 µg/jour et tiotropium 5 µg/jour.

Le VEMS post-bronchodilatateur moyen était de 50 % de la valeur théorique dans les groupes olodatérol 5 µg/jour et tiotropium 5 µg/jour.

Le rapport VEMS/CVF post salbutamol moyen était de 45,0 %.

La fréquence moyenne des exacerbations au cours de l'année précédente était de 0,7 dans les groupes olodatérol 5 µg/jour et tiotropium 5 µg/jour.

Pendant la période de l'étude, les traitements concomitants dans les groupes olodatérol 5 µg/jour et tiotropium 5 µg/jour ont été respectivement :

- corticoïdes inhalés : 47,3 % et 45,4 %
- anticholinergique de longue durée (traitement à l'étude) : 1,3 % et 1,5 %
- anticholinergique de courte durée d'action : 5,6 % et 5,4 %
- dérivés de la théophylline : 11,9 % et 13,4 %
- oxygénothérapie : 4,8 % et 4,7 %.

➤ Résultats sur les co-critères de jugement principaux

Variation de l'ASC_{0-3h} du VEMS et variation du VEMS pré-dose à 24 semaines

Une différence significative a été observée en faveur du tiotropium sur la variation de l'ASC_{0-3h} du VEMS par rapport à la valeur initiale et sur la variation du VEMS résiduel à 24 semaines dans une des deux études jumelles. Toutefois, les différences observées, 30 mL pour l'ASC_{0-3h} du VEMS (p=0,0173) et 38 mL pour le VEMS pré-dose (p=0,0029), ne sont pas cliniquement pertinentes (<100 mL).

De même, dans l'analyse combinée des deux études, la différence entre olodatérol 5 µg/jour et tiotropium 5 µg/jour sur ces deux critères apparaît significative mais non cliniquement pertinente : 18 mL pour l'ASC_{0-3h} (p=0,0374) et 26 mL pour le VEMS pré-dose (p=0,0042).

Score de qualité de vie SGRQ à 24 semaines

Après 24 semaines, aucune différence significative n'a été observée entre olodatérol 5 µg/jour et tiotropium 5 µg/jour en termes de score SGRQ.

8.1.3 Données complémentaires

Analyse *post-hoc* dans le sous-groupe des patients ayant une BPCO modérée à très sévère (stades GOLD II et III), sans traitement concomitant, issus des études 1222.11, 1222.12, 1222.13 et 1222.14.

Le protocole de ces études prévoyait d'inclure des patients déjà traités pour leur BPCO en leur permettant de poursuivre un traitement par corticoïdes inhalés, anticholinergiques de courte et longue durée d'action, dérivés de la théophylline et bêta-2 agoniste de courte durée d'action en traitement de secours.

Cette analyse *post-hoc*, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'olodatérol versus placebo dans des conditions plus proches des études cliniques habituelles. Ces résultats ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

Les patients inclus devaient avoir une BPCO stable modérée à très sévère (stades II à IV de la classification GOLD) avec un VEMS post-dose < 80 % de la valeur théorique et un VEMS/CVF post-dose <70 %, et ne devaient pas recevoir de traitements concomitants par anticholinergiques

de courte et longue durée d'action, de bêta-2 agoniste de longue durée d'action et de dérivés de la théophylline.

Un total de 1259 patients a été inclus dans l'analyse combinée en sous-groupe des 4 études pivots de 48 semaines qui ont comporté un bras placebo, dont 363 dans le groupe olodatérol 5 µg/jour et 357 dans le groupe placebo. Les caractéristiques des patients étaient homogènes dans les sous-groupes. Le VEMS moyen des patients inclus était de 52 % dans les deux groupes. Les stades modérés de BPCO représentaient 56 % et 58 % des cas respectivement dans les groupes olodatérol et placebo, les stades sévères 28,9 % et 33,6 % des cas et les stades très sévères 12,9 % et 9,4 % des cas.

La variation de l'ASC_{0-3h} du VEMS à 48 semaines a été plus importante dans le groupe olodatérol 5 µg/jour que dans le groupe placebo avec une différence de +186 mL (IC_{95%} = [0,160 ; 0,211] ; p=0,0001). Cette différence, bien qu'également significative, était moindre dans la population totale avec et sans traitement concomitant : +161 mL (IC_{95%} = [0,146 ; 0,177] ; p=0,0001).

