

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**10 avril 2019**

*Date d'examen par la Commission : 20 février 2019*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 20 mars 2019  
a fait l'objet d'une audition le 10 avril 2019.*

***furoate de fluticasone / bromure d'umeclidinium / vilanterol***

**TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 µg, poudre pour inhalation, en récipient unidose**

Boîte de 1 inhalateur (CIP : 34009 301 251 8 2)

**ELEBRATO ELLIPTA 92/55/22 µg, poudre pour inhalation, en récipient unidose**

Boîte de 1 inhalateur (CIP : 34009 301 252 0 5)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	<b>R03AL08 (fluticasone, umeclidinium, vilanterol)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée <sup>1</sup>	<b>« TRELEGY ELLIPTA est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par <u>l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action.</u> »</b>

<sup>1</sup> Cette indication correspond à la demande de prise en charge du laboratoire, elle est plus restreinte que l'extension d'indication octroyée par l'AMM qui comprend « le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action »

SMR	<p>Modéré dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.</p>
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>la démonstration de la supériorité de la triple association TRELEGY ELLIPTA (fluticasone/umeclidinium/vilanterol) comparativement à l'association d'un LAMA et d'un LABA (umeclidinium/vilanterol) sur la survenue d'exacerbations modérées à sévères (critère de jugement principal), la qualité de vie et le VEMS (critères de jugement secondaires exploratoires) dans une étude de 52 semaines,</li> <li>mais avec une quantité d'effet modeste,</li> </ul> <p>la Commission considère que TRELEGY ELLIPTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO sévère.</p>
ISP	TRELEGY ELLIPTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TRELEGY ELLIPTA est une association fixe triple, à base de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + LAMA. L'escalade vers une trithérapie CSI/LAMA/LABA doit être réservée aux patients qui continuent à présenter des exacerbations sous un traitement par LABA/LAMA.</p> <p>TRELEGY ELLIPTA n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.</p>
Recommandations de la Commission	<p>► <b>Demande de données</b>  La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRELEGY ELLIPTA (avis du 4 avril 2018) :  « La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRELEGY ELLIPTA soient collectées, compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement).  La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. »</p> <p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b>  La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues compte-tenu du risque de mésusage de cette association fixe.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/11/2017 Extension de l'indication (échec d'une bithérapie LABA/LAMA) : 31/10/2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03A Adrénergiques pour inhalation R03AL Adrénergiques en association avec anticholinergiques R03AL08 Fluticasone, umeclidinium et vilanterol

## 02 CONTEXTE

TRELEGY ELLIPTA est une association fixe en une prise par jour, d'un corticostéroïde inhalé (CSI), le furoate de fluticasone [FF], d'un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA), le bromure d'umeclidinium [UMEC] et d'un agoniste bêta-2 adrénergique de longue durée d'action (LABA), le vilanterol [VI]. ELEBRATO ELLIPTA est le second nom de marque de cette spécialité. Par souci de clarté, seul TRELEGY ELLIPTA est mentionné dans la suite de cet avis.

TRELEGY ELLIPTA a été évalué le 4 avril 2018 par la commission de la transparence dans le « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ». Elle lui a attribué :

- un SMR faible uniquement pour les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA et un SMR insuffisant pour les patients atteints de BPCO modérée ;
- une ASMR V dans le traitement des patients atteints de BPCO.

La commission de la transparence a également :

- rappelé qu'au stade de la bithérapie, l'association d'un CSI et d'un LABA est à réserver aux patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative associée. Chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC  $\geq$  2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LAMA + LABA) qui doit être privilégiée ;
- formulé une demande de données post-inscription visant à décrire l'usage de TRELEGY ELLIPTA, compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe ;
- recommandé que la prescription initiale de TRELEGY ELLIPTA soit réservée aux médecins pneumologues.

Le 31 octobre 2018, TRELEGY ELLIPTA a obtenu une extension d'indication dans le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA) et d'un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA). Cette extension d'indication a été obtenue sur la base des résultats de l'étude IMPACT précédemment évaluée par la commission de la transparence dans son avis du 4 avril 2018.

Le laboratoire sollicite l'inscription de TRELEGY ELLIPTA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés aux collectivités dans cette extension d'indication uniquement dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par

l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action.

Le laboratoire sollicite également la réévaluation de TRELEGY ELLIPTA chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (avis du 4 avril 2018). Cette évaluation fait l'objet d'un avis séparé.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« TRELEGY ELLIPTA est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action ».

**Cet avis concerne « le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action ».**

## 04 POSOLOGIE

---

« La dose quotidienne recommandée est d'une inhalation en une prise, chaque jour à la même heure. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

La BPCO est, selon la définition du GOLD<sup>2</sup>, « une maladie fréquente, qui peut être prévenue et traitée, caractérisée par la persistance de symptômes respiratoires et une gêne à l'écoulement de l'air secondaires à des anomalies des voies aériennes et/ou des alvéoles résultant d'une exposition importante à des particules ou gaz nocifs ».

Pour les patients, la BPCO est une source majeure de handicap par la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les manifestations extra-respiratoires qu'elle entraîne. Les exacerbations de BPCO représentent la complication la plus fréquente, parfois mortelle, de la maladie.

Le principal facteur de risque de BPCO est le tabac. Il existe également d'autres facteurs de risque liés à l'environnement, comme l'exposition aux biocombustibles ou à la pollution de l'air et une prédisposition individuelle à la BPCO (anomalie génétique, trouble ou insuffisance du développement respiratoire in utero ou pendant l'enfance, vieillissement accéléré).

La BPCO est une cause importante de morbidité chronique et de mortalité dans le monde entier. En France, d'après une estimation de santé publique France, environ 18 000 décès ont été liés à la BPCO en 2014<sup>3</sup>.

---

<sup>2</sup> Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - 2019 report [en ligne]. : Global initiative for chronic obstructive lung disease 2019. Disponible sur : <http://goldcopd.org>

<sup>3</sup> <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-insuffisance-respiratoire-chronique/Surveillance-epidemiologique-de-la-broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-de-l-insuffisance-respiratoire-chronique-en-France> [consulté le 29/01/2019]

La prise en charge de la BPCO repose sur :

- la réduction des facteurs de risque et en particulier l'éviction du tabac qui est la seule mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'insuffisance respiratoire ;
- l'évaluation et la surveillance de la maladie ;
- la prise en charge non pharmacologique par les différentes modalités de la réhabilitation respiratoire ;
- la prise en charge pharmacologique de la BPCO stable et des exacerbations.

D'après les recommandations GOLD 2019 et de la SPLF<sup>4,5</sup>, le traitement pharmacologique de la BPCO se fait par paliers, en fonction de la sévérité, des symptômes prédominants de BPCO (dyspnée, exacerbations) et de la réponse au traitement.

Les bronchodilatateurs inhalés bêta-2 agonistes de longue durée d'action (LABA) et anticholinergiques de longue durée d'action (LAMA) sont le principal traitement symptomatique de la BPCO chez les patients ayant une dyspnée quotidienne et/ou des exacerbations.

En cas de symptômes persistants malgré un traitement de fond bien conduit par un bronchodilatateur en monothérapie et après avoir éliminé une autre cause d'efficacité thérapeutique insuffisante, une bithérapie de deux bronchodilatateurs (LABA + LAMA) ou d'un LABA et d'un corticostéroïde inhalé (CSI) peut être proposée. Une triple thérapie associant un LABA, un LAMA et un CSI ne doit s'envisager qu'en cas d'échec de la bithérapie (cf. chapitre stratégie thérapeutique).

Compte-tenu de l'efficacité symptomatique modeste des bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés actuellement disponibles, et du poids de santé publique que représente la BPCO par sa fréquence, le handicap et la mortalité qui lui sont associés, le besoin médical dans le traitement de la BPCO sévère est partiellement couvert.

