

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
4 avril 2018

*Date d'examen par la Commission : 21 mars 2018*

### ***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) / en cours d'attribution.</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« 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. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint***

SMR	<p>Faible dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <u>sévère</u> 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</p> <p>Insuffisant dans le traitement continu de la BPCO <u>modérée</u> 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</p>
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>la démonstration de la supériorité de TRELEGY ELLIPTA comparativement aux associations budésonide/formoterol (ICS + LABA) et fluticasone/vilanterol (ICS + LABA) sur le VEMS, la qualité de vie et la survenue d'exacerbations avec cependant des différences modestes ;</li> <li>la démonstration de la non-infériorité de TRELEGY ELLIPTA comparativement à une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilanterol et de la prise séparée d'umeclidinium sur le VEMS à 24 semaines,</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.</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 qui représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.</p> <p>TRELEGY ELLIPTA n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.</p> <p>La Commission rappelle qu'au stade de la bithérapie, l'association d'un corticostéroïde inhalé 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 <math>\geq 2</math>), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.</p>
Recommandations de la Commission	<p><b>► Demande de données</b>  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.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/11/2017		
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

---

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités des spécialités TRELEGY ELLIPTA. Le laboratoire sollicite également l'inscription d'un second nom de spécialité, ELEBRATO ELLIPTA. Par souci de clarté, dans la suite de l'avis, seul TRELEGY ELLIPTA est mentionné.

TRELEGY ELLIPTA est une association fixe de trois molécules composée de :

- 92 µg de furoate de fluticasone (FF) qui est un corticostéroïde de synthèse (ICS),
- 65 µg de bromure d'umeclidinium équivalent à 55 µg d'umeclidinium (UMEC), qui est un bronchodilatateur anticholinergique (antimuscarinique) de longue durée d'action (LAMA) et,
- 22 µg de vilanterol (VI), sous forme de trifénatate, qui est un agoniste bêta2-adrénergique de longue durée d'action administrés par voie inhalée (LABA).

L'indication d'AMM est 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.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« 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 (voir rubrique 5.1 pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO) ».

## 04 POSOLOGIE

---

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

En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle ».

## 05 BESOIN MEDICAL

La BPCO est, selon la définition du GOLD<sup>1</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 atteints, la BPCO est une source majeure de handicap par la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique, 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 du développement respiratoire, vieillissement accéléré).

La BPCO est une cause importante de morbidité chronique et de mortalité dans le monde entier. En France, environ 18 000 décès ont été liés à la BPCO en 2014.

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 pharmacologique de la BPCO stable et des exacerbations.

D'après les recommandations GOLD et de la SPLF<sup>2,3</sup>, le traitement pharmacologique de la BPCO se fait par paliers, en fonction de la sévérité et de la réponse au traitement (cf. chapitre stratégie thérapeutique).

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 corticoïde inhalé (ICS) peut être proposée. Une triple thérapie associant un LABA, un LAMA et un ICS ne doit s'envisager qu'en cas d'échec de la bithérapie.

Compte-tenu de l'efficacité symptomatique modeste des bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés actuellement disponibles, le besoin médical dans le traitement de la BPCO sévère est partiellement couvert.

<sup>1</sup> Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - 2017 report [en ligne]. : Global initiative for chronic obstructive lung disease 2017. Disponible sur : <http://goldcopd.org>

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

<sup>3</sup> 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 d'ICS, de LABA et de LAMA (cf. Tableau 1). Les ICS 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>BRETARIS GENUAIR</b> 322 µg (aclidinium) <i>Menarini</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	17/04/2013 Inscription	Insuffisant	NA	Non
<b>EKLIRA GENUAIR</b> 322 µg (aclidinium) <i>Almirall</i>		17/04/2013 Inscription	Insuffisant	NA	Non
<b>SEEBRI BREEZHALER</b> 44 µg (glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>		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 (uméclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i>		20/01/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui
<b>Associations fixes ICS + 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	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	08/03/2017 RI et EI	Modéré	NA	Oui

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
(budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i>					
<b>SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg/dose</b> (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 µg/50 µg/dose</b> (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 µg/50 µg/dose</b> (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 µg/dose</b> (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 µg/500 µg</b> (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 µg</b> (vilanterol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	17/12/2014 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
<b>REVINTY ELLIPTA 92/22 µg</b> (vilanterol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	08/03/2017 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
<b>Associations fixes LABA + LAMA</b>					
<b>ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg</b> (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>BRIMICA GENUAIR 340/12 µg</b> (formotérol / aclidinium) <i>Menarini</i>					
<b>ANORO 55/22 µg</b> (vilanterol / umécclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i>					
<b>SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg</b> (olodatérol / tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>					
<b>Associations fixes ICS + LABA + LAMA</b>					
<b>TRIMBOW 100/6/12,5 µg</b> (Beclometasone / formoterol / 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 corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2		En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
<i>Chiesi, France</i>	agoniste de longue durée d'action				

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu ; EI : Extension d'indication ; ICS : 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 d'ICS, de LABA et de LAMA mentionnées dans le tableau.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Europe	Evaluation en cours selon les procédures nationales, suite à l'obtention d'AMM le 15 Novembre 2017.	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de la spécialité TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 µg<sup>4</sup> repose sur trois études de phase III :

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

Les études IMPACT et CTT200812 ont été réalisées en parallèle de la procédure de demande d'AMM et n'ont donc pas été évaluées par l'EMA.

