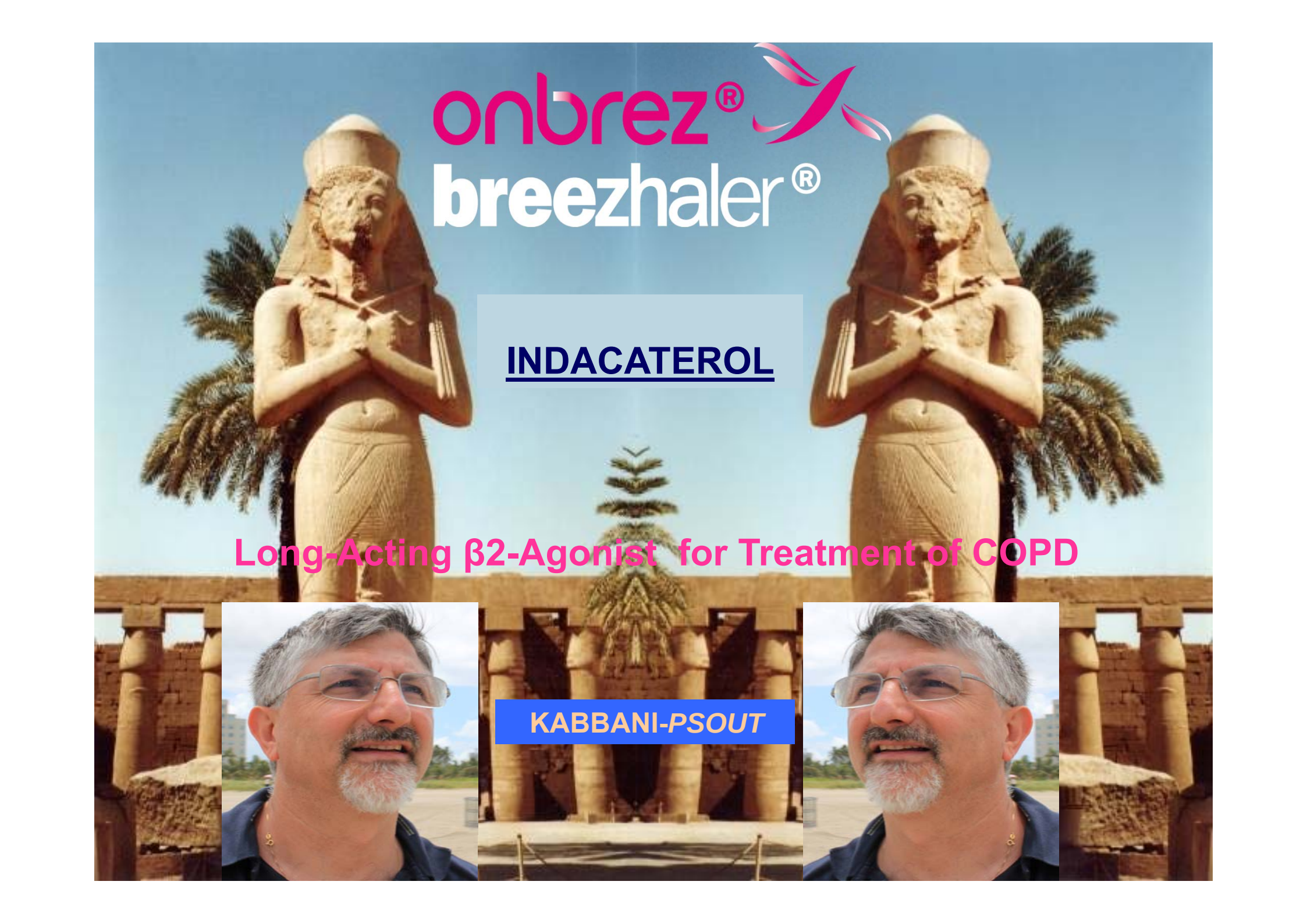




onbrez[®]
breezhaler[®]

INDACATEROL

Long-Acting β 2-Agonist for Treatment of COPD



KABBANI-PSOUT

Quoi de neuf dans la BPCO ?

- **Epidemiologie, en France**

- 3,5 millions de personnes sont atteintes de BPCO²
(7.5% de la pop¹)

- En 2006¹:

- 69 à 112 000 hospitalisations pour exacerbation (BC / BPCO)

- 200 000 adultes (>25 ans) reconnus en ALD (IRC grave ou BPCO sévère)

- 2/3 des malades ne sont pas diagnostiqués ou le sont au stade du handicap respiratoire²

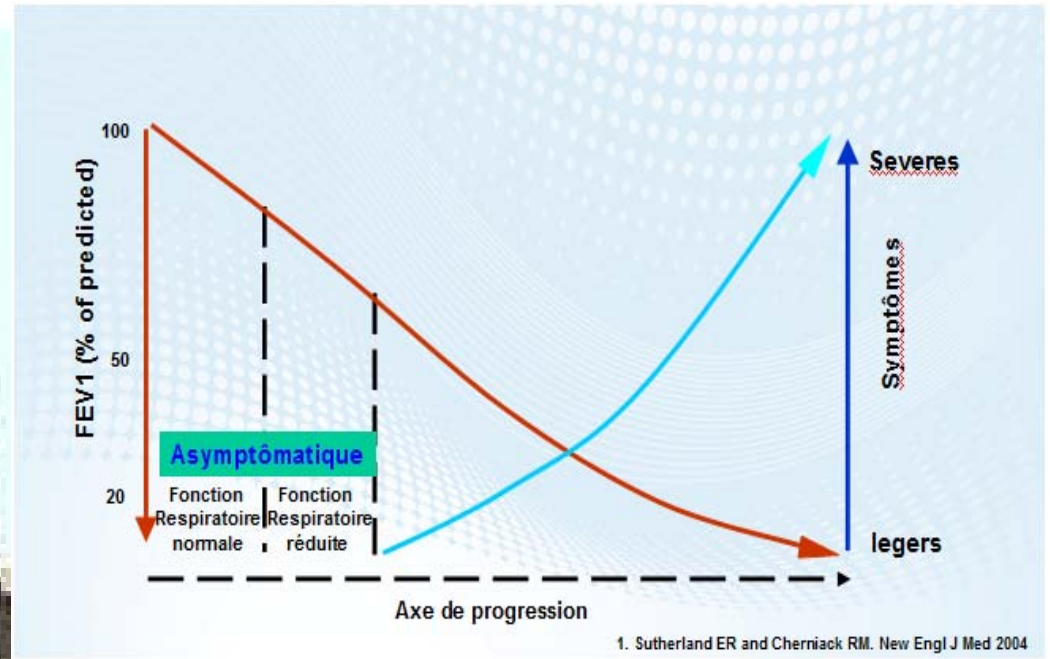
- **Mortalité conséquence de BPCO**

- Monde²: devrait doubler en 2020 par rapport à 1990 et devenir la 3ème cause de mortalité

- France¹: Notifié dans 16 500 décès (cause initiale dans la 1/2 des cas)

1. Fuhrman C. Rev Mal resp 2010; 27: 160-168

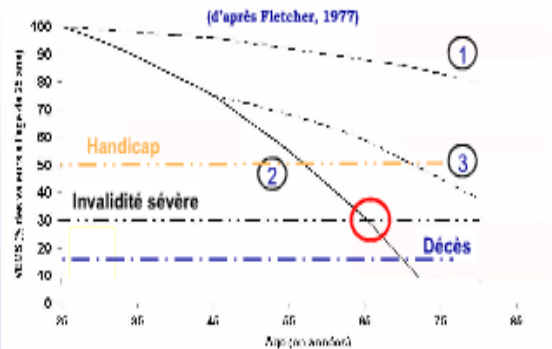
2. Programme d'actions en faveur de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) 2005 – 2010 - Ministère de la santé et des solidarités