---

<sup>4</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>5</sup> Zysman M et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de la bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Proposition de la Société de pneumologie de langue française. Revue des Maladies Respiratoires 2016;33:831-940.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRELEGY ELLIPTA sont les associations triples libres ou fixes de CSI, de LABA et de LAMA (cf. Tableau 1).

Les CSI n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la BPCO lorsqu'ils sont utilisés seuls ; ils n'ont une AMM dans le traitement de la BPCO qu'en association avec un LABA.

TRELEGY ELLIPTA (FF/UMEC/VI) correspond à l'association fixe des deux spécialités RELVAR ELLIPTA (FF/VI) et INCRUSE (UMEC).

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
<b>LAMA</b>					
<b>SEEBRI BREEZHALER</b> 44 µg (glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	24/07/2013 Inscription	Important	ASMR V	Oui
<b>SPIRIVA HandiHaler</b> (HH) 18 µg <b>SPIRIVA RESPIMAT</b> 2,5 µg/dose (tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>		03/02/2016 RI	Important	NA	Oui
<b>INCRUSE</b> 55 µg (umécldinium) <i>GlaxoSmithKline</i>		20/01/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui
<b>Associations fixes CSI/LABA</b>					
<b>DUORESP SPIROMAX</b> 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>Teva Santé</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	04/03/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
<b>INNOVAIR</b> 100/6 µg/dose <b>FORMODUAL</b> 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée	14/12/2014 EI	Modéré	ASMR V	Oui
<b>INNOVAIR NEXTHALER</b> 100/6 µg/dose <b>FORMODUAL NEXTHALER</b> 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	17/02/2016 EI	Modéré	ASMR V	Oui

<b>SYMBICORT TURBUHALER</b> 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	08/03/2017 RI et EI	Modéré	NA	Oui
<b>SYMBICORT RAPIHALER</b> 200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	30/11/2016 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
<b>AIRFLUSAL FORSPIRO 500</b> µg/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>Sandoz SAS</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	16/12/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Non
<b>SALMESON 500</b> µg/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>Medipha Santé SAS</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	16/12/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
<b>SERETIDE DISKUS 500/50</b> µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	22/02/2017 RI	Modéré	NA	Oui
<b>AERIVIO SPIROMAX 50</b> µg/500 µg (salmétérol / fluticasone) <i>Teva Santé</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbation répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	03/05/2017 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
<b>RELVAR ELLIPTA 92/22</b> µg <b>REVINTY ELLIPTA 92/22</b> µg (vilanterol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	17/12/2014 08/03/2017 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
<b>Associations fixes LABA/LAMA</b>					
<b>ULTIBRO BREEZHALER 85/43</b> µg (indacatérol / glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO		Modéré (25/10/2017)	ASMR V	Oui
<b>ANORO 55/22</b> µg (vilanterol / uméclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i>			Modéré (07/09/2016)	ASMR V	Oui
<b>SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5</b> µg (olodatérol / tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>			Modéré (07/09/2016)	ASMR V	Oui
<b>Associations fixes CSI/LABA/LAMA</b>					
<b>TRIMBOW 100/6/12,5</b> µg (Beclométasone / formotérol / glycopyrronium)	Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un	21/03/2018 Inscription	Faible dans la BPCO sévère	ASMR V	Oui

Chiesi, France	corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action				
----------------	---	--	--	--	--

*Ne sont cités dans ce tableau que les médicaments ayant obtenu un avis favorable à une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités ; ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu ; EI : Extension d'indication ; CSI : Corticostéroïdes inhalés ; LABA : bêta-2 agoniste de longue durée d'action ; LAMA : Anticholinergique de longue durée d'action ; NA : Non applicable ; SMR : Service Médical Rendu ; RI : Renouvellement d'inscription\* : Spécialité pour laquelle il existe des génériques ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde.*

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents sont les associations triples libres ou fixes de CSI, de LABA et de LAMA mentionnées dans le tableau.**

## 07 PRISE EN CHARGE A L'ETRANGER

TRELEGY ELLIPTA est remboursé dans la BPCO dans la majorité des pays de l'Union Européenne. Son évaluation est en cours en Espagne et au Canada.

Pays*	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui (Novembre 2017)	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui (Mars 2018)	
Pays-Bas	Oui (Avril 2018)	
Belgique	Oui (Août 2018)	
Espagne	Evaluation en cours	
Italie	Evaluation en cours	
Danemark	Oui (Janvier 2018)	Patients atteints de BPCO GOLD D, chez qui le traitement par LAMA+LABA ou par CSI+LABA n'a pas eu d'effet suffisant.
Suède	Oui (Mars 2018)	Indication de l'AMM
USA	Oui (Octobre 2017)	Indiqué pour le traitement d'entretien à long terme de l'obstruction du flux d'air chez les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique. TRELEGY ELLIPTA est également indiqué pour réduire les exacerbations de la BPCO chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations.
Canada	Evaluation en cours dans la première indication.	Indiqué pour le traitement d'entretien à long terme de la BPCO, y compris la bronchite chronique et/ou l'emphysème, chez les patients qui ne sont pas traités adéquatement par une combinaison d'un CSI/LABA.

\*liste non exhaustive

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

TRELEGY ELLIPTA (fluticasone/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 µg<sup>6</sup>) a fait l'objet d'un plan de développement comportant 3 études de phase III, présentées dans le précédent avis d'inscription (avis du 4 avril 2018) :

- l'étude FULFIL : étude de supériorité, randomisée en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, en 2 groupes parallèles comparant TRELEGY ELLIPTA à une association CSI/LABA (budésonide/formotérol 400/12 µg [SYMBICORT]),
- l'étude IMPACT : étude de supériorité, randomisée en double aveugle, d'une durée de 52 semaines, en 3 groupes parallèles comparant TRELEGY ELLIPTA à une association CSI/LABA (fluticasone/vilanterol 92/22 µg [RELVAR ELLIPTA]) ou à une association LAMA/LABA (umeclidinium/vilanterol 55/22 µg [ANORO]),
- l'étude CTT200812 : étude de non-infériorité, randomisée en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, en 2 groupes parallèles comparant TRELEGY ELLIPTA à l'association libre d'un LAMA (umeclidinium 55 µg [INCRUSE]) et d'une association CSI/LABA (fluticasone/vilanterol 92/22 µg [RELVAR ELLIPTA]).

L'indication initiale de TRELEGY ELLIPTA, « traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA » reposait sur l'étude FULFIL, comparant TRELEGY ELLIPTA à une bithérapie CSI/LABA (budésonide/formotérol 400/12 µg). Les études IMPACT et CTT200812 ont été réalisées en parallèle de la procédure de demande d'AMM et n'avaient donc pas été évaluées initialement par l'EMA.

L'étude IMPACT est l'étude pivot de l'extension de l'AMM de TRELEGY ELLIPTA obtenue le 31 octobre 2018 dans le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA.

La méthode et les résultats de l'étude IMPACT, déjà détaillés dans l'avis du 4 avril 2018 sont rappelés ci-après.

#### 8.1.1 Etude IMPACT

##### Méthode

<b>Référence</b>	<b>Etude IMPACT – CTT116855 - NCT02164513<sup>7,8</sup></b> <b>Etude de supériorité de phase III, 52 semaines, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles à trois bras, comparant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de la triple association fixe FF/UMEC/VI aux associations fixes FF/VI et UMEC/VI, administrées en une fois par jour le matin via un inhalateur de poudre sèche chez les patients atteints de BPCO</b>
<b>Objectifs principaux</b>	Evaluer l'efficacité de l'association fluticasone/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) comparée aux associations fixes fluticasone /vilanterol (FF/VI) ou umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) sur la réduction du taux annuel des exacerbations modérées et sévères chez les patients atteints de BPCO.