L'étude IMPACT répond aux recommandations du SAWP<sup>5</sup> sur le choix du critère de jugement principal et du comparateur, qui sont les plus appropriés à utiliser. Ces deux études ont été soumises à l'EMA le 13 février 2018 dans le cadre d'une demande de variation pour une extension d'indication chez les patients atteints de BPCO modérée à sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bronchodilatateur LABA/LAMA.

<sup>4</sup> Les doses décrites dans les RCP des spécialités inhalées en respiratoire correspondent aux doses réellement absorbées par le patient alors que les doses décrites dans les essais cliniques correspondaient aux doses présentes dans l'inhalateur avant inhalation par le patient. Par souci de clarté, les doses décrites dans ce présent avis suivent celles du RCP. Ainsi, TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 µg correspond à TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 µg.

<sup>5</sup> Il s'agit d'un groupe consultatif scientifique du CHMP de l'EMA qui apporte un conseil scientifique et une assistance de protocole aux sociétés développant des médicaments (Scientific Advice Working Party)

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 TRELEGY ELLIPTA versus association fixe de budésonide/formotérol

REFERENCE	Etude FULFIL <sup>6</sup> (CTT116853)
Objectifs principaux	Evaluer les effets de l'association <b>fluticasone/umeclidinium/vilanterol (FF/UME/C/VI)</b> en comparaison à l'association <b>budésonide/formotérol (BUD/FOR)</b> sur le VEMS et la qualité de vie chez les patients atteints de BPCO (modérée à sévère)
Méthode	Etude de phase III internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en 2 groupes parallèles versus comparateur actif.
Cadre et lieu de l'étude	162 centres répartis dans 15 pays en Europe et Asie (pas de centre en France), de janvier 2015 à avril 2016.
Critères d'inclusion	<p>Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>âgés d'au moins 40 ans,</li> <li>fumeurs ou ex-fumeurs (au moins 10 paquets-années<sup>7</sup> à la visite d'inclusion),</li> <li>diagnostic de BPCO (définie par ATS/ERS<sup>8</sup>),</li> <li>avec un score COPD assessment test<sup>9</sup> (CAT) <math>\geq 10</math>.</li> <li>avec un VEMS post-bronchodilatateur <math>&lt; 50\%</math> de la valeur théorique normale</li> <li><b>OU</b> avec un VEMS post-bronchodilatateur <math>&lt; 80\%</math> de la valeur théorique normale et un antécédent d'au moins 2 exacerbations<sup>10</sup> modérées ou 1 sévère au cours des 12 mois précédents,</li> <li>rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur <math>&lt; 0,7</math> suivant l'administration de salbutamol,</li> <li>étant sous traitement de fond pendant au moins 3 mois avant inclusion.</li> </ul>
Schéma de l'étude	<p>*A subset of approximately 400 subjects were planned to be treated for up to 52 weeks</p>
Traitements	<p>Les patients étaient randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la triple association FF/UME/C/VI 92/55/22 µg (TRELEGY ELLIPTA) à la posologie d'une inhalation par jour (conformément à l'AMM) et un placebo sous le dispositif Turbuhaler deux fois</li> </ul>

<sup>6</sup> Lipson DA et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2017;196(4):438-46

<sup>7</sup> Paquet-années = nombre de cigarettes consommées par jour multiplié par le nombre d'années de tabagisme/20

<sup>8</sup> Celli BR et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004;23:932-46

<sup>9</sup> Echelle allant de 0 à 40 avec le plus grand score indiquant la maladie la plus sévère.

<sup>10</sup> Une exacerbation était définie par une aggravation prolongée de l'état du patient (dyspnée, toux et/ou production d'expectoration/purulence), au-delà des variations normales quotidiennes, d'apparition rapide et nécessitant soit un changement du traitement régulier chez un patient avec une BPCO sous-jacente, comprenant la prescription de corticostéroïdes systémiques et/ou d'antibiotiques, soit l'hospitalisation du patient. Par ailleurs, un passage aux urgences pour une exacerbation de BPCO était considéré comme acceptable pour remplir ce critère.

Les exacerbations étaient classées comme modérées ou sévères selon la définition de l'EMA :

- modérée : exacerbation nécessitant un traitement par corticostéroïde par voie systémique et/ou des antibiotiques,
- sévère : exacerbation nécessitant une hospitalisation du patient ou conduisant au décès.