La fonction respiratoire s'altère progressivement

La vitesse du déclin est un facteur pronostique

Histoire naturelle de l'obstruction chronique des voies aériennes

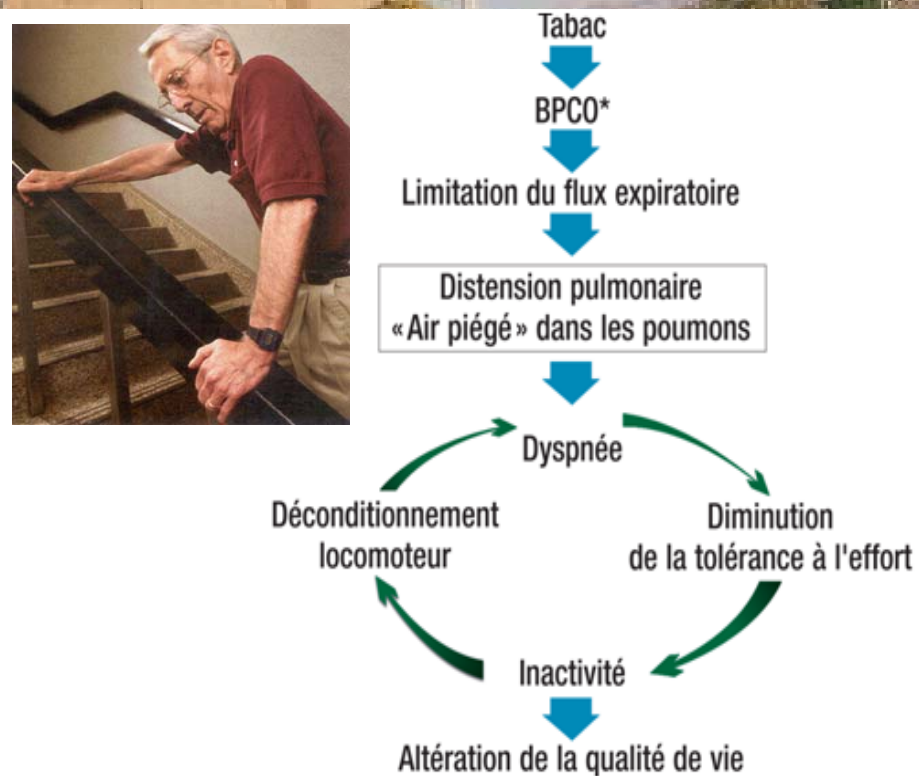


2. Sujets non fumeurs et fumeurs dits « peu sensibles au tabac » en terme de fonction respiratoire.
3. Sujets fumeurs sensibles aux effets de la fumée de cigarette.
4. Sujets ayant arrêté leur tabagisme.



Enchaînement des déficiences, des incapacités et du handicap du patient atteint de BPCO.

Adapté du schéma de Aguilaniu B *et al.* 2009⁽¹⁾



* Bronchopneumopathie Chronique Obstructive.

1) Ferro TJ *et al.* Exercise and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. Effects of treatment. Clin Pulm Med 2005 ; 12 : S13-S15.

- **Répercussion sur l'activité professionnelle**

plus marquée chez les femmes (20%) que chez les hommes (16%)

- ↘ du potentiel de travail
- ↗ absentéisme

- **Impact sur la vie quotidienne au niveau**

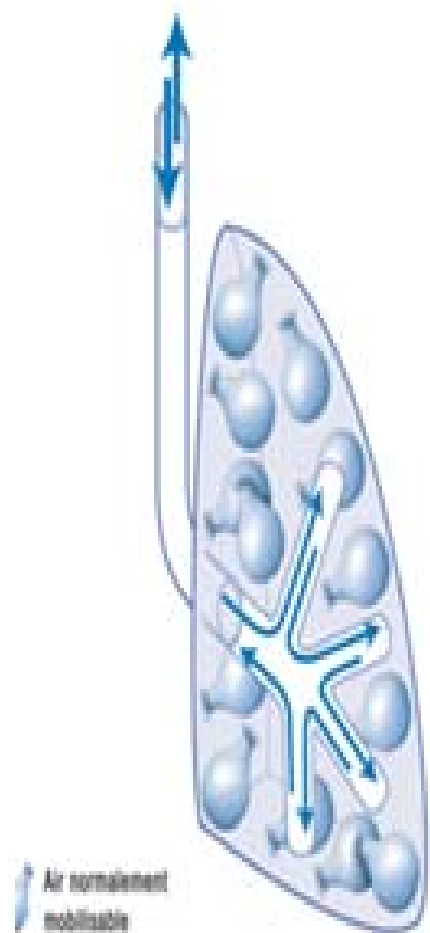
- Des sports et des jeux (49%)
- Des activités physiques journalières (37%)
- De la vie sociale (20%)

- **Retentissement psychosocial**

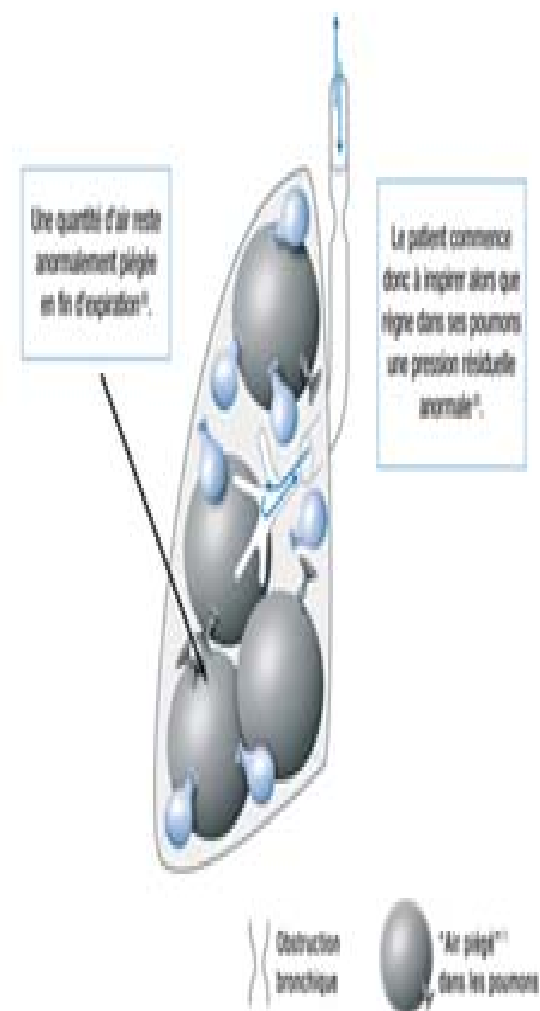
Étude réalisée par questionnaires par téléphone. Les patients inclus dans l'enquête étaient âgés de 45 ans et plus avec une consommation tabagique cumulée de 10 paquets-année et plus ayant eu un diagnostic de BPCO, d'emphysème ou de bronchite chronique ou chez lesquels les symptômes répondaient à la définition de bronchite chronique.