Des résultats similaires ont été observés pour la variation du VEMS pré-dose : différence significative en faveur de l'olodatérol 5 µg/jour de +101 mL (IC_{95%} = [0,076 ; 0,126] ; p=0,0001) dans l'analyse en sous-groupe et de +71 mL (IC_{95%} = [0,056 ; 0,086] ; p=0,0001) dans la population totale de l'étude.

Les différences observées dans les sous-groupes de patients atteints de BPCO modérée à sévère sans traitement concomitant ont été cliniquement pertinentes (>100 mL).

Comparaison indirecte versus indacatérol

En raison de l'absence de données cliniques versus indacatérol⁶, une comparaison mixte ou « mixed treatment comparison » a été réalisée.

Cette analyse a permis de conclure à l'absence de différence en termes de variation du VEMS pré-dose à 12 semaines entre l'olodatérol 5 µg/jour et indacatérol 150 µg/jour chez les patients prenant un traitement concomitant par bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action ($\Delta = 0,000$, IC_{95%} = [-0,043 ; 0,042]) ou n'en prenant pas ($\Delta = 0,020$, IC_{95%} = [-0,036 ; 0,077]). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où il a été mis en évidence une hétérogénéité entre les études du fait de l'inclusion de patients plus sévères dans les études avec l'olodatérol (stades GOLD II à IV) par rapport aux études avec l'indacatérol (stades II et III).

Etudes de tolérance à l'exercice de 6 semaines versus placebo (1222.37 et 1222.38)

Ces deux études de protocoles identiques réalisées en « cross-over » (2 périodes de 6 semaines), randomisées en double aveugle, avaient pour objectif principal de comparer l'olodatérol 5 µg/jour au placebo sur la tolérance à l'exercice après 6 semaines de traitement chez des patients ayant une BPCO modérée à très sévère (n = 151 dans l'étude 1222.37 et n = 157 dans l'étude 1222.38). Le critère principal de jugement était le temps d'endurance à charge constante sur cycloergonètre à 75 % de Pmax (analyse sur la population en ITT).

Après 6 semaines de traitement, le temps d'endurance au test d'effort a été plus important avec l'olodatérol, toutefois, les différences observées sont minimes :

- étude 1222.37 : 7 min 2 s avec l'olodaterol 5 µg/jour versus 6 min 10 s avec le placebo (soit une augmentation de 14 %, p=0,0002). A l'inclusion, le temps d'endurance au test d'effort était de de 6 min 54 s.
- étude 1222.38 : 6 min 36 s avec l'olodatérol 5 µg/jour versus 5 min 54 s avec le placebo (soit une augmentation de 11,8 %, p=0,0018). A l'inclusion, le temps d'endurance au test d'effort était de de 6 min 14 s.

⁶ Les développements de l'indacatérol et de l'olodatérol ont été concomitants (AMM en 2008 pour Indacatérol et Phase II d'olodatérol se déroulant entre 2008 et 2011)

De même, après 6 semaines, l'olodatérol 5 µg/jour a été supérieur au placebo en termes de capacité inspiratoire au temps standard (iso temps) après 6 semaines : variation de +182 mL ($p < 0,0001$) et +84 mL ($p=0,0155$) respectivement dans les études 1222.37 et 1222.38.

En termes de dyspnée mesurée sur l'échelle de Borg⁷ après 6 semaines de traitement :

- Dans l'étude 1222.37, l'olodatérol 5 µg/jour a été supérieur au placebo avant l'exercice ($-0,103 \pm 0,051$, $p=0,0447$) et à l'iso temps ($-0,766 \pm 0,223$, $p<0,0001$), toutefois, ces différences ne sont pas cliniquement pertinentes (<1 point). Aucune différence significative entre olodatérol 5 µg/jour et placebo n'a été observée après l'exercice.
- Dans l'étude 1222.38, aucune différence significative n'a été observée entre olodatérol 5 µg/jour et placebo quel que soit le temps de mesure.

Ces données obtenues après une courte durée de traitement (6 semaines) ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire. Des données à plus long terme sont nécessaires pour juger de l'intérêt de l'olodatérol sur la tolérance à l'exercice dans la BPCO.