	<p>par jour,ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la double association budésonide/formotérol 400/12 µg (SYMBICORT TURBUHALER) à la posologie d'une inhalation deux fois par jour (conformément à l'AMM) et un placebo sous le dispositif Ellipta une fois par jour.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Co-critère de jugement principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation du VEMS résiduel à S24 rapport à l'inclusion,</li> <li>- Variation du score total SGRQ<sup>11,12</sup> à S24 rapport à l'inclusion.</li> </ul>
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux annuel d'exacerbations modérées/sévères,</li> <li>- Score de dyspnée TDI<sup>13</sup>,</li> <li>- Proportion de répondeurs au score de dyspnée TDI,</li> <li>- Variation du score CAT par rapport à l'inclusion,</li> <li>- Proportion de répondeurs au score CAT,</li> <li>- Proportion de répondeurs SGRQ.</li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon a été basé sur les co-critères de jugement principaux: VEMS résiduel et score total SGRQ.</p> <p>Un total de 1 800 patients (900 patients par groupe) devait être randomisé afin d'avoir 1 376 patients évaluables à S24 (688 patients dans chaque groupe), en prenant en compte un taux d'attrition de 30 % à cette date d'évaluation.</p> <p>Cette taille d'effectif permettait d'assurer :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une puissance globale de plus de 90 % pour l'analyse principale d'efficacité, notamment une différence moyenne de 80 mL en faveur de FF/UMEC/VI sur la variation du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion, et</li> <li>- une puissance de 90 % pour détecter une différence moyenne de 2,5 unités en faveur de FF/UMEC/VI pour le score SGRQ total.</li> </ul>
Analyse statistique	<p>Un modèle mixte à mesures répétées a été utilisé pour <u>l'analyse des deux co-critères de jugement principaux</u>. Etant donné la multiplicité des tests, une procédure de Hochberg a été utilisée pour contrôler le risque alpha global. Le critère de jugement principal était considéré comme atteint si les 2 co-critères de jugement principaux étaient significatifs au seuil de 0,05 (si pour l'un d'entre eux le <math>p &gt; 0,05</math>, l'autre co-critère de jugement ne serait considéré comme significatif que si le <math>p</math> correspondant était inférieur à 0,025).</p> <p><u>Les critères de jugement secondaires</u> ne pouvaient être analysés qu'en cas de significativité d'au moins un des 2 co-critères de jugement principaux (selon la procédure de Hochberg). Les critères de jugement secondaires n'ont pas été ajustés pour la multiplicité et ils n'ont pas été évalués selon une procédure d'analyse hiérarchique.</p> <p>Les covariables prises en compte dans les effets fixes étaient les suivantes : le groupe de traitement, le statut tabagique, la région géographique, la visite, la valeur initiale et les interactions valeur initiale/visite et groupe de traitement/visite.</p> <p>Les analyses à 24 semaines ont été réalisées sur la population ITT (population en intention de traiter). Les analyses à 52 semaines ont été réalisées sur la population EXT<sup>14</sup> (population d'extension) à titre exploratoire.</p>

<sup>11</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).

<sup>12</sup> Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD 2005;2:75-79

<sup>13</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  $\geq 1$  unité.

<sup>14</sup> La population d'extension (EXT) correspond à tous les patients de la population ITT inclus dans le sous-groupe avec extension à **52 semaines** (environ 400) afin d'évaluer en particulier le profil de tolérance.

## Résultats

### ► Répartition des patients

Population	Nombre de patients		
	FF/UMEC/VI 92/55/22	BUD/FOR 400/12	Total
ITT (S24)	911	899	1810
EXT (S52)	210	220	430

Au total, 1 810 patients ont été inclus dans la population ITT, 911 patients étaient traités par FF/UMEC/VI et 899 patients par BUD/FOR. La majorité des patients a terminé l'étude et a réalisé les visites prévues au protocole : 92 % dans le groupe FF/UMEC/VI et 87 % dans le groupe BUD/FOR. Les arrêts prématurés du traitement étaient principalement dus à la décision du patient ou de son entourage (2 % du groupe FF/UMEC/VI et 5 % dans le groupe BUD/FOR), à des effets indésirables (4 % du groupe FF/UMEC/VI et 3 % du groupe BUD/FOR) ou à un manque d'efficacité (1 % groupe FF/UMEC/VI et 4 % du groupe BUD/FOR).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Les patients étaient majoritairement des hommes (74 %) et avaient un âge moyen de  $64,2 \pm 8,6$  ans. Les patients avaient une BPCO modérée (33 %), sévère (54 %) ou très sévère (13 %) selon la classification GOLD. Au total, 54 % des patients avaient eu au moins 2 exacerbations modérées ou une exacerbation sévère durant l'année précédant l'inclusion dans l'essai. Tous les patients étaient soit des anciens fumeurs (56 %) ou des fumeurs actifs (44 %) avec un nombre moyen de paquets années de 39,4. La durée moyenne du tabagisme était de 36,7 ans.

A l'inclusion dans l'étude, 29 % des patients recevaient une association LABA/ICS, 28 % une association LABA/LAMA/ICS, 10 % une association de bronchodilatateurs LABA/LAMA, 9 % une monothérapie par LAMA et moins de 1 % recevaient une association ICS/LAMA.

### ► Co-critères de jugement principaux

A la semaine 24, dans la population ITT, les différences moyennes ajustées entre les deux groupes sur les deux co-critères de jugement principaux ont été statistiquement significatives en faveur des patients du groupe FF/UMEC/VI.

Une amélioration de la fonction respiratoire et une amélioration de la qualité de vie ont été démontrées chez les patients traités par FF/UMEC/VI.

Population ITT (S24)		FF/UMEC/VI 92/55/22 (n=911)	BUD/FOR 400/12 (n=899)
<b>Fonction respiratoire</b>			
Variation du VEMS résiduel en mL	N évalué	836	781
	<b>moyenne (SD)</b>	<b>142 (8,3)</b>	<b>-29 (8,5)</b>
	Différence [IC à 95 %] p	<b>171 mL</b> [148 ; 194] <b>&lt;0,001</b>	
<b>Qualité de vie</b>			
Variation du SGRQ en unité	N évalué	846	791
	<b>moyenne (SD)</b>	<b>-6,6 (0,45)</b>	<b>-4,3 (0,46)</b>
	Différence [IC à 95 %] p	<b>-2,2</b> [-3,5 ; -1,0] <b>&lt;0,001</b>	

## ► Critères de jugement secondaires

### - VEMS et qualité de vie à 52 semaines

Dans le sous-groupe de patients traités et suivis pendant 52 semaines (430/1810), la supériorité de FF/UMEV/VI comparativement à BUD/FOR a été maintenue sur le VEMS mais pas en termes de qualité de vie.