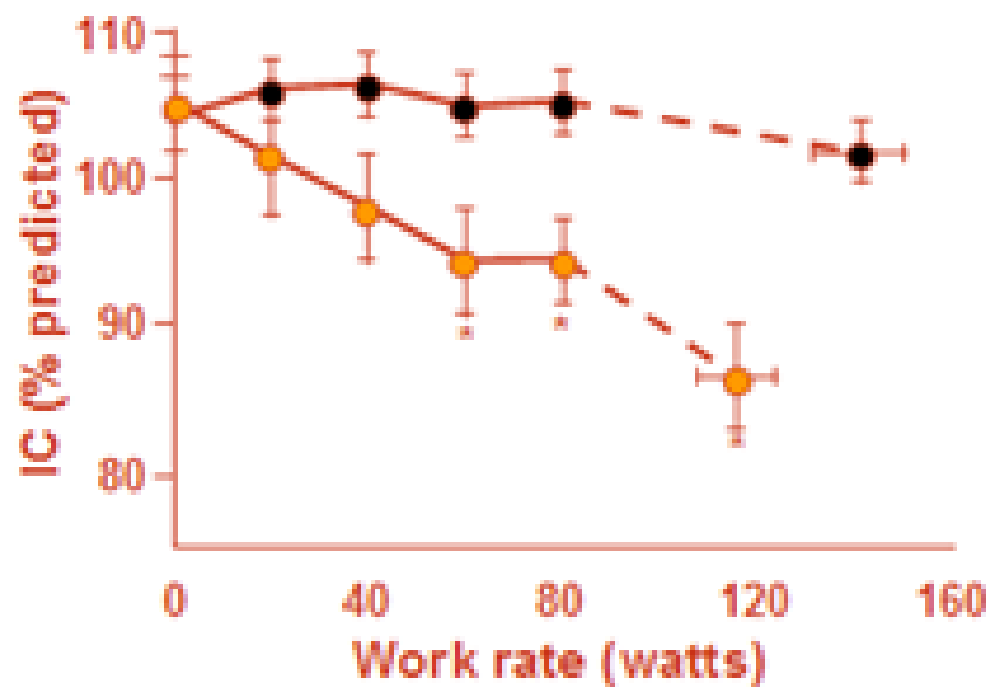
Poumon d'un individu sain



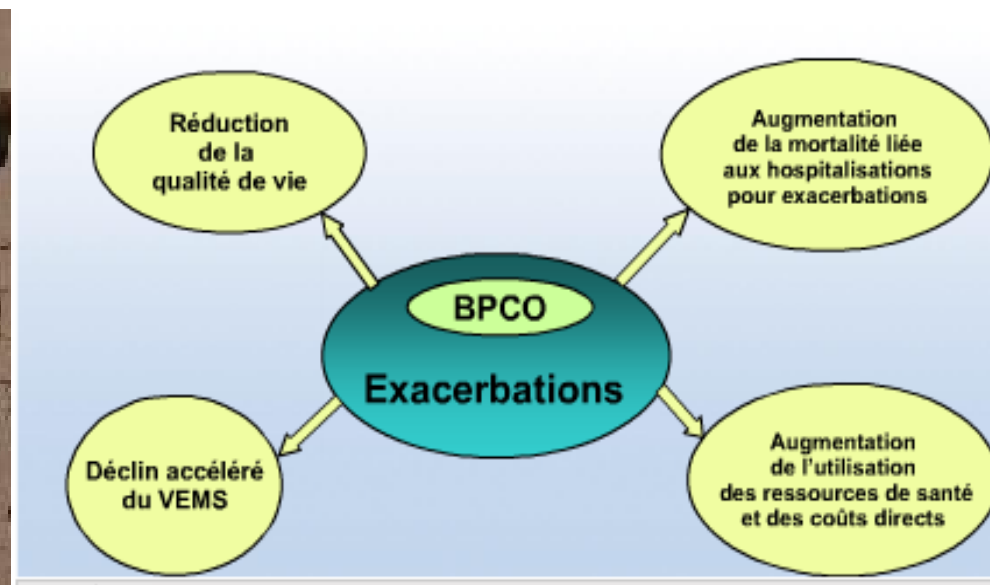
Poumon d'un patient BPCO*



la distention limite la capacité respiratoire à l'effort



Ofir et al. *Am J Respir Crit Care Med*
2008;177:622-629



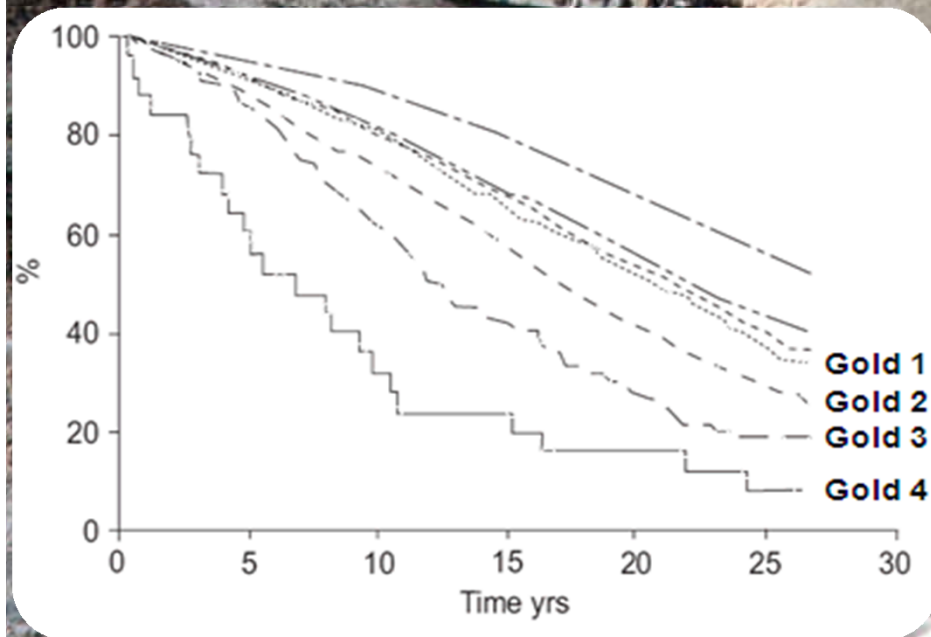
Les morbidités suivantes vous semblent-elles associées à la BPCO ? :

- anémie,
- ostéoporose,
- dépression,
- dysfonctionnement musculaire,
- dénutrition,
- risque cardiovasculaire.

Mortalité selon le stade GOLD dans la CCHS

Etude prospective épidémiologique : 14 223 sujets

Débutée en 1976-1978 - Mortalité au 31/12/2000 (sur certificats de décès)



Décès: 51% des sujets

Taux de décès en fonction des stades de GOLD

Décès de cause respiratoire

stade 1: 7.7%

stade 2: 12.9%

stade 3: 28.2%

stade 4: 26.0%

SQUARED CORRELATION COEFFICIENTS (r^2) BETWEEN HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (HRQL), DYSPNEA, AND PULMONARY PHYSIOLOGIC PARAMETERS FROM PUBLISHED CROSS-SECTIONAL STUDIES COMPARING HRQL WITH OTHER VARIABLES IN PATIENTS WITH COPD*

	Squared Correlation Coefficients for Correlation between HRQL, Dyspnea, and Physiologic Parameters [†]				
	HRQL	Dyspnea	FEV ₁	FVC	Exercise Tolerance
Dyspnea	0.44 (0.36–0.51)	—	—	—	—
FEV ₁	0.26 (0.04–0.30)	0.17 (0.02–0.19)	—	—	—
FVC	0.16 (0.14–0.18)	0.22 (0.13–0.31)	—	—	—
Exercise tolerance	0.27 (0.07–0.41)	0.34 (0.14–0.36)	0.12 (0.05–0.19)	0.21 (0.12–0.27)	—
PaO ₂	0.01 (N/A) [‡]	0.02 (N/A)	—	—	0.0 (N/A) [‡]

* See References 1, 2, 24, 33–37, 54, and 55.

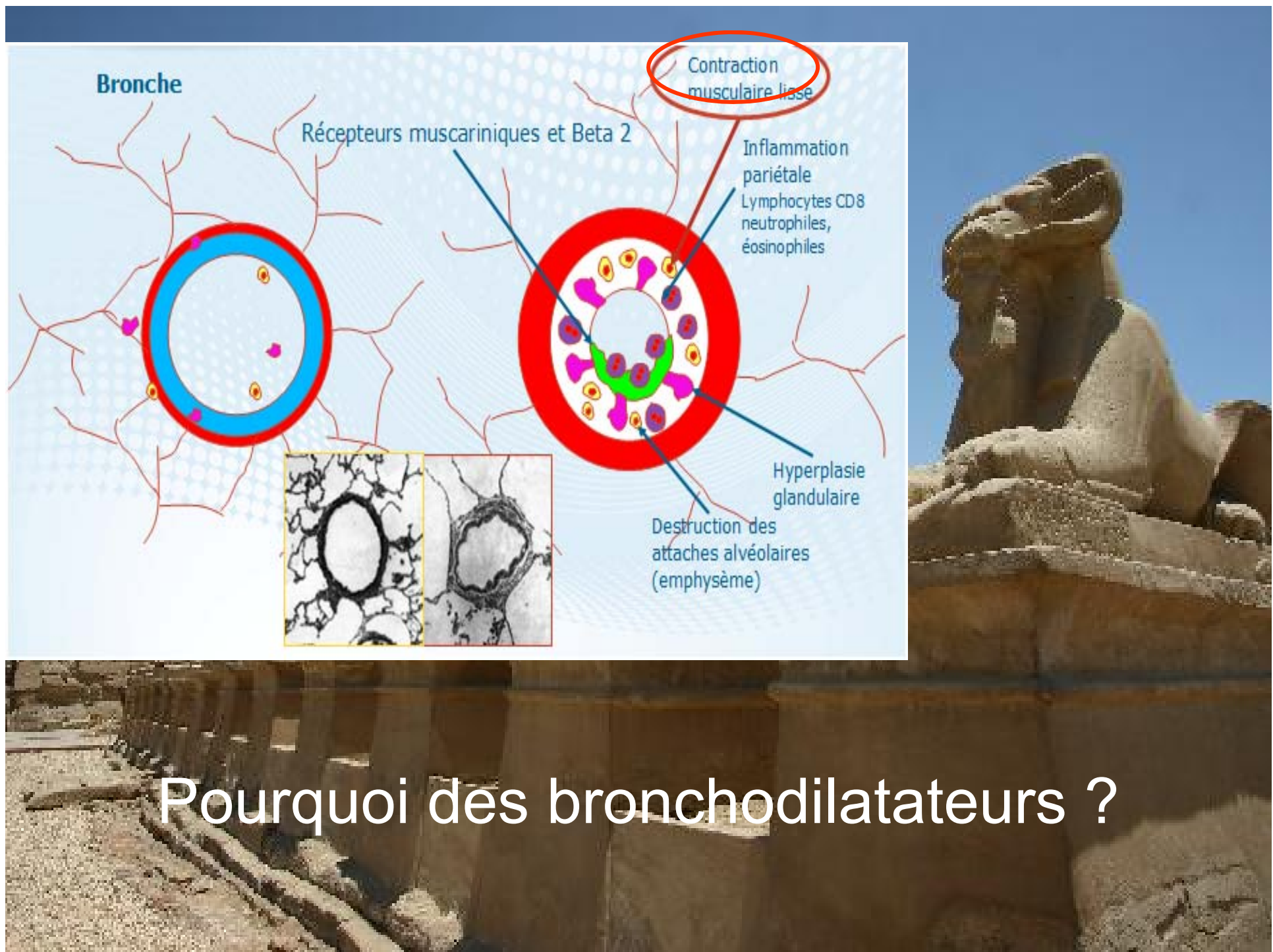
[†] Expressed as median r^2 with ranges shown in parentheses.