<sup>6</sup> Il s'agit des doses délivrées au patient et non des doses mises à disposition dans l'inhalateur avant inhalation par le patient.

<sup>7</sup> Lipson, D. A., F. Barnhart, N. Brealey, J. Brooks, G. J. Criner, N. C. Day, M. T. Dransfield, D. M. G. Halpin, M. K. Han, C. E. Jones, S. Kilbride, P. Lange, D. A. Lomas, F. J. Martinez, D. Singh, M. Tabberer, R. A. Wise, S. J. Pascoe, and Impact Investigators. 2018. 'Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD', N Engl J Med, 378: 1671-80.

<sup>8</sup> Pascoe, S. J., D. A. Lipson, N. Locantore, H. Barnacle, N. Brealey, R. Mohindra, M. T. Dransfield, I. Pavord, and N. Barnes. 2016. 'A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol', Eur Respir J, 48: 320-30.

<b>Méthode</b>	Etude de supériorité phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en 3 groupes parallèles versus comparateur actif.
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	1 070 centres répartis dans 37 pays en Europe dont la France, Asie, Etats-Unis.
<b>Critères de sélection</b>	<p><b>Critères d'inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adultes de 40 ans et plus, fumeurs ou anciens fumeurs (de plus de 10 paquets année au screening), qui ont un diagnostic documenté de BPCO (selon la définition ATS/ERS).</li> <li>- Score CAT <math>\geq 10</math>.</li> <li>- VEMS post-bronchodilatateur <math>&lt; 50\%</math> de la normale et un antécédent de <math>\geq 1</math> exacerbation modérée ou sévère OU <math>50\% \leq</math> VEMS post-bronchodilatateur <math>&lt; 80\%</math> de la normale et un antécédent de <math>\geq 2</math> exacerbations modérées ou <math>\geq 1</math> exacerbation sévère au cours des 12 mois précédents.</li> <li>- Rapport post-salbutamol VEMS/CVF <math>&lt; 0,70</math>.</li> <li>- Traitement de fond quotidien (au moins 3 mois avant le screening).</li> </ul> <p><b>Critères d'exclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients avec un diagnostic actuel d'asthme (un antécédent d'asthme n'était pas un diagnostic d'exclusion)</li> <li>- Patients avec une BPCO causée par un déficit en <math>\alpha 1</math>-antitrypsine,</li> <li>- Autres troubles respiratoires (tuberculose, cancer du poumon, bronchectasie, sarcoïdose, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire...), résection pulmonaire.</li> <li>- Facteurs de risque de pneumonie</li> <li>- Pneumonie et/ou exacerbation modérée ou sévère non résolue dans les 14 jours précédents le screening et au moins 30 jours après la dernière dose de CSO.</li> <li>- Une radiographie thoracique anormale, autres infections des voies respiratoires non résolues dans les 7 jours précédents le screening ou maladie hépatique instable.</li> </ul>
<b>Schéma d'étude</b>	<p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude. Il commence par une phase de 2 semaines de traitement usuel. Ensuite, les patients sont randomisés (R) dans trois groupes de traitement pendant 52 semaines (double-aveugle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Groupe 1 (bleu) : FF/UMEC/VI 92/55/22 µg OD* (n=4151)</li> <li>Groupe 2 (orange) : FF/VI 92/22 µg OD* (n=4134)</li> <li>Groupe 3 (rose) : UMEC/VI 55/22 µg OD* (n=2070)</li> </ul> <p>Après 52 semaines de traitement, les patients sont suivis pendant 1 semaine.</p>
<b>Durée du suivi</b>	La période de traitement était précédée de 2 semaines de sélection puis les patients ont été traités pendant 52 semaines, et suivis pendant 1 semaine.
<b>Traitements étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la triple association FF/UMEC/VI 92/55/22 µg à la posologie d'une inhalation par jour (conformément à l'AMM),</li> <li>- ou la double association FF/VI 92/22 µg µg à la posologie d'une inhalation par jour (conformément à l'AMM),</li> <li>- ou la double association UMEC/VI 55/22 µg µg à la posologie d'une inhalation par jour (conformément à l'AMM).</li> </ul> <p>Tous les traitements étaient administrés via le dispositif ELLIPTA</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Co-critère de jugement principal :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux annuel d'exacerbations modérées à sévères des patients recevant FF/UMEC/VI vs UMEC/VI.</li> <li>- Taux annuel d'exacerbations modérées à sévères des patients recevant FF/UMEC/VI vs FF/VI.</li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires (liste non exhaustive)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation du VEMS résiduel à 52 semaines comparant FF/UMEC/VI vs FF/VI par rapport à l'inclusion.</li> <li>- Variation du score SGRQ<sup>9</sup> à 52 semaines comparant FF/UMEC/VI vs FF/VI par rapport à l'inclusion.</li> <li>- Délai de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère en comparant la triple association FF/UMEC/VI aux associations fixes FF/VI et UMEC/VI.</li> </ul>

<sup>9</sup> Le questionnaire SGRQ (« St George respiratory questionnaire ») est un questionnaire de qualité de vie composé de 76 items développés pour mesurer l'état de santé en cas d'obstruction chronique des voies aériennes. Trois catégories sont évaluées dans le questionnaire SGRQ : « 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).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux annualisé des exacerbations sévères en comparant la triple association FF/UMEC/VI aux associations fixes FF/VI et UMEC/VI.</li> <li>- Délai de survenue de la première exacerbation sévère en comparant la triple association FF/UMEC/VI aux associations fixes FF/VI et UMEC/VI.</li> <li>- Mortalité toutes causes en comparant la triple association FF/UMEC/VI aux associations fixes FF/VI et UMEC/VI.</li> <li>- Scores TDI et proportions de répondeurs au score TDI<sup>10</sup></li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la réduction des exacerbations modérées à sévères lors de l'ajout du FF de 15 % pour l'association FF/UMEC/VI par rapport à l'association UMEC/VI</li> <li>- une régression binomiale négative avec une estimation du paramètre de dispersion de 0,75</li> <li>- un seuil de significativité de 1 % en bilatéral pour répondre au requis réglementaire (1 seule étude pivotale)</li> <li>- un taux d'exacerbation pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>o FF/UMEC/VI estimé à 0,80</li> <li>o FF/VI estimé 12 % plus élevé (environ 0,91)</li> <li>o UMEC/VI estimé 15 % plus élevé (environ 0,94)</li> </ul> </li> <li>- une puissance de 90 %</li> </ul> <p>Dans ce contexte, approximativement 16 000 sujets ont été sélectionnés afin que 10 000 sujets soient randomisés en supposant un taux d'échec de sélection de 38 %. Les patients ont été randomisés dans une proportion 2:2:1 respectivement dans les bras FF/UMEC/VI, FF/VI et UMEC/VI, soit 4000 patients dans les bras FF/UMEC/VI et FF/VI, et 2000 patients dans le bras UMEC/VI. Tous les patients randomisés étaient considérés comme évaluable pour la mesure des exacerbations.</p> <p>La population principale était la population en intention de traiter (ITT), comportant tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p><u>Les deux co-critères de jugement principaux</u> ont été analysés à partir d'un modèle linéaire généralisé avec une distribution binomiale négative en prenant en compte les covariables (le groupe de traitement, le sexe, l'historique des exacerbations, le statut tabagique au moment de la sélection, la région géographique et le % VEMS théorique à l'inclusion).</p> <p>Etant donné la multiplicité des tests, une procédure de Hochberg a été utilisée pour contrôler le risque alpha global. Les deux comparaisons du critère de jugement principal étaient statistiquement significatives si la valeur du p était inférieure à 0,04 pour les deux comparaisons.</p> <p><u>Les critères de jugement secondaires</u> ne pouvaient être analysés qu'en cas de significativité d'au moins l'un des 2 co-critères de jugement principaux.</p> <p>Les critères de jugement secondaires ont été ajustés pour la multiplicité et ont été évalués selon une procédure d'analyse hiérarchique dans l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- comparaison de FF/VI/UMEC vs FF/VI sur le VEMS à S52 et comparaison de FF/VI/UMEC vs FF/VI sur le SGRQ à S52 (suivant un modèle mixte en mesures répétées),</li> <li>2- comparaison de FF/VI/UMEC vs FF/VI et UMEC/VI sur le délai jusqu'à la première exacerbation modérée ou sévère (utilisant un modèle de Cox).</li> </ol> <p>Des analyses en sous-groupe ont été explorées telles que les patients dont le taux d'éosinophiles sanguins est supérieur ou égal à 150 cellules par µL.</p>