Etudes de 6 semaines versus tiotropium (1222.39 et 1222.40)

Ces deux études de protocoles identiques réalisées en « cross-over » (2 périodes de 6 semaines), randomisées en double aveugle, avaient pour objectif principal de comparer l'olodatérol 5 µg/jour au placebo en termes d'aire sous la courbe du VEMS entre 0 et 12 h (ASC_{0-12h} du VEMS) et entre 12 et 24 h (ASC_{12-24h} du VEMS) chez des patients ayant une BPCO modérée à très sévère ($n = 230$ pour l'analyse combinée des deux études). La comparaison au tiotropium 18 µg/jour était un objectif secondaire.

Les résultats étant cohérents entre les deux études individuelles, seule l'analyse combinée sera présentée ci-après.

Après 6 semaines de traitement, l'olodatérol 5 µg/jour et le tiotropium 18 µg/jour ont amélioré de manière statistiquement significative ($p<0,0001$) l' ASC_{0-12h} et l' ASC_{12-24h} du VEMS par rapport au placebo :

ASC_{0-12h} du VEMS :

- La variation par rapport à l'inclusion a été de +0,162 L pour l'olodatérol 5 µg/jour et de -0,031 L pour le placebo, soit une différence de +193 mL ($IC_{95\%} = [0,167 ; 0,219]$), en faveur de l'olodatérol 5 µg.
- La variation par rapport à la valeur initiale a été de +0,169 L pour le tiotropium 18 µg/jour et de -0,031 L pour le placebo, soit une différence de +200 mL ($IC_{95\%} = [0,174 ; 0,226]$) en faveur du tiotropium 18 µg.

ASC_{12-24h} du VEMS :

- La variation par rapport à l'inclusion a été de +0,066 L pour l'olodatérol 5 µg/jour et de -0,077 L pour le placebo, soit une différence de +143 mL ($IC_{95\%} = [0,116 ; 0,170]$) en faveur de l'olodatérol 5 µg/jour.
- La variation par rapport à la valeur initiale a été de +0,068 L pour le tiotropium 18 µg/jour et de -0,077 L pour le placebo soit une différence de +145 mL ($IC_{95\%} = [0,118 ; 0,172]$), en faveur du tiotropium 18 µg/jour.

Après 6 semaines de traitement, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les groupes olodatérol 5 µg/jour et tiotropium 18 µg/jour pour l' ASC_{0-12h} et l' ASC_{12-24h} du VEMS.

⁷ Echelle de dyspnée de Borg ; évaluation de la dyspnée au cours d'un effort standardisé sur une échelle psychométrique non linéaire de 0 à 10 :

0 = pas de dyspnée	3 = modérée	7 = très sévère
0,5 = à peine perception	4 = assez sévère	8 = extrêmement sévère
1 = très légère	5 = sévère	9 = presque maximale
2 = Légère	6 = très sévère	10 = maximale

Une variation ≥ 1 point est considérée comme cliniquement pertinente.

Ces données ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire du fait de la courte durée de traitement (6 semaines) et d'un objectif principal de l'étude qui ne portait pas sur la comparaison au tiotropium. Ces données ne permettent pas de démontrer la non-infériorité de l'olodatérol par rapport au tiotropium.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etudes versus placebo 1222.11 et 122 .12 combinées (1222.9992)

Dans ces études d'une durée de 48 semaines, les pourcentages de patients ayant eu au moins un événement indésirable ont été de 70,3 % et 72,9 % dans les groupes olodatérol 5 µg et 10 µg/jour et 70,8 % dans le groupe placebo.

Les événements indésirables imputables au traitement ont été peu fréquents comparativement à l'ensemble des événements indésirables observés : 8,2 % et 6,1 % dans les groupes olodatérol 5 µg et 10 µg/jour et 8,7 % dans le groupe placebo.

Il s'agissait principalement :

- d'affections du système respiratoire : 2,4 % et 1,9 % dans les groupes olodatérol 5 µg et 10 µg/jour et 4 % dans le groupe placebo (dyspnée et toux plus représentées dans le groupe placebo),
- d'affections cardiaques : 2,2 % et 2,1 % dans les groupes olodatérol 5 µg et 10 µg/jour (tachycardies et extrasystoles plus représentées dans les groupes olodatérol) et 0,5 % dans le groupe placebo.

Les pourcentages de patients ayant des événements indésirables graves ont été de 15,5 % dans le groupe placebo, 17 % et 18,9 % dans les groupes olodatérol 5 µg et 10 µg/jour.