Population EXT (S52)		FF/UMEV/VI 92/55/22 (n=210)	BUD/FOR 400/12 (n=220)
<b>Fonction respiratoire</b>			
Variation du VEMS résiduel en mL	N évalué	183	171
	<b>moyenne (SD)</b>	<b>126 (17)</b>	-53 (17,2)
	Différence [IC à 95 %] p	<b>179 mL</b> [131 ; 226] <0,001	
<b>Qualité de vie</b>			
Variation du SGRQ en unité	N évalué	182	174
	<b>moyenne (SD)</b>	<b>-4,6 (1,01)</b>	-1,9 (1,03)
	Différence [IC à 95 %] p	<b>-2,7</b> [-5,5 ; 0,2] p=0,065, NS	

### - Patients répondeurs sur le VEMS et la qualité de vie à 24 et 52 semaines

En termes de patients répondeurs, FF/UMEV/VI a été supérieur à l'association BUD/FOR sur le VEMS (amélioration du VEMS résiduel  $\geq 100$  mL) et la qualité de vie (amélioration du score SGRQ  $\geq 4$  points) à 24 semaines et à 52 semaines.

	Population ITT (S24)		Population EXT (S52)	
	FF/UMEV/VI 92/55/22 (n=911)	BUD/FOR 400/12 (n=899)	FF/UMEV/VI 92/55/22 (n=210)	BUD/FOR 400/12 (n=220)
<b>Fonction respiratoire</b>				
Répondeur VEMS résiduel <sup>15</sup>	N évalué	907	892	210
	<b>% (N)</b>	50 % (453)	21 % (184)	46 % (96)
	OR [IC à 95 %] p	4,03 [3,27 ; 4,97] <0,001		4,79 [3,02 ; 7,61] <0,001
<b>Qualité de vie</b>				
Répondeur SGRQ <sup>16</sup>	N évalué	904	893	209
	<b>% (N)</b>	50 % (448)	41 % (368)	44 % (91)
	OR [IC à 95 %] p	1,41 [1,16 ; 1,70] <0,001		1,50 [1,01 ; 2,24] 0,046

### - Exacerbations, dyspnée et symptômes de BPCO

Les patients traités par FF/UMEV/VI ont eu moins d'exacerbations modérées ou sévères que les patients du groupe BUD/FOR à la semaine 24 (Ratio = 0,65 ; IC95% [0,49 ; 0,86], p=0,002). Une diminution du taux annuel d'exacerbations modérées à sévères a également été observée à 52 semaines dans la population EXT (Ratio = 0,56 ; IC95% [0,37 ; 0,85], p=0,006).

Les résultats étaient en faveur de FF/UMEV/VI sur la dyspnée et les symptômes ressentis à la semaine 24 mais pas la semaine 52.

<sup>15</sup> Les patients considérés comme répondeurs ont une augmentation du VEMS résiduel supérieur ou égal à 100 mL par rapport à l'inclusion.

<sup>16</sup> Les patients considérés comme répondeurs ont une diminution du score de 4 unités ou plus par rapport à l'inclusion.

		Population ITT (S24)		Population EXT (S52)	
		FF/UMEC/VI 92/55/22 (n=911)	BUD/FOR 400/12 (n=899)	FF/UMEC/VI 92/55/22 (n=210)	BUD/FOR 400/12 (n=220)
<b>Exacerbations</b>					
Taux annuel moyen d'exacerbations modérées ou sévères	N évalué	907	892	210	219
	<b>Taux annuel</b>	0,22	0,34	0,20	0,36
	Ratio [IC à 95 %] P	0,65 [0,49 ; 0,86] 0,002		0,56 [0,37 ; 0,85] 0,006	
<b>Dyspnée</b>					
Score TDI	N évalué	839	788	182	173
	<b>moyenne (SD)</b>	2,29 (0,096)	1,72 (0,099)	1,74 (0,221)	1,39 (0,226)
	Différence [IC à 95 %] P	0,57 [0,30 ; 0,84] 0,001		0,34 [-0,28 ; 0,97] 0,279	
Répondeurs score TDI <sup>17</sup>	N évalué	903	888	209	218
	<b>% (N)</b>	61 % (553)	51 % (455)	53 % (110)	46 % (101)
	OR [IC à 95%] P	1,61 [1,33 ; 1,95] 0,001		1,35 [0,91 ; 1,99] 0,132	
<b>Symptômes de la BPCO</b>					
Variation du score CAT	N évalué	882	859	207	212
	<b>Variation (SD)</b>	- 2,5 (0,18)	- 1,6 (0,19)	-1,7 0,41	-1,0 0,42
	Différence [IC à 95%] P	- 0,9 [-1,4 ; -0,4] <0,001		-0,8 [-1,9 ; 0,4] 0,181	
Répondeurs score CAT en %	N évalué	902	885	209	217
	<b>% (N)</b>	53 % (482)	45 % (402)	44 % (93)	35 % (76)
	OR [IC à 95%] P	1,44 [1,19 ; 1,75] 0,001		1,50 [1,00 ; 2,25] 0,048	