<sup>10</sup> Le score TDI (« *Transition Dyspnoea Index* ») permet d'évaluer les variations de la dyspnée par rapport à l'état initial. 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. Le score TDI est compris entre -3 (détérioration majeure) et +3 (amélioration majeure) pour chaque domaine. Le score focal TDI correspond à la somme du score TDI pour chaque domaine et est donc compris entre -9 et +9. Les répondeurs sont les sujets ayant une variation TDI ≥ 1 unité.

## Résultats

### ► Répartition des patients

Au total, 10 355 patients ont été inclus dans la population ITT, 4 151 patients étaient traités par FF/UMEC/VI, 4 134 patients par FF/VI et 2 070 patients par UMEC/VI.

La majorité des patients a terminé l'étude (88 %). Leurs caractéristiques étaient comparables entre les trois groupes de traitement. Il s'agissait majoritairement d'hommes (66 %) âgés de 65,3 ± 8,3 ans en moyenne. La proportion de patients ayant eu au moins 2 exacerbations modérées ou 1 sévère au cours de l'année précédente était de 55 %. Tous les patients étaient soit des anciens fumeurs (65 %) ou des fumeurs actifs (35 %) avec un nombre moyen de paquets années de 46,6. La durée moyenne du tabagisme était de 38,8 ans.

Selon la classification GOLD, 48 % des patients avaient une BPCO sévère avec un VEMS moyen post-salbutamol de 1,272 L correspondant à 45,5 % de la valeur théorique.

A l'inclusion dans l'étude, 26 % des patients recevaient une association CSI/LABA, 34 % une association CSI/LAMA/LABA, 8 % une association de bronchodilatateurs LAMA/LABA, 7 % une monothérapie par LAMA et moins de 1 % recevaient une association CSI+LAMA.

### ► Critères de jugement principaux

Dans la population ITT, il y a eu une diminution statistiquement significative du taux annuel d'exacerbations modérées à sévères dans le groupe FF/UMEC/VI (0,91 par patient année) comparativement :

- au groupe UMEC/VI (1,21), ratio = 0,75 (IC95% [0,70 ; 0,81], p<0,001) correspondant à une diminution de 25 % (IC 95 % [19 ; 30]) du taux annuel d'exacerbations ;
- au groupe FF/VI (1,07), ratio = 0,85 (IC95% [0,80 ; 0,90], p<0,001) correspondant à une diminution de 15 % (IC 95 % [10 ; 20]) du taux annuel d'exacerbations.

La supériorité de l'association fixe FF/UMEC/VI (CSI/LAMA/LABA) à l'association LABA/LAMA et à l'association CSI/LABA a été démontrée sur le critère de jugement principal.

**Tableau 1 : étude IMPACT - Résultats sur le co critère de jugement principal**

SEMAINE 52	FF/UMEC/VI (CSI/LAMA/LABA) 92/55/22 (N=4 151)	FF/VI (CSI/LABA) 92/22 (N=4 134)	UMEC/VI (LAMA/LABA) 55/22 (N=2 070)
N évalué à Sem 52	4145	4133	2069
Taux annuel d'exacerbations modérés/sévères [IC à 95%]	<b>0,91</b> [0,87; 0,95]	<b>1,07</b> [1,02; 1,12]	<b>1,21</b> [1,14; 1,29]
Rate Ratio [IC à 95%] p		0,85 [0,80 ; 0,90] <0,001 (S)	0,75 [0,70 ; 0,81] <0,001 (S)
Pourcentage de réduction du risque [IC à 95%]		<b>15%</b> [10% ; 20%]	<b>25%</b> [19% ; 30%]

S : différence statistiquement significative

### **Analyse post-hoc excluant les exacerbations survenues jusqu'au 28<sup>ème</sup> jour :**

Afin de répondre à la question soulevée d'un éventuel impact du retrait des CSI (70 % des patients recevaient un CSI avant inclusion dans l'étude), sur la réduction du taux annuel des exacerbations de FF/UMEC/VI comparée à UMEC/VI, le laboratoire a réalisé une analyse post-hoc excluant toute exacerbation survenant dans les 28 premiers jours de l'étude.

Les résultats de cette analyse confirment la réduction du taux annuel d'exacerbations dans le groupe FF/UMEC/VI comparativement à UMEC/VI mais avec une différence de 19 % (IC 95 % [13 ; 26]) entre les deux groupes, soit une diminution absolue de 6 % par rapport à l'effet montré dans l'analyse principale.

**Tableau 2 : étude IMPACT – résultats d'une analyse post hoc sur le co-critère de jugement principal, après exclusion des exacerbations survenues entre J1 et J28**

	<b>FF/UMEC/VI (CSI/LAMA/LABA) 92/55/22 N=4151</b>	<b>FF/VI (CSI/LABA) 92/22 N=4134</b>	<b>UMEC/VI (LAMA/LABA) 55/22 N=2070</b>
<b>Exacerbations modérées/sévères</b>			
N évalué	<b>4040</b>	<b>3911</b>	<b>1944</b>
<b>Taux annuel [IC à 95%]</b>	<b>0,88</b> [0,84; 0,92]	<b>1,00</b> [0,95; 1,04]	<b>1,09</b> [1,02; 1,16]
Ratio [IC à 95%] P		0,88 [0,82 ; 0,94] <0,001	0,81 [0,74 ; 0,87] <0,001
<b><u>Pourcentage de réduction</u> [IC à 95%]</b>		<b>12%</b> [6 ; 18]	<b>19%</b> [13 ; 26]

### **► Critères de jugement secondaires suivant une analyse hiérarchisée prévue au protocole**

Les résultats sur les critères de jugement secondaires concernant le VEMS et la qualité de vie ont démontré une supériorité du groupe FF/UMEC/VI par rapport à l'association UMEC/VI ainsi qu'à l'association FF/VI.

Les résultats sont également en faveur du groupe FF/UMEC/VI sur la réduction du risque de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère.