Il s'agissait principalement (sans précision d'imputabilité au traitement) :

- d'affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : 5 % et 7,8 % dans les groupes olodatérol 5 µg et 10 µg/jour et 7,3 % dans le groupe placebo,
- d'infections et infestations : 3,6 % et 3,3 % dans les groupes olodatérol 5 µg et 10 µg/jour et 2,8 % dans le groupe placebo,
- d'affections cardiaques : 2,4 % et 1,9 % dans les groupes olodatérol 5 µg et 10 µg/jour et 1,9 % dans le groupe placebo,
- de néoplasies bénignes ou malignes ou non spécifiées (22 patients, 1,7 % du total de l'effectif traité).

Aucun des 10 décès rapportés (2 dans le groupe placebo, 3 dans le groupe olodatérol 5 µg/jour et 5 dans le groupe olodatérol 10 µg/jour) n'a été imputé au traitement.

Les bronchospasmes paradoxaux survenant 30 minutes après l'administration du traitement ont fait l'objet d'un suivi spécifique :

- chute du VEMS résiduel de plus de 15 % : 2,6 % et 3,8 % dans les groupes olodatérol 5 µg et 10 µg/jour et 11,8 % dans le groupe placebo
- consommation de traitements de secours : 0,2 % et 0,9 % dans les groupes olodatérol 5 µg et 10 µg/jour et 2,1 % dans le groupe placebo.

Etudes versus formotérol et placebo 1222.13 et 1222.14 combinées (1222.9993)

Dans ces études d'une durée de 48 semaines, les pourcentages de patients ayant eu au moins un événement indésirable ont été de 32,4 % dans le groupe olodatérol 5 µg/jour, 34,2 % dans le groupe olodatérol 10 µg/jour, 26,3 % dans le groupe formotérol et 31,6 % dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement d'infections et infestations et d'affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.

Les événements indésirables imputables au traitement ont été peu fréquents comparativement à l'ensemble des événements indésirables observés : 2,7 % dans les groupes olodatérol 10 µg/jour et formotérol et 3,7 % dans les groupes olodatérol 5 µg/jour et placebo.

Deux événements indésirables graves ont conduit au décès du patient mais n'ont pas été imputés au traitement.

Etudes versus tiotropium 1237-5 et 1237-6 combinées (1237-9991)

Dans ces études d'une durée de 52 semaines, les pourcentages de patients ayant eu au moins un événement indésirable ont été de 76,6 % dans le groupe olodatérol 5 µg/jour et 73,3 % dans le groupe tiotropium 5 µg/jour.

Les événements indésirables imputables au traitement ont été peu fréquents comparativement à l'ensemble des événements indésirables observés : 6,6 % dans le groupe olodatérol 5 µg/jour et 6,1 % dans le groupe tiotropium 5 µg/jour.

Il s'agissait principalement :

- d'affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : 2,1 % dans le groupe olodatérol 5 µg/jour et 2 % dans le groupe tiotropium 5 µg/jour.
- de troubles gastro-intestinaux : 1,5 % dans chacun des groupes olodatérol 5 µg/jour et tiotropium 5 µg/jour.

Il a été rapporté 75 décès (sans précision de l'imputabilité au traitement) sur 5162 patients (1,5 %), au cours de l'étude dont 14 dans le groupe olodatérol 5 µg/jour et 17 dans le groupe tiotropium 5 µg/jour.

8.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables rapportés avec l'olodatérol sont peu fréquents principalement rhinopharyngite, sensations vertigineuses et éruption cutanée ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Des précisions sont apportées sur le risque d'effets indésirables systémiques propres à la classe des bêta-2 agonistes de longue durée d'action qui doit être pris en compte tels que tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, angine de poitrine hypertension ou hypotension, tremblement, céphalée, nervosité, insomnie, sensations vertigineuses, sécheresse buccale, nausées, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.

08.3 Résumé & discussion

La démonstration de l'efficacité de l'olodatérol 5 µg/jour repose principalement sur quatre études, de protocoles identiques deux à deux, randomisées en double aveugle versus placebo ou versus placebo et versus formotérol 12 µg 2 fois/jour, d'une durée de 48 semaines, chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère. Dans ces études, les patients pouvaient prendre des traitements concomitants (anticholinergiques de courte et longue durée d'action, corticoïdes inhalés, salbutamol). En cas d'exacerbation, ils pouvaient être traités par salbutamol, corticoïdes oraux, dérivés de la théophylline et antibiotiques.