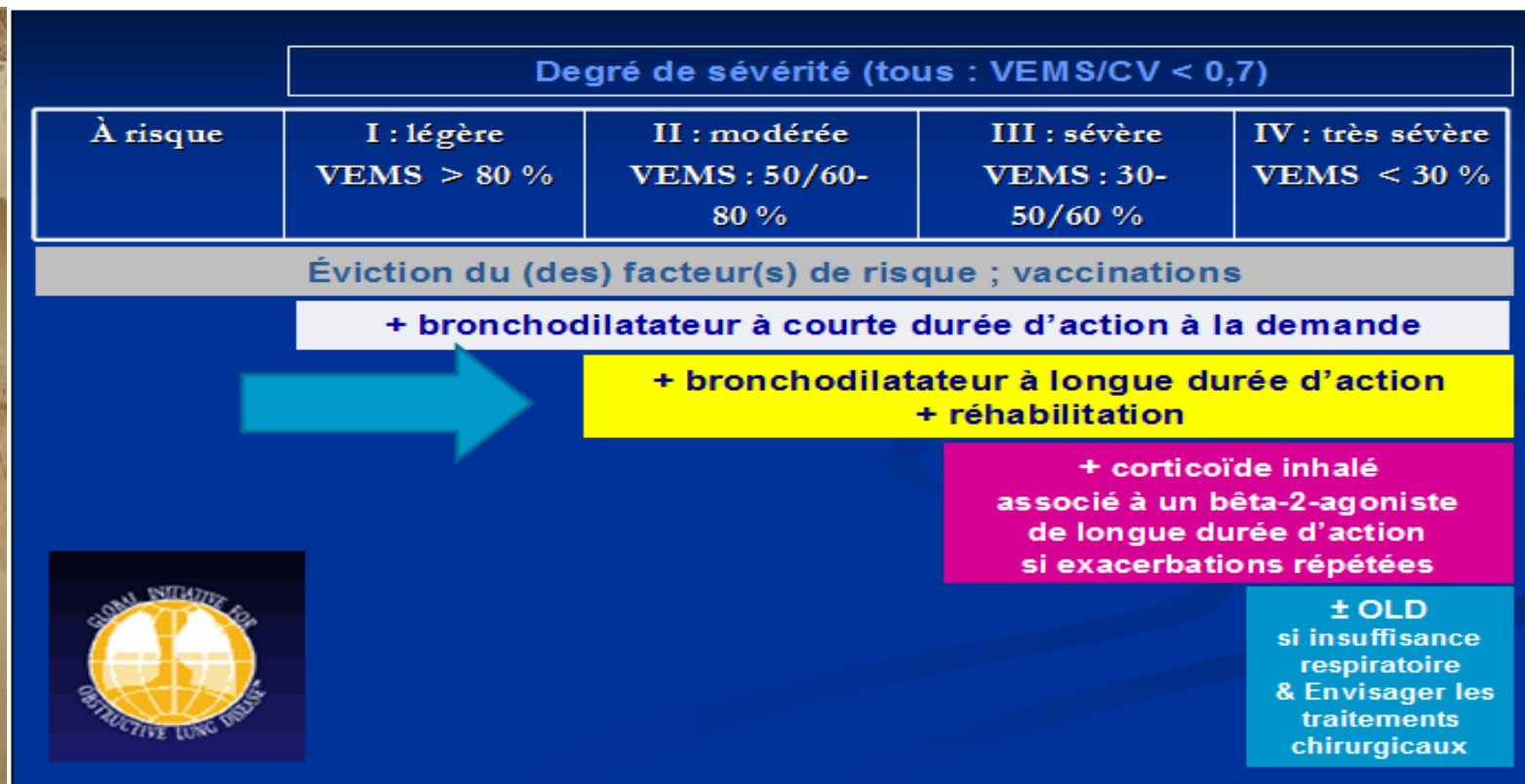
[‡] N/A = not available.

Indicateurs clés à considérer pour le diagnostic de BPCO: réaliser une spirométrie si l'un de ces signes est présent chez un patient de > 40 ans

- Dyspnée
- Toux chronique
- Expectoration chronique
- Exposition à des facteurs de risque







Prise en charge thérapeutique de la BPCO

Bronchodilatateur de nouvelle génération en 1 seule prise par jour pour le traitement de la BPCO

Indacatérol



AMM européenne du 30 novembre 2009

Une nouvelle entité moléculaire

- Rapidité d'action¹
- Longue durée d'action 24 h¹

1. Tashkin DP. COPD 2010; 11(12): 2077-2085

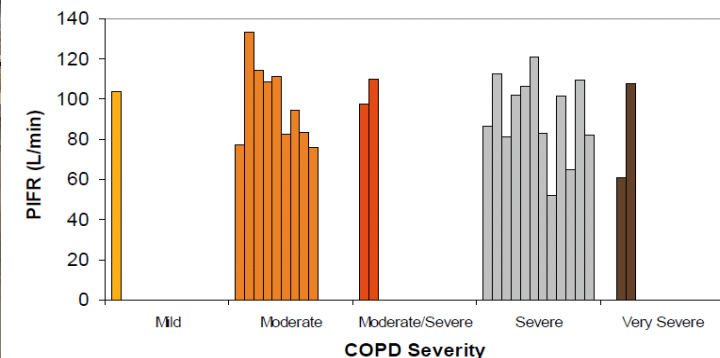
2. <http://www.breezhaler.ch/page/content/index.asp?MenuID=5093&ID=9065&Menu=92&Item=10.2>

- Audible: bourdonnement lors de l'inspiration
- Goût perceptible: lactose
- Vérification de la prise: gélule transparente



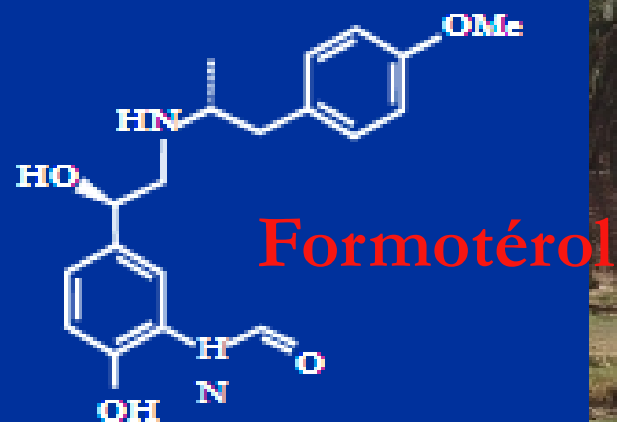
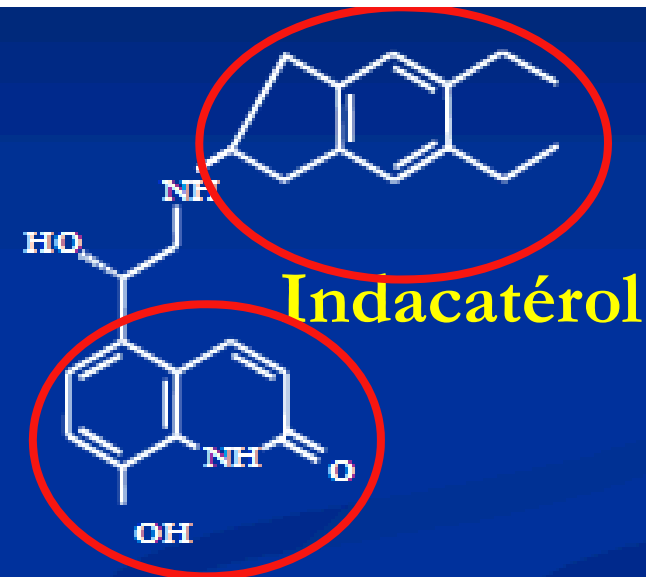
- Dispositif « Metered dose »
- Résistance²
 - Faible débit inspiratoire