**Tableau 3 : étude IMPACT – résultats sur les critères de jugement secondaires de l'analyse hiérarchisée**

<b>SEMAINE 52</b>	<b>FF/UMEC/VI 92/55/22 (N=4151)</b>	<b>FF/VI 92/22 (N=4134)</b>	<b>UMEC/VI 55/22 (N=2070)</b>
<b>Fonction respiratoire</b>			
N évalué à S52	3366	3060	1490
<b>Variation du VEMS résiduel en mL</b>	94	- 3	40
Différence [IC à 95%] p		97 mL [85 ; 109] <0,001 (S)	54 mL [39 ; 69] <0,001 (S)
<b>Répondeurs au VEMS*, n (%)</b>	1561 (38 %)	939 (23 %)	561 (27 %)
OR [IC à 95%] p		2,07 [1,88 ; 2,28] <0,001 (S)	1,64 [1,46 ; 1,84] <0,001 (S)
<b>Qualité de vie</b>			
N évalué à S52	3318	3026	1470
<b>Variation du score total SGRQ en unité</b>	-5,5	-3,7	-3,7
Différence [IC à 95%] p		-1,8 [-2,4 ; -1,1] <0,001 (S)	-1,8 [-2,6, -1,0] <0,001 (S)

Répondeurs SGRQ**, n (%)	1723 (42%)	1390 (34%)	696 (34%)
OR [IC à 95%] p		1,41 [1,29 ; 1,55] <0,001	1,41 [1,26 ; 1,57] <0,001
Exacerbations			
Nombre de patients ayant eu une exacerbation modéré / sévère	1 959	2 039	1 036
Délai de survenue de la première exacerbation modérée /sévère en jours (premier quartile)	112	81	73
Risque de survenue d'une exacerbation modérée ou sévère en % [IC à 95%]	49,9 [48,3 ; 51,5]	53,7 [52,1 ; 55,4]	53,3 [51,0 ; 55,6]
HR [IC à 95%] p		0,85 [0,80 ; 0,91] <0,001	0,84 [0,78 ; 0,91] <0,001
Réduction du risque de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère [IC à 95%] p		14,8 % [9,3, 19,9] <0,001	16 % [9,4, 22,1] <0,001

\*Les patients considérés comme répondeurs sont ceux ayant présenté une augmentation du VEMS résiduel d'au moins 100 mL par rapport à l'inclusion.

\*\*Les patients considérés comme répondeurs sont ceux ayant présenté une diminution du score total SGRQ d'au moins 4 unités par rapport à l'inclusion.

#### Autres critères de jugement secondaires (non inclus dans l'analyse hiérarchisée)

##### Exacerbations sévères :

Le taux annuel d'exacerbations sévères a été diminué de façon statistiquement significative dans le groupe FF/UMEC/VI (0,13 par patient par an) comparativement à UMEC/VI (0,19), ratio = 0,66 (IC95% [0,56 ; 0,78], p<0,001). La différence n'était pas statistiquement significative comparativement à FF/VI (0,15), ratio =0,87 (IC95% [0,76 ; 1,01], p=0,064).

Tableau 4 : étude IMPACT – résultats sur les exacerbations sévères (critère secondaire non inclus dans l'analyse hiérarchisée)

SEMAINE 52		FF/UMEC/VI 92/55/22 N=4151	FF/VI 92/22 N=4134	UMEC/VI 55/22 N=2070
Exacerbations sévères				
Exacer- bations sévères	N évalué à S52	4145	4133	2069
	Taux annuel [IC à 95%]	0,13 [0,12; 0,14]	0,15 [0,13; 0,16]	0,19 [0,17; 0,22]
	Ratio [IC à 95%] p		0,87 [0,76 ; 1,01] 0,064	0,66 [0,56 ; 0,78] <0,001
	Pourcentage de réduction [IC à 95%]		13% [-1 ; 24]	34% [22 ; 44]

##### Dyspnée (Score TDI) :

FF/UMEC/VI a démontré une réduction statistiquement significative de la dyspnée comparé à FF/VI mais cette diminution n'était pas statistiquement significative versus UMEC/VI.

Il y avait une proportion de répondeurs de 36%, 29% et 30% respectivement dans les 3 groupes FF/UMEC/VI, FF/VI et UMEC/VI correspondant à des odds ratio de 1,36 [1,19 ; 1,55] et 1,33 [1,13 ; 1,57], statistiquement significatifs (p<0,001).

**Tableau 5 : étude IMPACT – résultats sur les dyspnées (critère secondaire non inclus dans l'analyse hiérarchisée)**

SEMAINE 52		FF/UMEC/VI 92/55/22 N=2029	FF/VI 92/22 N=2014	UMEC/VI 55/22 N=1015
<b>Dyspnée</b>				
	N évalué à S52	1549	1392	670
<b>Score TDI</b>	<b>moyenne (SD)</b> [IC à 95%]	0,98 (0,079) [0,82 ; 1,13]	0,71 (0,083) [0,55 ; 0,87]	0,89 (0,120) [0,65 ; 1,12]
	Différence (SD) [IC à 95%] p		0,27 (0,115) [0,04 ; 0,49] 0,020	0,09 (0,144) [-0,19 ; 0,37] 0,522
	<b>Répondeurs TDI*, n</b> (%)	730 (36%)	591 (29%)	302 (30%)
	OR [IC à 95%] p		1,36 [1,19 ; 1,55] <0,001	1,33 [1,13 ; 1,57] <0,001

\* Les patients considérés comme répondeurs sont ceux ayant présenté une amélioration d'au moins une unité du score TDI.

### ► Analyse en sous-groupe en fonction du seuil d'éosinophiles

L'analyse du taux d'exacerbation et du délai jusqu'à exacerbation en fonction du taux d'éosinophiles sanguins (< ou ≥150 cellules/μL) montre que le taux d'éosinophiles pourrait être un indicateur de la réponse au CSI ou LABA/CSI dans la BPCO. En effet, la comparaison de FF/UMEC/VI à UMEC/VI montre que la réduction du taux d'exacerbations modérées ou sévères est plus marquée dans le groupe de patients avec un taux d'éosinophiles sanguins ≥150 cellules/μL (ratio = 0,68 ; IC 95 % [0,62 ; 0,75] ; p <0,001) que dans le groupe de patients avec un taux d'éosinophiles <150 cellules/μL (ratio = 0,88 ; IC 95 % [0,78 ; 0,99], p = 0,034). Cette différence en fonction du taux d'éosinophiles à l'inclusion n'est pas retrouvée lorsque FF/UMEC/VI est comparé à FF/VI (taux d'éosinophiles <150 cellules/μL : ratio = 0,80 ; IC 95 % [0,73 ; 0,88] ; p <0,001 ; taux d'éosinophiles ≥ 150 cellules/μL : ratio = 0,88 ; IC 95% [0,81 ; 0,96] ; p = 0,003).

FF/UMEC/VI a été supérieur à FF/VI ou UMEC/VI dans le sous-groupe des patients avec un taux d'éosinophiles ≥ 150 cellules/μL sur le taux d'exacerbations sévères et le délai jusqu'à une première exacerbation sévère ; alors que les réductions observées dans le groupe de patients avec un taux d'éosinophiles <150 cellules/μL n'étaient pas statistiquement significatives.

## 08.2 Qualité de vie

L'étude IMPACT (étude de supériorité en double aveugle comparant TRELEGY ELLIPTA l'association LAMA/LABA [UMEC/VI 55/22 μg] et l'association CSI/LABA [FF/VI 92/22 μg]) a inclus une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire SGRQ en tant que critère secondaire prévu dans l'analyse hiérarchisée. FF/UMEC/VI a démontré une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie comparé à UMEC/VI et FF/VI (cf. tableau 3). Le pourcentage de répondeurs (diminution du score total SGRQ d'au moins 4 unités par rapport à l'inclusion) a été de 42 %, 34 % et 34 % respectivement dans les 3 groupes FF/UMEC/VI, FF/VI et UMEC/VI correspondant à des odds ratio de 1,41 [1,29 ; 1,55] et 1,41 [1,26 ; 1,57], statistiquement significatifs (p<0,001).

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques (cf. RCP)

Le profil de tolérance de l'association FF/UMEC/VI a été établi à partir de trois études cliniques de phase III : l'étude FULFIL, l'étude 200812 et l'étude IMPACT correspondant à 5 589 patients exposés à l'association FF/UMEC/VI à la dose de 92/55/22 µg pendant 24 à 52 semaines.