### 8.1.2 TRELEGY ELLIPTA versus fluticasone /vilanterol et umeclidinium/vilanterol

REFERENCE	Etude IMPACT <sup>18,19</sup> (CTT116855)
Objectifs principaux	Evaluer l'efficacité de l'association <b>fluticasone/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI)</b> comparée aux associations fixes <b>fluticasone /vilanterol (FF/VI)</b> ou <b>umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI)</b> sur la réduction du taux annuel des exacerbations <b>modérées et sévères</b> chez les patients atteints de BPCO.
Méthode	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en 3 groupes parallèles versus comparateur actif.
Cadre et lieu de l'étude	1 070 centres répartis dans 37 pays en Europe dont la France (18 centres), Asie, Etats-Unis.
Critères d'inclusion	Les critères d'inclusion étaient superposables à ceux de l'étude FULFIL sauf le critère d'inclusion suivant : VEMS post-bronchodilatateur <50% de la normale <b>et un antécédent de ≥1 exacerbation</b>

<sup>17</sup> Les patients considérés comme répondeurs ont une augmentation du score d' 1 unité ou plus par rapport à l'inclusion.

<sup>18</sup> Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, Barnacle H, Brealey N, Mohindra R, et al. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. European Respiratory Journal. août 2016;48(2):320-30.

<sup>19</sup> Résultats de l'étude IMPACT non encore publiés. Confirmation de soumission des résultats au New England Journal of Medicine datant du 15 novembre 2017 par le laboratoire.

<p><b>modérée ou sévère</b>  <b>OU</b> <math>50\% \leq \text{VEMS}</math> post-bronchodilatateur <math>&lt;80\%</math> de la normal et un antécédent de <math>\geq 2</math> exacerbations modérées ou <math>\geq 1</math> exacerbation sévère au cours des 12 mois précédents.</p>	
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>Les patients ont été traités pendant 52 semaines.  <i>Source : rapport de l'étude IMPACT</i></p>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<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 92/22µg 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><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b>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 <b>UMEC/VI</b>.</li> <li>- Taux annuel d'exacerbations modérées à sévères des patients recevant FF/UMEC/VI vs <b>FF/VI</b>.</li> </ul>
<p><b>Parmi les critères de jugement secondaires</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation du VEMS résiduel à 52 semaines comparant FF/UMEC/VI vs <b>FF/VI</b> par rapport à l'inclusion.</li> <li>- Variation du SGRQ à 52 semaines comparant FF/UMEC/VI vs <b>FF/VI</b> 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 <b>FF/VI</b> et <b>UMEC/VI</b>.</li> <li>- Taux annuel des exacerbations sévères en comparant la triple association FF/UMEC/VI aux associations fixes <b>FF/VI</b> et <b>UMEC/VI</b>.</li> </ul>
<p><b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b></p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon a été 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 composant CSI à un traitement par LABA serait de 15 % pour l'association FF/UMEC/VI par rapport à l'association UMEC/VI,</li> <li>- un taux d'exacerbation pour FF/UMEC/VI estimé à 0,80, avec un taux d'exacerbation estimé à 12 % plus bas (environ 0,91) par rapport à FF/VI et un taux d'exacerbation estimé à 15 % plus bas (environ 0,94) par rapport à FF/VI.</li> </ul> <p>Afin d'avoir une puissance de 90 %, 4000 patients dans les groupes FF/UMEC/VI et FF/VI, et 2000 patients dans le groupe UMEC/VI devaient être randomisés soit un total de 10 000 patients.</p> <p>Les calculs sont basés sur une régression binomiale négative avec une estimation du paramètre de dispersion de 0,75 et un seuil de significativité de 1 % en bilatéral.</p> <p>Les patients étaient randomisés selon un ratio 2 :2 :1.</p>

Analyse statistique	<p>Les analyses à 52 semaines ont été réalisées sur la population ITT. <u>Les comparaisons du critère principal</u> ont été analysées 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). 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. <u>Les critères de jugement secondaires</u> ne pouvaient être analysés qu'en cas de significativité d'au moins l'une des deux comparaisons du critère de jugement principal. 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 <b>FF/VI</b> sur le VEMS à S52 <b>et</b> comparaison de FF/VI/UMEC vs <b>FF/VI</b> sur le SGRQ à S52 (suivant un modèle mixtes 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 et/ou sévère (utilisant un modèle de Cox).</li> </ol>
---------------------	---

## 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.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les trois groupes de traitement.

La majorité des patients a terminé l'étude (88 %).

Les patients étaient majoritairement des hommes (66 %) et avaient un âge moyen de  $65,3 \pm 8,3$  ans. La proportion de patients ayant eu moins de 2 exacerbations modérées ou 1 sévère au cours de l'année précédente était 70 %. 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.