Low resistance Breezhaler: COPD patients easily achieve flow rates ≥ 50 L/min



1. <http://www.breezhaler.ch/page/content/index.asp?MenuID=5093&ID=9065&Menu=92&Item=10.2>
2. Pavkov R. Current Med Research & Opinion 2010; 25(11): 2527-2533

- Structure distincte de celle du formotérol et du salmétérol
- Tête active légèrement modifiée du formotérol
Queue lipophile ramassée



Baur F. J of medicinal chemistry 2010; 53: 3675-3684
Tashkin DP. COPD 2010; 11(12): 2077-2085

La lipophilie assure 12 heures de durée d'action :
l'interaction avec les rafts lipidiques pourrait
expliquer la durée d'action de 24 heures



- Lipophile
- Retenu dans la membrane
- Libération lente de la membrane
- 12 heures d'action

- Lipophile
- Retenu dans la membrane et les rafts lipidiques
- Libération ultra lente
- 24 heures d'action

Cazzola M. Drugs today 2010; 46(3): 139-150

Lombardi D. Eur J of Pharm Sciences 2009; 38: 533-547

Indication

b2 agoniste longue durée pour le traitement au long cours, en une prise par jour, de l'obstruction bronchique des malades atteints de BPCO



Posologie

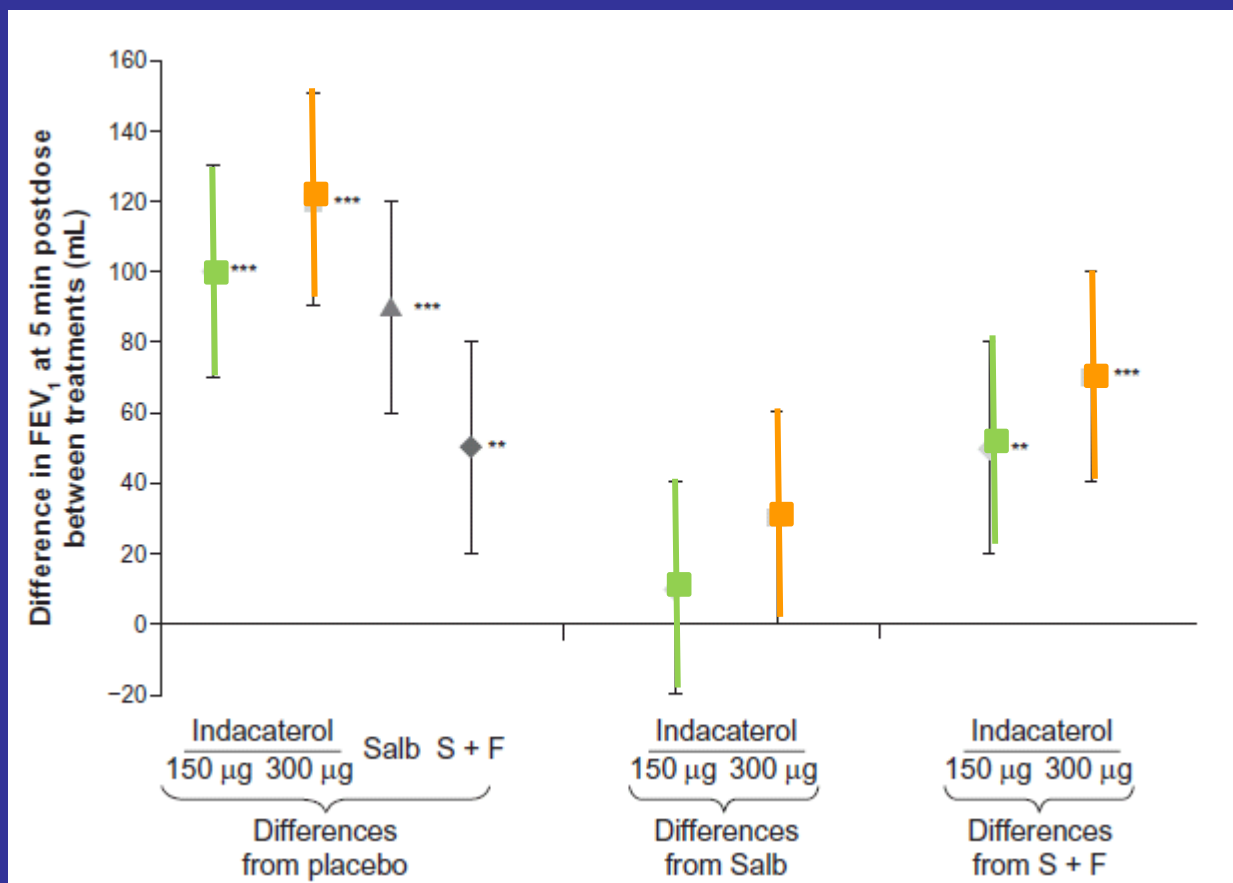
**150 μ g une fois par jour Le dosage ne doit être augmenté que sur prescription
Le dosage 300 μ g (dosage maximal) procure un bénéfice additionnel chez certains patients**

Etudes	Dose(s)	Durée	N	Critère primaire & principaux critères secondaires
INHANCE¹ B2335S	150 µg & 300 µg 1x/j <i>versus</i> Placebo Tiotropium 18 µg 1x/j [ol] (ouvert)	6 mois	1683	VEMS H24 à 12 semaines supériorité vs placebo non-infériorité vs tiotropium pour une des deux doses
INVOLVE² B2334	300 µg & 600 µg 1x/j <i>versus</i> Placebo Formotérol 12 µg 2x/j	12 mois	1733	VEMS H24 à 12 semaines supériorité vs placebo
INLIGHT¹³ B2346	150 µg 1x/j <i>versus</i> Placebo	3 mois	416	VEMS H24 à 12 semaines supériorité vs placebo
INLIGHT 2⁴ B2336	150 µg 1x/j <i>versus</i> Placebo Salmeterol 50 µg x/j	6mois	1002	VEMS H24 à 12 semaines

1. Donohue JF. AJRCCM 2010; 182(2): 155-162
2. Dahl R. Thorax 2010; 65: 473-479
3. Feldman G. BMC Pulmonary medicine 2010; 10-11
4. Kormann O. ERJ 2010; on line

Rapport EMEA [H-1114-en6]