Dans les deux études versus placebo (olodatérol 5 µg/jour, n= 417 ; placebo : n=425), l'olodatérol 5 µg/jour a été supérieur au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux mesurés à 12 semaines, ASC_{0-3h} du VEMS et variation du VEMS pré-dose par rapport à l'inclusion avec une différence versus placebo de 161 mL et 69 mL respectivement (analyse combinée des deux études, $p < 0,0001$), cette dernière valeur n'atteignant pas le seuil de pertinence clinique de 100 mL. Un résultat similaire a été obtenu pour la variation du VEMS pré-dose mesuré à 48 semaines (différence de 80 mL, $p < 0,0001$).

A 48 semaines de traitement, la réduction du nombre de bouffées quotidien de traitement de secours (moyenne hebdomadaire) a été plus importante dans le groupe olodatérol 5 µg/jour que

dans le groupe placebo : 2,619 dans le groupe olodatérol 5 µg/jour versus 3,576 dans le groupe placebo, soit une différence de -0,956 bouffées ($p < 0,0001$).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'olodatérol 5 µg/jour et le placebo ni sur la fréquence annuelle des exacerbations, ni sur la fréquence annuelle des hospitalisations.

Dans les deux études versus formotérol 12 µg 2 fois/jour et placebo (olodatérol 5 µg/jour : $n=459$; formotérol 12 µg 2 fois/jour : $n=460$; placebo : $n=460$), de façon similaire aux deux études précédentes, l'olodatérol 5 µg/jour a été supérieur au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux mesurés à 24 semaines, ASC_{0-3h} du VEMS et variation du VEMS pré-dose par rapport à l'inclusion avec des différences versus placebo de 140 mL et 65 mL respectivement (analyse combinée des deux études, $p < 0,0001$). Seule la différence observée sur le $VEMS_{0-3h}$ est cliniquement pertinente (≥ 100 mL). De même, le formotérol 12 µg 2 fois/jour a été supérieur au placebo sur l' ASC_{0-3h} (différence de +163 mL; $p < 0,001$) et sur la variation du VEMS pré-dose (différence de +48 mL, $p=0,0006$, non cliniquement pertinente).

Aucune différence n'a été mise en évidence entre olodatérol 5 µg/jour et formotérol 12 µg 2 fois/jour sur ces deux co-critères de jugement principaux.

Par ailleurs, aucune différence n'a été observée en termes de réduction de la dyspnée (score TDI à 24 semaines), que ce soit entre olodatérol 5 µg/jour et placebo, entre formotérol 12 µg 2 fois/jour et placebo ou entre olodatérol 5 µg/jour et formotérol 12 µg 2 fois/jour.

En termes de variation moyenne du score SGRQ à la semaine 24, seule la différence olodatérol 5 µg/jour versus placebo a été significative (-2,846 points, $p=0,0034$), toutefois, elle n'était pas cliniquement pertinente (< 4 points). L'olodatérol 5 µg/jour a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients ayant une amélioration du score SGRQ ≥ 4 points (50,2 % versus 36,4 %, $OR = 1,7932$, $p < 0,0001$) et au formotérol 12 µg 2 fois/jour (50,2 % versus 39,1 %, $OR = 1,6195$, $p=0,0004$). Aucune différence significative n'a été retrouvée en termes de variation du score SGRQ à 48 semaines, quelle que soit la comparaison considérée.

Ces quatre études ont montré une efficacité de l'olodatérol 5 µg/jour par rapport au placebo sur l' ASC_{0-3h} du VEMS mais pas sur le VEMS pré-dose qui étaient les co-critères de jugement principaux. L'olodatérol 5 µg/jour a aussi démontré son efficacité par rapport au placebo en termes de diminution de la consommation de traitement de secours. Il n'y a, en revanche, aucune démonstration de la supériorité de l'olodatérol 5 µg/jour par rapport au placebo en termes de réduction des exacerbations de la BPCO (les études n'ont pas été dimensionnées pour évaluer ce critère), de réduction de la dyspnée (différence non significative vers placebo) ou d'amélioration de la qualité de vie (différence non cliniquement pertinente) qui sont des critères pertinents du point de vue clinique.