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

### ► Critères de jugement principaux

En population ITT, il y a eu moins d'exacerbations modérées ou sévères dans le groupe TRELEGY ELLIPTA (0,91) comparativement au groupe FF/VI (1,07), ratio =0,85 (IC95% [0,80 ; 0,90], p<0,001), soit une diminution de 15% du taux annuel d'exacerbations, et comparativement au groupe UMEC/VI (1,21), ratio = 0,75 (IC95% [0,70 ; 0,81], p<0,001), soit une diminution de 25% du taux annuel d'exacerbations. La supériorité de l'association fixe FF/UMEC/VI a été démontrée par rapport aux deux comparateurs sur le critère de jugement principal.

SEMAINE 52	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 (N=4 151)	FF/VI 100/25 (N=4 134)	UMEC/VI 62,5/25 (N=2 070)
<b>Exacerbations modérés à sévères</b>			
N évalué à S52	4145	4133	2069
<b>Taux annuel d'exacerbations modérés/sévères [IC à 95%]</b>	<b>0,91 [0,87 ; 0,95]</b>	<b>1,07 [1,02 ; 1,12]</b>	<b>1,21 [1,14 ; 1,29]</b>
Rate Ratio [IC à 95%] p		0,85 [0,80 ; 0,90] <0,001 (S)	0,75 [0,70 ; 0,81] <0,001 (S)

S : différence statistiquement significative

## ► Critères de jugement secondaires suivant une analyse hiérarchique

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

SEMAINE 52	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62,5/25 (N=2070)
<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		<b>97 mL</b> [85 ; 109] <0,001	54 mL [39 ; 69] <0,001
<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	1,64 [1,46 ; 1,84] <0,001
<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		<b>-1,8</b> [-2,4 ; -1,1] <0,001	-1,8 [-2,6, -1,0] <0,001
<b>Répondeurs SGRQ**, n (%)</b>	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
<b>Exacerbations</b>			
Nombre de patients ayant eu une exacerbation modérée / sévère	1 959	2 039	1 036
<b>Délai de survenue de la première exacerbation modérée /sévère en jours (premier quartile)</b>	112	81	73
<b>Risque de survenue d'une exacerbation modérée ou sévère en %</b>	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		14,8 % [9,3, 19,9] <0,001	16 % [9,4, 22,1] <0,001
[IC à 95%] p			

\* 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 hiérarchique)

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

Une diminution de la dyspnée a été observée dans le groupe FF/UMEC/VI comparativement à FF/VI, mais aucune différence n'a été observée comparativement à UMEC/VI.

SEMAINE 52		FF/UMEC/VI 100/62,5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62,5/25 N=2070
<b>Exacerbations sévères</b>				
<b>Exacerbations sévères</b>	N évalué à S52	4145	4133	2069
	<b>Taux annuel [IC à 95%]</b>	<b>0,13</b> [0,12; 0,14]	<b>0,15</b> [0,13; 0,16]	<b>0,19</b> [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
	<b>Pourcentage de réduction [IC à 95%]</b>		<b>13%</b> [-1 ; 24]	<b>34%</b> [22 ; 44]

SEMAINE 52		FF/UMEC/VI 100/62,5/25 N=2029	FF/VI 100/25 N=2014	UMEC/VI 62,5/25 N=1015
<b>Dyspnée</b>				
<b>Score TDI</b>	N évalué à S52	1549	1392	670
	<b>moyenne (SD) [IC à 95%]</b>	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%)
	<b>OR [IC à 95%] p</b>		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.

### 8.1.3 TRELEGY ELLIPTA versus une association libre fluticasone/vilanterol et umeclidinium à 24 semaines

REFERENCE	Etude CTT200812 <sup>20</sup>
Objectifs principaux	Evaluer l'efficacité de la triple association fixe <b>fluticasone/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI)</b> 92/55/22 µg comparée à l'association fixe <b>fluticasone/ vilanterol (FF/VI)</b> 92/22 µg et <b>umeclidinium (UMEC)</b> 55 µg sur la fonction respiratoire après 24 semaines de traitement.
Méthode	Etude de non infériorité, phase IIIB, 24 semaines, randomisée, en double aveugle, en 2 groupes parallèle versus comparateur actif.
Cadre et lieu de l'étude	126 centres dans 12 pays ont participé à cette étude 6 pays au sein de l'Union Européenne dont la France et 6 pays hors UE

<sup>20</sup> Bremner PR, Birk R, Brealey N, Ismaila AS, Zhu C-Q, Lipson DA. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. Respir Res. 2018 ;19 :19