Une rapidité d'action de moins de 5 minutes équivalente à celle du salbutamol

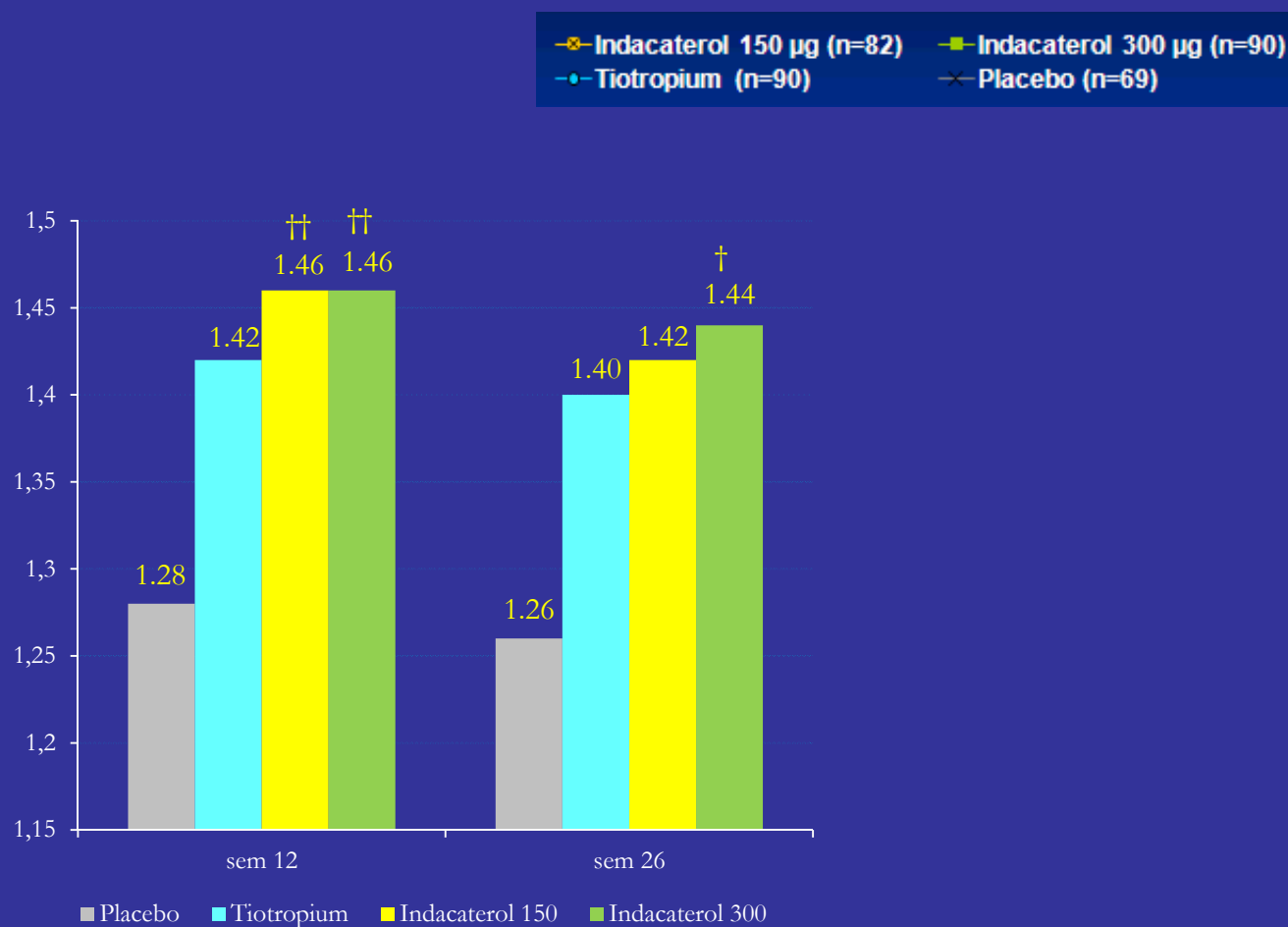


INHANCE: Amélioration significative du VEMS à 12 & 26 semaines

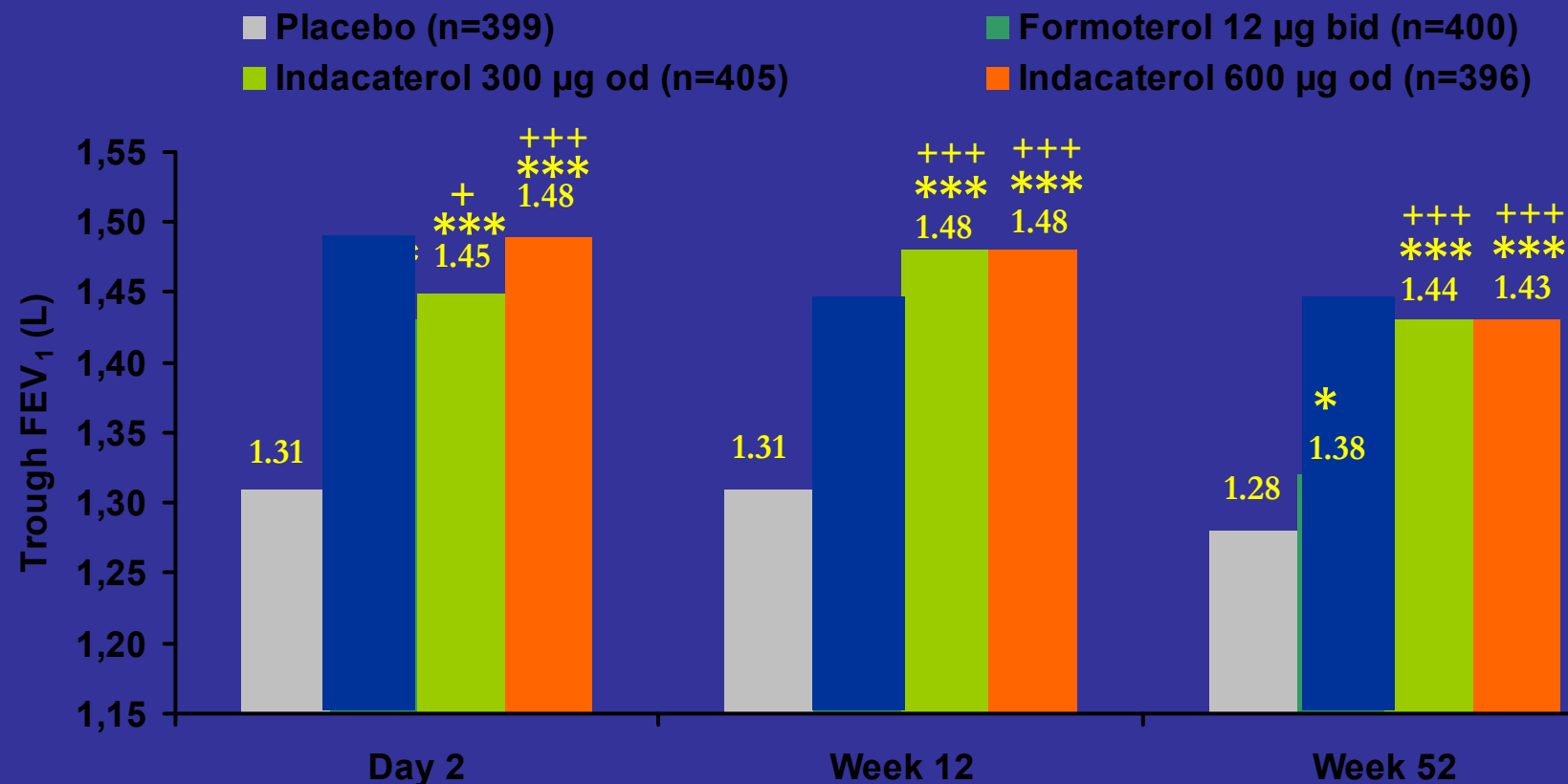
Week 12 confidence intervals are 98.75%. All treatment differences vs placebo significant† or superiority at $P < 0.001$.

Both indacaterol doses significant for noninferiority vs tiotropium at $P < 0.001$.

† $P < 0.05$, †† $P \leq 0.01$ for superiority comparison vs tiotropium



INVOLVE: Amélioration significative du VEMS à 1 an



. Data are LSM.