La prise de traitements concomitants bronchodilatateurs au cours des études pouvant expliquer la faible quantité d'effet observée, une analyse *post-hoc* versus placebo a été réalisée sur une sous-population de patients (issues des quatre études) ne prenant pas de traitements concomitants par anticholinergiques de courte et longue durée d'action, comme dans les populations habituellement incluses dans les études évaluant les traitements symptomatiques continus de la BPCO. Cette analyse a mis en évidence une quantité d'effet plus importante atteignant le seuil de pertinence clinique de 100 mL avec une différence versus placebo de 161 mL sur l' ASC_{0-3h} du VEMS et de 101 mL sur la variation du VEMS pré-dose.

Les données fournies versus comparateur actif ne permettent pas de situer la place de l'olodatérol 5 µg/jour par rapport à ses comparateurs. En effet, aucune différence significative n'a été observée versus formotérol 12 µg 2 fois/jour sur les critères étudiés (ASC_{0-3h} du VEMS, variation du VEMS pré-dose et dyspnée) et la non-infériorité de l'olodatérol 5 µg/jour par rapport au formotérol 12 µg/jour n'a pas été évaluée. Seules des données à visée exploratoire ont été fournies versus tiotropium (deux études de 6 semaines et analyse exploratoire de deux études de 52 semaines) et indacatérol (comparaison indirecte dont les résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de l'inclusion de populations non comparables en termes de sévérité dans les études de l'olodatérol et de l'indacatérol), ne permettant pas de démontrer la non-infériorité de l'olodatérol par rapport à ses comparateurs dans des populations de patients comparables.

Dans les études cliniques, l'olodatérol a été bien toléré, les effets indésirables rapportés avec l'olodatérol ayant été peu fréquents et non graves, principalement rhinopharyngite, sensations vertigineuses et éruption cutanée ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$). Toutefois, un risque d'effets systémiques, en particulier cardio-vasculaires, propres à la classe des bêta-2 agonistes de longue durée d'action doit être pris en considération.

08.4 Programme d'études

Une association fixe olodatérol + tiotropium est en cours de développement.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

STRIVERDI RESPIMAT, dont le principe actif est l'olodatérol, bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action, est un traitement symptomatique continu de la BPCO chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente, c'est-à-dire lorsque les symptômes persistent malgré l'utilisation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.

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

Aucune donnée ne permet de situer l'olodatérol par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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 à base d'olodatérol, un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action, 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.

► Dans les études ayant inclus des patients atteints de BPCO modérée à très sévère, autorisés à prendre des traitements concomitants au cours de l'étude (anticholinergiques de courte et longue durée d'action, corticoïdes inhalés, salbutamol), l'olodatérol a été supérieur au placebo de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente sur ASC_{0-3h} du VEMS mais pas sur la variation du VEMS pré-dose. La supériorité de l'olodatérol, cliniquement pertinente, par rapport au placebo sur le VEMS pré-dose a été mise en évidence dans une analyse *post-hoc* en sous-groupe chez les patients sans traitement concomitant. L'olodatérol a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de réduction du nombre quotidien de bouffées de traitement de secours (-0,956/jour) mais pas en termes de réduction des exacerbations toutes sévérités confondues et des exacerbations sévères nécessitant une hospitalisation, de dyspnée et de qualité de vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Cette spécialité, est un traitement symptomatique continu de la BPCO chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente, c'est-à-dire lorsque les symptômes persistent malgré l'utilisation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action. Le traitement par cette spécialité ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice.

Aucune donnée pertinente ne permet de situer l'olodatérol par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids 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 GTNDO⁸, loi de santé publique⁹). 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'impact de STRIVERDI RESPIMAT sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg/dose est modéré dans l'indication de l'AMM.

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 l'indication « Traitement symptomatique continu de la BPCO » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg/dose (2 bouffées par jour en une seule prise) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres traitements bronchodilatateurs de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu des patients atteints de BPCO.

010.3 Population cible

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 préventif¹⁰, ce qui, rapporté à la population française âgée de plus de 40 ans (données INED 2014) représente 2 470 000 patients atteints de BPCO.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

⁸ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

⁹ 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]

¹⁰ 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.