Critères d'inclusion/non inclusion	Les critères d'inclusion/non inclusion sont similaires à ceux de l'étude IMPACT.
Schéma de l'étude	
Traitements étudiés	<p>Les patients étaient randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FF/UMEC/VI - 92/55/22 µg et placebo (1 inhalation par jour via ELLIPTA)</li> <li><b>OU</b></li> <li>- FF/VI - 92/22 µg et UMEC - 55 µg (1 inhalation par jour via ELLIPTA)</li> </ul>
Critère de jugement principal	Variation du VEMS résiduel à la semaine 24 par rapport à l'inclusion
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>De nombreux critères de jugement secondaires ont été analysés, sans méthode d'ajustement pour multiplicité des analyses notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportion de répondeurs SGRQ à la semaine 24</li> <li>- Variation du SGRQ à la semaine 24 par rapport à l'inclusion</li> <li>- Proportion de répondeurs au score TDI à la semaine 24</li> <li>- Score TDI à la semaine 24</li> <li>- Délai de survenue d'exacerbation modérée ou sévère</li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Un total de 1020 patients devait être randomisé afin de montrer une puissance globale de 90 %, en tenant compte qu'approximativement 20 % des patients randomisés quitteraient l'étude et seraient exclus de la population per protocole modifiée à la semaine 24.</p> <p>Le calcul de la taille de l'échantillon a utilisé un niveau de significativité unilatéral de 2,5 % et une estimation de l'écart type du VEMS résiduel à la semaine 24 de 220mL. La non-infériorité de FF/UMEC/VI par rapport à FF/VI+UMEC serait démontrée en se basant sur le VEMS résiduel à la semaine 24, quand la marge de non-infériorité est de 50mL et que la moyenne réelle de la différence entre les traitements est supposée égale à 0 mL.</p> <p>Les populations ayant servi pour les analyses d'efficacité et de tolérance étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La population en intention de traiter (ITT) : correspond à tous les patients randomisés dans le groupe alloué ayant reçu au moins une dose de traitement.</li> <li>- La population per protocole modifiée (mPP) : comprend tous les sujets de la population ITT qui n'ont pas de déviation totale au protocole considérée comme ayant un impact sur l'efficacité. Toutes données sur une exacerbation modérée ou sévère ou une pneumonie ont été exclues de l'analyse mPP.</li> </ul>
Analyse statistique	<p>La borne de non infériorité a été fixée à 50 mL, ce qui correspond à la moitié de la différence minimale cliniquement pertinente généralement acceptée pour le VEMS résiduel.</p> <p>La non-infériorité de FF/UMEC/VI par rapport à FF/VI + UMEC serait démontrée en se basant sur le VEMS résiduel à la semaine 24, quand la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les deux groupes est supérieure au seuil de non-infériorité défini par le protocole de -50 mL.</p> <p>Le critère de jugement principal, variation du VEMS résiduel à la semaine 24, a été analysé dans la population Per Protocol modifiée en utilisant un modèle d'analyse mixte à mesures répétées comprenant le VEMS résiduel.</p> <p>Les covariables incluses étaient le nombre de bronchodilatateurs longue durée d'action par jour, la valeur de VEMS à l'inclusion, la visite, la région géographique, l'interaction entre la visite et l'inclusion.</p> <p>L'analyse mixte à mesures répétées a également été réalisée dans la population en ITT. L'analyse des critères de jugement secondaires était sans hiérarchisation pour tenir compte de la multiplicité des tests effectués.</p>

## Résultats

### ► Répartition des patients

Population	Nombre de sujets		
	FF/UMEC/VI 92/55/22	FF/VI + UMEC 92/22 + 55	Total
ITT	527	528	1055
mPP	478	478	956

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement.

Parmi la population randomisée, la majorité des patients a terminé l'étude (94 %). Les patients étaient majoritairement des hommes (74 %) et avaient un âge moyen de  $66,3 \pm 8,6$  ans.

Parmi la population ITT, 38 % des patients étaient des fumeurs actifs avec un nombre moyen de paquets années de 43,8. La proportion de patients ayant eu moins de 2 exacerbations modérées ou 1 sévère au cours de l'année précédente était de 67 %.

Selon la classification GOLD, 35% des patients avaient une BPCO modérée, 49 % une BPCO sévère, et 15% une BPCO très sévère.

A l'inclusion dans l'étude, 27 % des patients recevaient une association LABA/ICS, 37 % une association LABA/LAMA/ICS, 13 % une association de bronchodilatateurs LABA/LAMA, 6 % une monothérapie par LAMA.

### ► Critères de jugement principal

La borne inférieure de l'intervalle de confiance étant supérieure à  $-50$  mL, la non-infériorité de FF/UMEC/VI a été démontrée par rapport à la triple association libre FF/VI + UMEC sur le VEMS dans la population mPP.

Les résultats ont été confirmés dans la population ITT.

Population PP Semaine 24	FF/UMEC/VI 92/55/22 (n=478)	FF/VI + UMEC 92/22 + 55 (n=478)
Variation du VEMS en mL	<b>n analysé</b>	307
	<b>moyenne (SE)</b> [IC à 95 %]	113 (11,2) [91 ; 135]
	<b>différence (SE)</b> [IC à 95 %]	<b>18 (161)</b> [-13 ; 50]

Population ITT Semaine 24	FF/UMEC/VI 92/55/22 (n=527)	FF/VI + UMEC 92/22 + 55 (n=528)
Variation du VEMS en mL	<b>n analysé</b>	436
	<b>moyenne (SE)</b> [IC à 95 %]	107 (9,9) [87 ; 126]
	<b>différence (SE)</b> [IC à 95 %]	<b>26 (140)</b> [-2 ; 53]

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issue du RCP

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec TRELEGY ELLIPTA ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %).

Le profil de tolérance de TRELEGY ELLIPTA a été établi à partir des données de sécurité des études cliniques au cours desquelles 911 patients présentant une BPCO ont reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 µg, une fois par jour, pendant 24 semaines maximum. 210 de ces patients ont reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à une dose de 92/55/22 µg une fois 8 par jour pendant 52 semaines maximum, dans le cadre d'une étude clinique de phase III avec comparateur actif (étude CTT116853). Les effets indésirables rapportés pendant cette étude clinique sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA.