*p<0.05, ***p<0.001 *vs* placebo

⁺p<0.05, ⁺⁺⁺p<0.001 *vs* formoterol

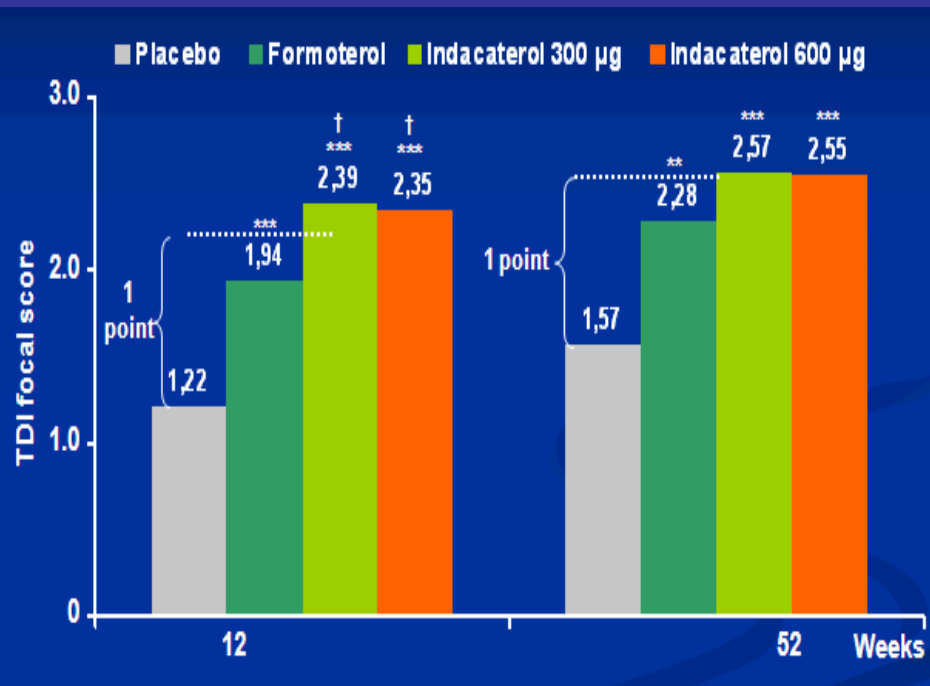
DYSPNEE

Donc la durée de l'effort est limitée par la dyspnée



Une amélioration significative de la dyspnée, maintenue dans le temps

versus LABA

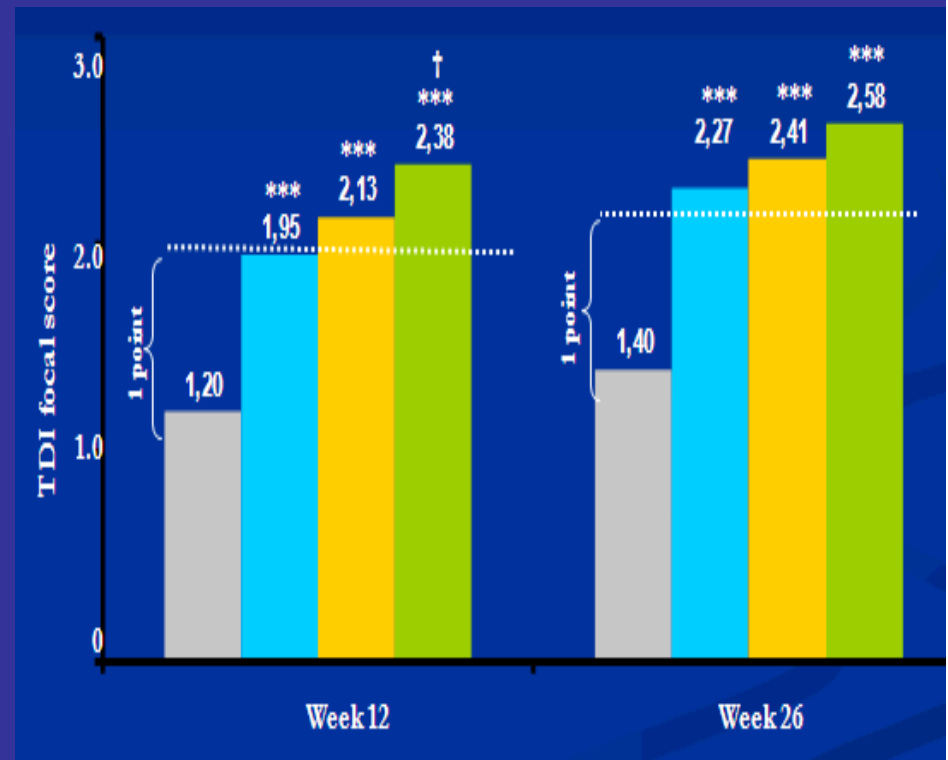


Data are LSM.

***p<0.001, **p<0.01 vs placebo;

†p<0.05, ††p<0.01 vs formoterol

versus LAMA



Data are LSM.

***p<0.001 vs placebo

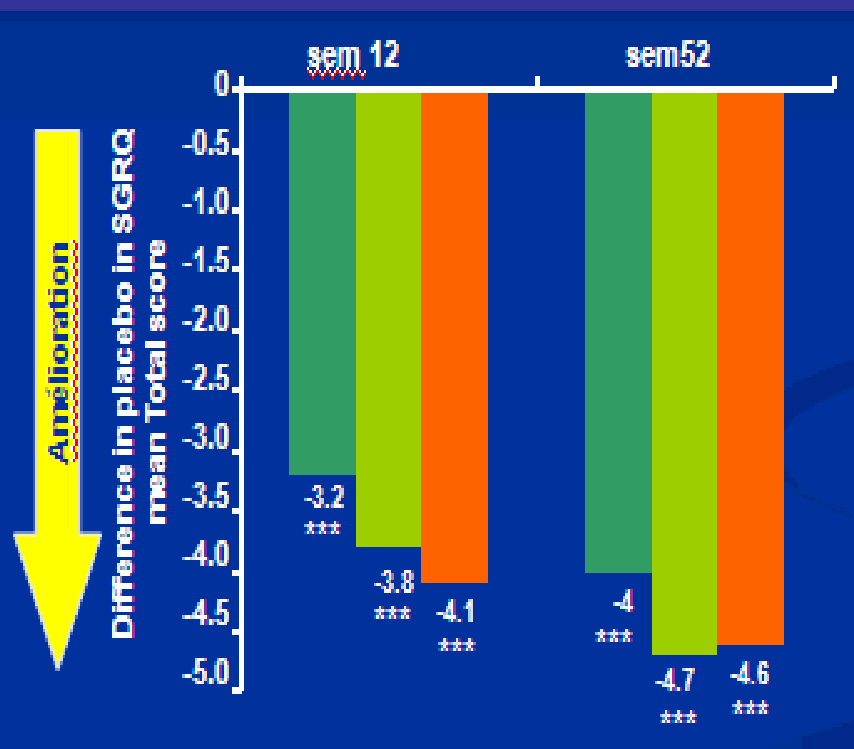
†p<0.05 vs tiotropium



Indacaterol améliore la qualité de vie (SGRQ Total Score)

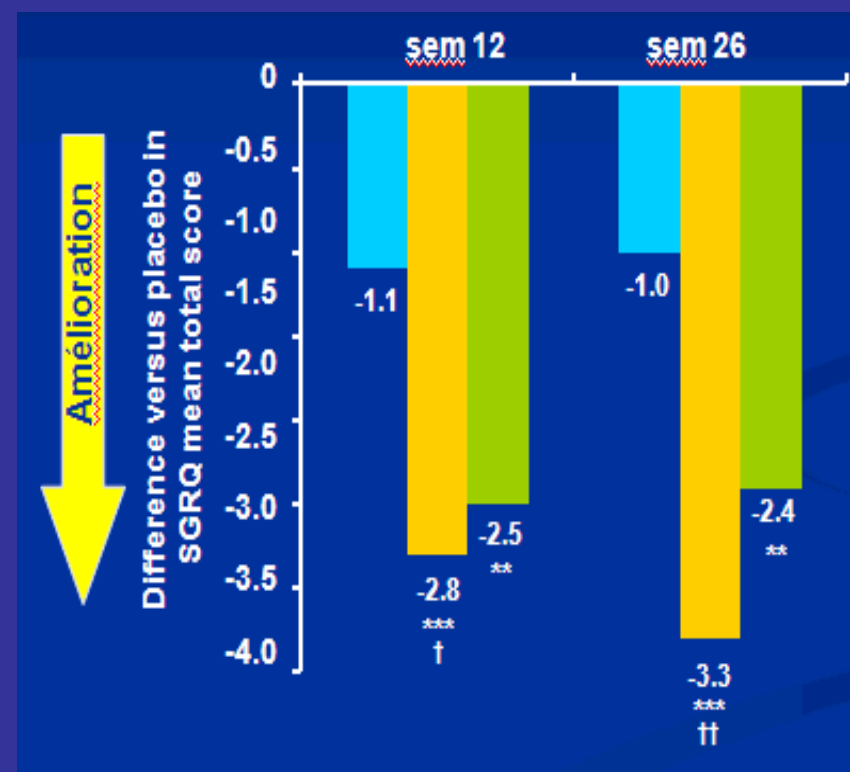
versus LABA

versus LAMA



■ Formoterol 12 µg b.i.d.
■ Indacaterol 300 µg o.d.
■ Indacaterol 600 µg o.d.

Data are LSM. ***p≤0.001 vs placebo



■ Placebo
■ Indacaterol 150 µg o.d.
■ Indacaterol 300 µg o.d.

Data are LSM.

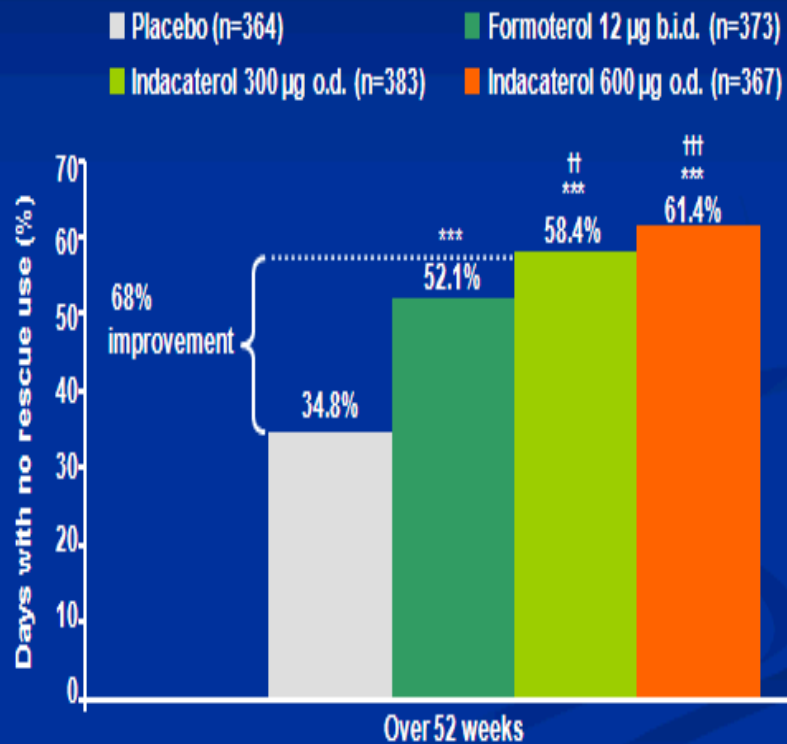
***p≤0.001, **p<0.01 vs placebo;