Les effets indésirables rapportés au cours de ces études cliniques sont listés dans le tableau ci-après. Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables différaient selon les études, la fréquence la plus élevée a été retenue.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'association FF/UMEC/VI ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Pneumonie Infection des voies respiratoires supérieures Bronchite Pharyngite Rhinite Sinusite Syndrome grippal Rhinopharyngite Candidose buccale et pharyngée Infection des voies urinaires	Fréquent
	Infection virale des voies respiratoires	Peu fréquent
Troubles du système nerveux	Céphalée	Fréquent
Troubles oculaires	Vision floue (voir rubrique 4.4)	Indéterminée
Troubles cardiaques	Tachyarythmie supraventriculaire Tachycardie Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Douleur oropharyngée	Fréquent
	Dysphonie	Peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Constipation	Fréquent
	Sécheresse buccale	Peu fréquent
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie Douleur dorsale	Fréquent
	Fractures	Peu fréquent

La fréquence des réactions indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA.

#### **Risque de pneumonie :**

Dans l'étude IMPACT, l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour l'association FF/UMEC/VI (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour l'association FF/VI (n = 4 134) et 5 % (97 sujets) pour l'association UMEC/VI (n = 2 070). Des pneumonies d'issue fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (3,5 cas pour 1000 patient-année) recevant FF/UMEC/VI, chez 5 patients sur 4 134 (1,7 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association FF/VI, et chez 5 patients sur 2 070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association UMEC/VI.

### 8.3.2 Données post-commercialisation

Le 25 Mai 2018, GLAXOSMITHKLINE a soumis un premier rapport périodique d'évaluation du bénéfice-risque (PBRER) de TRELEGY ELLIPTA couvrant la période du 18 septembre 2017 au 17 mars 2018 (6 mois).

L'exposition dans le monde à l'association TRELEGY ELLIPTA était de 365 patients années en exposition cumulée. Au total, 241 effets indésirables (20 effets indésirables graves et 221 effets indésirables non graves) ont été rapportés.

Pendant cette période, une mise en garde concernant le risque de chorioretinopathie séreuse centrale, un effet systémique potentiel lié à la corticothérapie inhalée, a été ajoutée au RCP.

### 8.3.3 Plan de gestion des risques

Risques importants identifiés	Pneumonie
Risques potentiels importants	Événements cardiovasculaires graves
	Diminution de la densité minérale osseuse et fractures associées
Données manquantes	Tolérance pendant la grossesse et l'allaitement
	Tolérance chez l'insuffisant hépatique sévère

Aucun nouveau risque important, identifié ou potentiel, n'a été observé avec la triple association FF/UMEC/VI chez les patients atteints de BPCO. La pneumonie reste un risque important identifié qui s'applique à l'ensemble de la classe des CSI.

## 08.4 Résumé & discussion

L'extension d'indication de TRELEGY ELLIPTA (FF/UMEC/VI 92/55/22 µg), triple association fixe d'un CSI/LAMA/LABA, dans le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA repose sur les résultats de l'étude IMPACT déjà présentés dans l'avis d'inscription de TRELEGY ELLIPTA du 4 avril 2018, relatif au traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA. Les résultats de l'étude IMPACT sont rappelés ci-dessous

L'étude IMPACT (10 355 patients) est une étude de supériorité de 52 semaines ayant comparé TRELEGY ELLIPTA une association LAMA/LABA (UMEC/VI 55/22 µg [ANORO]) et une association CSI/LABA (FF/VI 92/22 µg [RELVAR ELLIPTA]) sur la réduction des exacerbations. Selon la classification GOLD, 48 % des patients avaient une BPCO sévère et 70 % avaient eu au moins 2 exacerbations modérées ou 1 sévère au cours de l'année précédente.

#### **Résultats sur les exacerbations :**

La réduction du taux d'exacerbations modérées à sévères à 52 semaines (critère de jugement principal) a été démontrée dans le groupe FF/UMEC/VI (0,91) comparativement :

- à l'association UMEC/VI (LAMA/LABA) (1,21) avec une diminution du taux annuel d'exacerbations de 25 % (IC 95 % [19 ; 30]) ;
- et comparativement à l'association FF/VI (CSI/LABA) (1,07) avec une diminution du taux annuel d'exacerbations de 15 % (IC 95 % [10 ; 20]).

L'étude IMPACT a inclus des patients dont une proportion significative (34%) était déjà sous trithérapie avant randomisation, et dont 20 % a donc eu une décroissance thérapeutique, avec sevrage corticoïde. Par l'analyse des délais jusqu'à la première exacerbation, il a été observé que les exacerbations dans le groupe LAMA/LABA survenaient particulièrement dans les 1<sup>er</sup> et 2<sup>eme</sup> mois après randomisation, et que l'incidence des exacerbations était quasi similaire entre

le groupe CSI/LAMA/LABA et le groupe LAMA/LABA dans les 10-11 mois suivants<sup>11,12</sup>. L'effet de la trithérapie CSI/LAMA/LABA observé dans l'étude IMPACT sur la réduction des exacerbations comparativement au groupe LAMA/LABA, pourrait de ce fait être en partie lié au schéma de l'étude, qui impliquait pour les patients randomisés LAMA/LABA, le retrait des CSI chez les patients déjà traités par CSI avant l'inclusion dans l'étude (> 70 % des patients), ainsi qu'à l'inclusion dans l'étude de patients ayant un antécédent d'asthme (les antécédents d'asthme n'étaient pas un critère d'exclusion). Une analyse post-hoc présentée par le laboratoire GSK, excluant les exacerbations survenues pendant le premier mois de l'étude, montre également une réduction de l'ordre de 6 % de l'amplitude de la différence entre FF/UMEC/VI et UMEC/VI sur la réduction des exacerbations.

Par ailleurs, l'analyse en sous-groupe en fonction du taux d'éosinophiles à l'inclusion montre que celui-ci pourrait être prédictif de la réponse au CSI. En effet, chez les patients dont le taux d'éosinophiles était  $\geq 150/\mu\text{l}$ , FF/UMEC/VI était supérieur à l'association UMEC/VI sur le taux et le délai de survenue d'une exacerbation sévère alors qu'aucune différence n'a été observée chez les patients dont le taux d'éosinophiles était  $< 150/\mu\text{l}$ .

### **Résultats sur la qualité de vie**

FF/UMEC/VI a été supérieur à l'association UMEC/VI et à l'association FF/VI sur l'amélioration de la qualité de vie mesurée par le score total SGRQ (critère de jugement secondaire).

Le pourcentage de répondeurs (score SGRQ  $\geq 4$ ) était de 42 %, 34 % et 34 % respectivement dans les 3 groupes FF/UMEC/VI, FF/VI et UMEC/VI correspondant à des odds ratio de 1,41 [1,26 ; 1,57] et 1,41 [1,29 ; 1,55], statistiquement significatifs ( $p < 0,001$ ).

### **Résultats sur la dyspnée**

Il n'a pas été démontré de réduction statistiquement significative de la dyspnée dans le groupe FF/UMEC/VI comparativement au groupe UMEC/VI. La réduction de la dyspnée était statistiquement significative comparativement à FF/VI.

Le pourcentage de répondeurs (score TDI  $\geq 1$ ) était de 36 %, 30 % et 29 % respectivement dans les 3 groupes FF/UMEC/VI, UMEC/VI et FF/VI correspondant à des odds ratio de 1,33 [1,13 ; 1,57] et 1,36 [1,19 ; 1,55], statistiquement significatifs ( $p < 0,001$ ).

### **Résultats sur la fonction respiratoire**

FF/UMEC/VI a été significativement supérieur à l'association à l'association UMEC/VI (gain de 54 mL) et FF/VI (gain de 97 mL) sur le VEMS résiduel à la semaine 52.