†p≤0.01, †p<0.05 vs tiotropium

Indacaterol permet d'augmenter le % de jours sans recours au ttt de secours

versus LABA

versus LAMA

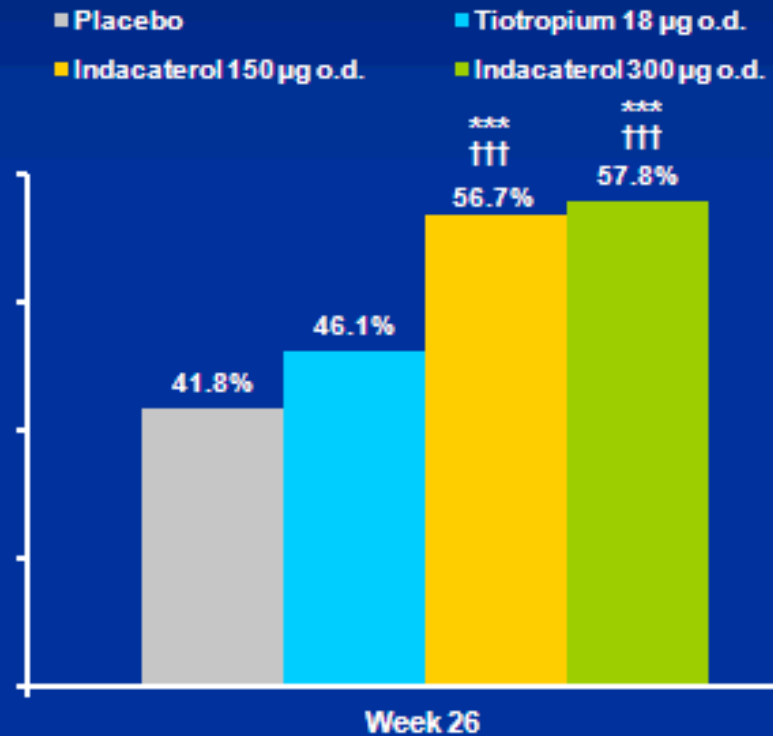


Data are LSM.

***p<0.001 vs placebo

††p<0.001, ††p=0.007 vs formoterol

Dahl R. Thorax 2010; 65: 473-479



Data are LSM.

***p<0.001 vs placebo

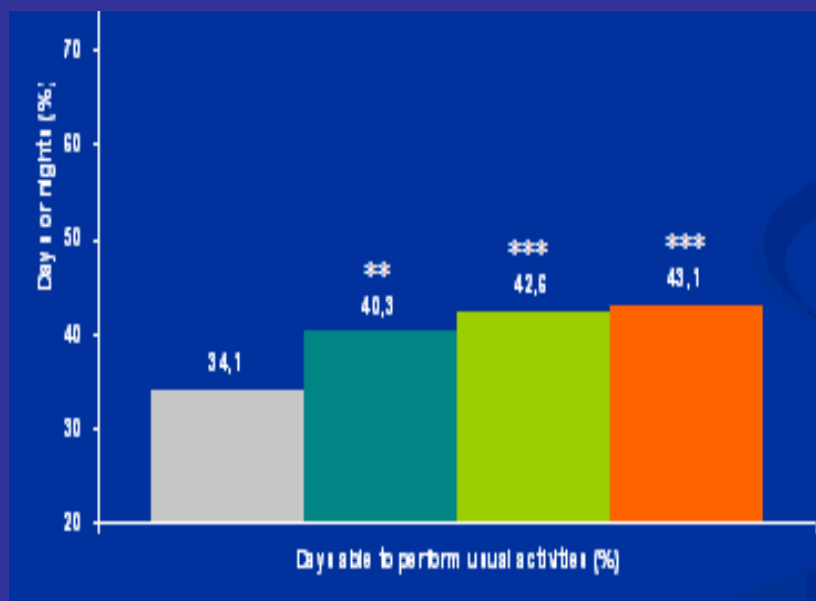
†††p<0.001 vs Tiotropium

Donohue JF. AJRCCM 2010; 182(2): 155-162

Indacaterol permet d'augmenter le % de jours avec une activité usuelle

versus LABA

■ Placebo (n=364) ■ Formoterol 12 µg b.i.d. (n=373)
■ Indacaterol 300 µg o.d. (n=383) ■ Indacaterol 600 µg o.d. (n=367)

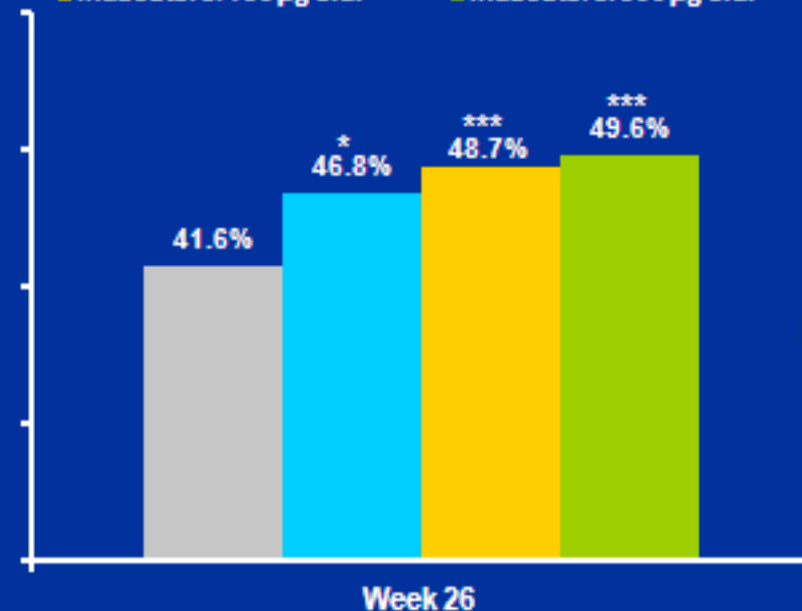


Data are LSM.

p<0.01, *p<0.001 vs placebo

versus LAMA

■ Placebo ■ Tiotropium 18 µg o.d.
■ Indacaterol 150 µg o.d. ■ Indacaterol 300 µg o.d.



Data are LSM.

*p<0.05, ***p<0.001 vs placebo

Une bonne tolérance générale

Effets indésirables les plus fréquents

- Rhinopharyngite 9.1%
- Toux 6.8%
- Infections respiratoires hautes 6.2%
- Céphalées 4.8%

En général d'intensité légère à modérée.

La fréquence diminue avec la poursuite du traitement

Dans les études de phases III, les investigateurs ont observé une toux post inhalation

- Dans les 15 s après inhalation
- Durée de 5 et 10 s
- 17 à 20%
- Cette toux est bien tolérée et n'a pas entraîné de sortie prématurée d'étude
- **Pas d'association**
 - Avec un bronchospasme clinique
 - À des exacerbations
 - À une aggravation de la maladie
 - Ni à une perte d'efficacité

Biochimie, signes vitaux et intervalle QTc

- Les modifications de la **fréquence cardiaque** ont été en moyenne inférieures à une pulsation/minute et les cas de tachycardie ont été peu fréquents et rapportés à une incidence comparable au placebo.
 - Il n'a pas été détecté d'allongements significatifs de l'**intervalle QTcF** par rapport au placebo
- Les cas d'**hypokaliémie** ont été comparable à ceux observés sous placebo.
 - Les variations maximales de **glycémie** ont été en moyenne comparables avec Onbrez par rapport au placebo

Tableau 1. Effets indésirables

Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	
Rhinopharyngite	Fréquent
Infection respiratoire haute	Fréquent
Sinusite	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Diabète et hyperglycémie	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Paresthésies	Peu fréquent
Affections cardiaques	
Cardiopathie ischémique	Fréquent
Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	Fréquent
Douleur laryngopharyngée	Fréquent
Rhinorrhée	Fréquent
Congestion des voies respiratoires	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Spasmes musculaires	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Œdème périphérique	Fréquent
Douleur thoracique non cardiaque	Peu fréquent

INDECATEROL en SYNTHÈSE

- Bronchodilatation rapide et persistante
- Amélioration cliniquement significative de la dyspnée
- Réduction de la distension évaluée par la capacité inspiratoire
- Augmentation du temps d'endurance et des activités physiques quotidiennes
- Meilleur contrôle des symptômes
- Plus de 50% des patients améliorent de façon significative leur qualité de vie



MERCI

شكرا

© Millmore
www.discoveringegypt.com