### **Effets indésirables**

Le profil de tolérance de FF/UMEC/VI est cohérent avec celui connu des trois principes actifs de cette association. Comme pour l'ensemble des médicaments contenant un corticoïde inhalé, le risque de pneumonie est un risque important identifié. Depuis la commercialisation de FF/UMEC/VI, une mise en garde concernant la survenue de chorioretinopathie séreuse centrale qui est considéré comme un effet systémique des corticoïdes inhalés a été ajoutée au RCP.

### **Discussion :**

- L'association fixe TRELEGY ELLIPTA permet une simplification du traitement chez des patients sévères nécessitant une triple thérapie inhalée associant deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) et un CSI, après échec d'une bithérapie LABA/LAMA,. L'intérêt sur l'observance d'une association fixe comparativement à la prise séparée des principes actifs reste cependant à démontrer.
- TRELEGY ELLIPTA a été plus efficace qu'une bithérapie LABA/LAMA sur la survenue d'exacerbations modérées à sévères, la qualité de vie et le VEMS dans une étude à 52 semaines. Cependant, les différences observées étaient modestes. Par ailleurs, le schéma de l'étude, avec inclusion de patients déjà sous trithérapie avant randomisation, complique

<sup>11</sup> Suissa S, Drazen JM. Making Sense of Triple Inhaled Therapy for COPD. N Engl J Med. 2018 May 3;378(18):1723-1724. doi: 10.1056/NEJMe1716802. Epub 2018 Apr 18.

<sup>12</sup> Suissa S, Ariel A. Triple therapy trials in COPD: a precision medicine opportunity. Eur Respir J. 2018 Dec 13;52(6).

son interprétation (avec pour certains patients escalade thérapeutique, mais pour d'autres décroissance thérapeutique). TRELEGY ELLIPTA ne s'est pas différencié de l'association LAMA/LABA sur les symptômes de dyspnée. D'après les analyses en fonction du taux d'éosinophiles à l'inclusion (seuil de 150/ $\mu$ L), celui-ci pourrait être un indicateur de la réponse au CSI ou LABA/CSI dans la BPCO.

- Sur la base des données d'efficacité et de tolérance et des traitements inhalés déjà disponibles dans la prise en charge de la BPCO, il n'est pas attendu d'impact de santé publique de TRELEGY ELLIPTA.

## 08.5 Programme d'études

A l'initiative du laboratoire, quatre études de phase IV sont prévues dans l'indication BPCO, elles sont résumées dans le tableau ci-dessous :

N° de l'étude	Description	Date prévisionnelle de mise à disposition des résultats
207626	Etude de phase IV, de 12 semaines, randomisée, double aveugle, double placebo, comparant la trithérapie (FF/UMEC/VI) à une monothérapie (TIO) sur la fonction pulmonaire et les symptômes chez les patients atteints de BPCO.	2019
207608/09	Etude de phase IV, de 12 semaines, randomisée, en double aveugle, triple placebo, comparant la trithérapie en un inhalateur unique (FF/UMEC/VI) à un traitement par multiples inhalateurs (Budésonide/Formotérol plus Tiotropium) sur la fonction pulmonaire et les symptômes chez les patients atteints de BPCO.	2019
206854	Etude d'efficacité « en vie réelle », de 24 semaines, randomisée, comparant FF/UMEC/VI administré avec l'inhalateur ELLIPTA à une triple thérapie administrée avec des inhalateurs multiples (non-ELLIPTA) chez des patients atteints de BPCO dans un contexte de pratique clinique quotidienne.	2020
206860	Etude d'efficacité « en vie réelle », prospective, de 52 semaines, comparant la triple thérapie FF/UMEC/VI administrée avec l'inhalateur ELLIPTA à une triple thérapie administrée avec des inhalateurs multiples (non-ELLIPTA) chez des patients atteints de BPCO dans un contexte de pratique clinique quotidienne aux USA avec analyse pré- post étude.	2021

TRELEGY ELLIPTA fait également l'objet d'un développement clinique dans l'indication asthme et 2 dosages sont en cours de développement pour cette indication :

1. Dosage 92/55/22  $\mu$ g qui est le même dosage que TRELEGY ELLIPTA ;
2. Dosage 184/55/22  $\mu$ g.

Le tableau ci-dessous résume les 2 principales études du programme de développement dans l'indication asthme :

N° de l'étude	Titre	Description	Date prévisionnelle de mise à disposition des résultats
205715	CAPTAIN	Etude de phase III, randomisée, double aveugle, en groupes parallèles, comparant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'association fixe FF/UMEC/VI à l'association fixe FF/VI, administrées en une fois par jour avec un dispositif poudre chez des patients avec un asthme insuffisamment contrôlé.	2019

206821	BAMBAM	Etude randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité d'une association fixe de FF/UMEC/VI (avec le système inhalé connecté) à l'association FP/SAL + Tiotropium chez des patients avec asthme insuffisamment contrôlé.	2021
--------	--------	---	------

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La Commission rappelle :

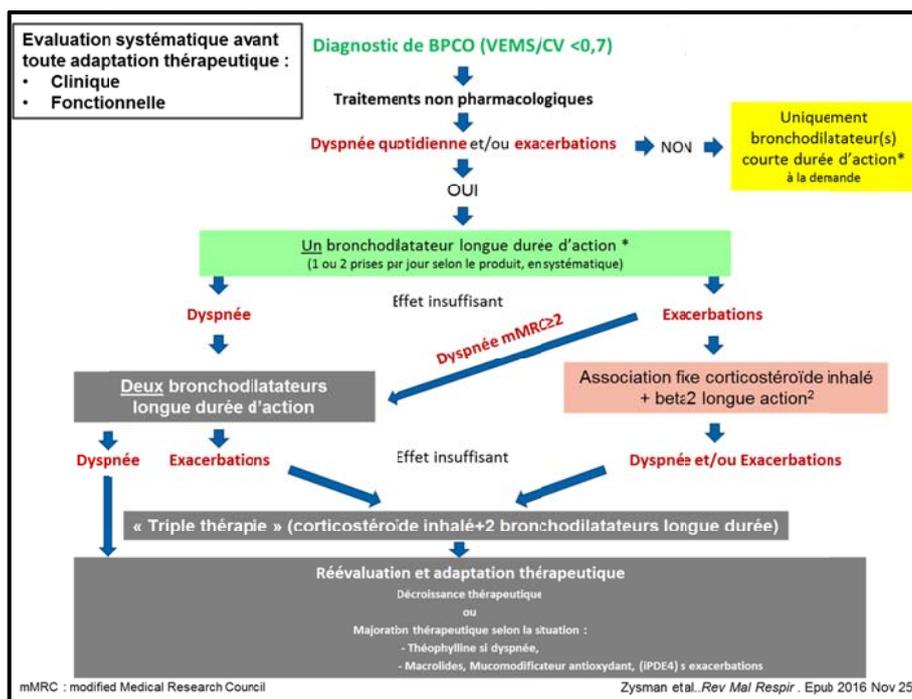
- l'importance d'accompagner les patients dans une prise en charge globale de la BPCO incluant le sevrage tabagique, l'activité physique et l'éducation thérapeutique,
- que l'observance, la technique d'utilisation du dispositif d'inhalation, les comorbidités et l'évolution de la fonction respiratoire doivent être systématiquement évalués avant toute adaptation thérapeutique ;
- qu'en cas d'efficacité insuffisante ou d'effet indésirable, une décroissance thérapeutique et en particulier l'arrêt des CSI doit être envisagée.

La stratégie thérapeutique recommandée par la SPLF<sup>4</sup> en 2016 est la suivante :

- Chez tous les patients, dès le diagnostic de BPCO posé par une épreuve fonctionnelle respiratoire (VEMS/CV < 0,70), **l'activité physique et une aide au sevrage tabagique est préconisée** ;
- Lorsque les symptômes (dyspnée) sont épisodiques et peu intenses, le traitement pharmacologique se limite aux bronchodilatateurs de courte durée d'action inhalés à la demande ;
- En cas de dyspnée quotidienne et/ou d'exacerbations, le traitement de première ligne est un bronchodilatateur de longue durée d'action, bêta-2 agoniste (LABA) ou anticholinergique (LAMA) en monothérapie.
- En cas de symptômes persistants malgré un traitement bien conduit, une bithérapie peut être proposée après :
  - avoir éliminé une autre cause d'inefficacité thérapeutique (diagnostic différentiel ou associé, mauvaise observance, technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation incorrecte),
  - vérifié la mise en œuvre d'une aide au sevrage tabagique,
  - effectué une évaluation respiratoire fonctionnelle.
- La bithérapie repose sur l'association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC ≥ 2). Chez les patients qui ont des exacerbations sans dyspnée significative associée, l'association d'un CSI et d'un LABA peut être envisagée.
- La trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est indiquée en cas de persistance d'exacerbations malgré une bithérapie.
- Dans tous les cas, une évaluation clinique et fonctionnelle est proposée 1 à 3 mois après modification, puis tous les 3 à 12 mois selon la sévérité de la BPCO.

Il est à noter que les recommandations GOLD 2019<sup>2</sup> incluent le taux d'éosinophiles sanguins dans la prise de décision du traitement pharmacologique pour les patients. Considérant qu'un traitement par CSI n'aurait pas ou peu d'effet chez les patients ayant un taux d'éosinophiles < 100 cellules/ $\mu$ L, l'ajout d'un CSI devrait être réservée aux patients ayant un seuil d'éosinophiles  $\geq$  100 cellules/ $\mu$ L. Cette différence d'effet en fonction du taux d'éosinophiles a été observée dans l'étude IMPACT comparant la trithérapie à l'association LABA/LAMA (seuil choisi 150/ $\mu$ L). Cependant cette attitude mérite que des données cliniques confirmatoires soient produites avant d'être recommandée.

Figure 1. Algorithme thérapeutique recommandé par la SPLF<sup>4</sup>



**Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :**

TRELEGY ELLIPTA est une association fixe triple, à base de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + LAMA. L'escalade vers une trithérapie CSI/LAMA/LABA doit être réservée aux patients qui continuent à présenter des exacerbations sous un traitement par LABA/LAMA.

TRELEGY ELLIPTA n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.

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.
- ▶ TRELEGY ELLIPTA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO.
- ▶ TRELEGY ELLIPTA associe deux bronchodilatateurs de longue durée d'action, vilanterol (LABA) et umeclidinium (LAMA) et un corticoïde inhalé, fluticasone. Cette triple association fixe a démontré sa supériorité par rapport à l'association d'un LAMA et d'un LABA sur la survenue d'exacerbations, la qualité de vie et le VEMS. Toutefois, les différences observées étaient modestes. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques représentées par les CSI, les LABA et les LAMA utilisés en triple association fixe ou libre sont nombreuses.
- ▶ TRELEGY ELLIPTA est une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA. L'escalade vers une trithérapie LABA/LAMA/CSI doit être réservée aux patients qui continuent à présenter des exacerbations sous un traitement par LABA/LAMA.

TRELEGY ELLIPTA n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- du besoin médical couvert par les corticoïdes inhalés et les bronchodilatateurs actuellement disponibles,
- de l'absence de réponse supplémentaire de TRELEGY ELLIPTA au besoin médical déjà couvert en l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,

TRELEGY ELLIPTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRELEGY ELLIPTA est modéré dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action.**

**Le service médical rendu par TRELEGY ELLIPTA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRELEGY ELLIPTA 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 continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action ».**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de TRELEGY ELLIPTA 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 continu de la**

**bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action ».**

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

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

**Prenant en compte :**

- **la démonstration de la supériorité de la triple association TRELEGY ELLIPTA (fluticasone/umeclidinium/vilanterol) comparativement à l'association d'un LAMA et d'un LABA (umeclidinium/vilanterol) sur la survenue d'exacerbations modérées à sévères (critère de jugement principal), la qualité de vie et le VEMS (critères de jugement secondaires exploratoires) dans une étude de 52 semaines,**
  - **mais avec une quantité d'effet modeste,**
- la Commission considère que TRELEGY ELLIPTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO sévère.**

## **010.3** Population cible

La population cible de l'extension d'indication de TRELEGY ELLIPTA correspond aux patients atteints de BPCO sévère, susceptibles de bénéficier d'une triple thérapie CSI/LAMA/LABA en cas d'effet insuffisant d'une bithérapie par LABA/LAMA.

Selon les données issues de la base de données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires extrapolées à la population française, 530 000 à 560 000 patients étaient traités par une association LABA/LAMA en 2015<sup>13</sup>.

Une extraction des données de la cohorte française Colibri-BPCO<sup>14</sup> de patients atteints de BPCO vus en consultation chez un pneumologue a été effectuée le 3 juillet 2017 afin de décrire le profil des patients ayant des exacerbations malgré une bithérapie LABA/LAMA. Dans cette cohorte, 133 patients ont eu au moins 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère dans l'année, sur les 451 traités par une bithérapie LABA/LAMA, soit 29,5 %. Rapporté à la population française traitée par une association LABA/LAMA selon les données de l'EGB, cela représente 155 000 à 165 000 patients.

L'extraction de la cohorte Colibri a également permis d'estimer à 50 % la proportion de patients BPCO sévères à très sévères (GOLD III ou IV) parmi les patients non contrôlés par une bithérapie LABA/LAMA. Ainsi, les patients éligibles au remboursement de TRELEGY ELLIPTA pour non contrôle par une bithérapie LABA/LAMA peuvent être estimés entre 78 000 à 82 000.

Cette estimation présente de nombreuses limites :

- Elle ne tient pas compte du mésusage connu des associations fixes inhalées (à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie par bronchodilatateur de longue durée d'action) dans la BPCO<sup>15,16,17</sup> ;

<sup>13</sup> Avis de transparence d'ANORO et SPIOLTO du 7 septembre 2016

<sup>14</sup> Kelkel E, Herengt F, Ben Saidane H, Veale D, Jeanjean C, Pison C, Aguilaniu B. COLIBRI: Improving clinical practice and producing relevant scientific data. Rev Mal Respir 2016;33(1): 5-16.

<sup>15</sup> Direction générale de la santé. Etude épidémiologique sur la BPCO. Rapport final. Paris: DGS; 2007. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_2007-2.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_2007-2.pdf).

<sup>16</sup> Jébrak G, Burgel PR, Caillaud D, Deslée G, Brinchault G, Chanez P, et al. Évolution des traitements de fond entre 2001 et 2012 chez les patients atteints de BPCO en France. Impact de la mise à disposition des anticholinergiques de longue durée d'action. Revue des Maladies Respiratoires 2017;34(5):535-43.

- De façon récente, les recommandations préconisent l'association d'un LABA/LAMA plutôt qu'une association LABA/CSI chez une majorité de patients relève d'une bithérapie. Il est anticipé une évolution des pratiques de prescription et une augmentation de la proportion de patients en échec de LABA/LAMA conjointement à une diminution des traitements CSI/LABA.

**La population cible de TRELEGY ELLIPTA en échec de LABA/LAMA ne peut être précisément quantifiée. Elle serait de l'ordre de 80 000 personnes.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

### ► Demandes de données

La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRELEGY ELLIPTA (avis du 4 avril 2018) :

« La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRELEGY ELLIPTA soient collectées, compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement).

La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. »

### ► Autres demandes

La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues compte-tenu du risque de mésusage de cette association fixe.

---

<sup>17</sup> Brusselle G et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Oct 15.