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).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections	Pneumonie Infection des voies respiratoires supérieures Pharyngite Rhinite Syndrome grippal Rhinopharyngite	Fréquent
	Candidose buccale et pharyngée Infection virale des voies respiratoires	
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	Fréquent
	Douleur oropharyngée	Peu fréquent
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie Douleur dorsale	Fréquent
	Fractures	Peu fréquent

### 8.2.2 Données issues du PGR

Risques identifiés importants	Pneumonie
Risques potentiels importants	Evènements 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 BPCO par rapport à ANORO ou RELVAR ELLIPTA.

## 08.3 Qualité de vie

Cf. co-critère de jugement principal dans l'étude FULFIL et critère de jugement secondaire de l'analyse hiérarchisée de l'étude IMPACT.

## 08.4 Résumé & discussion

L'efficacité clinique et la tolérance de TRELEGY ELLIPTA, association triple et fixe de **fluticasone/umeclidinium/vilanterol** 92/55/22 µg (ICS+LAMA+LABA) sous forme de poudre pour inhalation administrée une fois par jour repose sur trois études cliniques de phase III chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère. Parmi ces études, l'étude pivot a été évaluée par le CHMP en 2017 dans le cadre de l'obtention de l'AMM et deux études ont été soumises le 13 février à l'EMA dans le cadre d'une demande d'extension d'indication chez les patients atteints de BPCO modérée à sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bronchodilatateur LABA/LAMA :

- une étude de 24 semaines de supériorité versus une association fixe budésonide/formotérol 400/12 µg sur le VEMS et la qualité de vie (**étude pivot FULFIL**, 1811 patients), un sous-groupe de la population a été traité jusqu'à 52 semaines,
- une étude de 52 semaines de supériorité versus une association fixe fluticasone/vilanterol 92/22 µg **ou** umeclidinium/vilanterol 55/22 µg sur la réduction des exacerbations (**étude IMPACT**, 10 355 patients),
- une étude de 24 semaines de non-infériorité versus une association fixe fluticasone /vilanterol 92/22 µg + umeclidinium 55 µg (**étude CTT200812**, 1055 patients).

Dans ces trois études, les patients avaient une bronchoconstriction modérée à très sévère (VEMS à l'inclusion < 80 % de la valeur prédictive, rapport VEMS/CVF < 0,7) et un score de symptôme CAT ≥ 10. Pour les études IMPACT et CTT200812, les patients avaient aussi présenté au moins une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédente.

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

Dans l'étude FULFIL, le taux d'exacerbations modérées à sévères (critère de jugement secondaire) a été réduit dans le groupe TRELEGY comparativement à l'association fixe budésonide/formotérol (ICS/LABA) (ratio = 0,65 ; IC95% [0,49 ; 0,86]), à la semaine 24. Ces résultats ont également été observés dans le sous-groupe de patients suivis à 52 semaines.

Dans l'étude FULFIL, 54 % des patients avaient eu au moins deux exacerbations modérées ou une exacerbation sévère au cours de l'année précédent l'entrée dans l'étude.

Dans l'étude IMPACT, la réduction du taux d'exacerbations modérées à sévères à 52 semaines (critère de jugement principal) a été démontrée dans le groupe TRELEGY comparativement au groupe fluticasone/vilanterol (ICS/LABA) (HR = 0,85 ; IC95% [0,80 ; 0,90], p<0,001). Le taux d'exacerbations modérées à sévères a également été significativement réduit dans le groupe TRELEGY comparativement au groupe umeclidinium/vilanterol (LABA/LAMA) (HR = 0,75 ; IC95% [0,70 ; 0,81], p<0,001). Dans cette étude, la proportion de patients ayant eu au moins deux exacerbations au cours de l'année précédent l'inclusion était plus importante que dans l'étude FULFIL, avec 70 % des patients.

### **Résultats sur la dyspnée :**

Dans l'étude FULFIL, les résultats ont été en faveur de TRELEGY comparativement à l'association budésonide/formotérol sur la dyspnée mesurée par le score TDI (critère de jugement secondaire) après 24 semaines de traitement (différence moyenne = 0,57 ; p = 0,001) mais après 52 semaines la différence n'était pas statistiquement significative (différence moyenne = 0,34 ; p = 0,279).

Une analyse des patients « répondeurs » (critère de jugement secondaire) a montré que le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration cliniquement pertinente (score focal

supérieur ou égal à 1) à la semaine 24 a été plus élevé dans le groupe traité par TRELEGY que dans le groupe traité par l'association budésonide/formotérol (61 % versus 51 %, avec OR = 1,61 ; IC95% [1,33; 1,95], p<0,001) ).

Dans l'étude IMPACT, les résultats sur le score TDI ont suggéré une amélioration de la dyspnée sous TRELEGY versus fluticasone/vilanterol mais pas par rapport à l'association umeclidinium/vilanterol.

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

Dans l'étude FULFIL, l'amélioration de la qualité de vie a été mesurée d'après le score total SGRQ (co-critère de jugement principal). A la semaine 24, le score SGRQ a été significativement diminué dans le groupe TRELEGY comparativement au groupe budésonide/formotérol (ICS/LABA) : -6,6 versus -4,3 (différence = -2,2, IC95% [-3,5 ; -1,0], p<0,001). Ce résultat a été confirmé à la semaine 52.

Le pourcentage de patients « répondeurs » (amélioration  $\geq$  4 points, critère de jugement secondaire) a été de 50 % dans le groupe TRELEGY versus 41 % dans le groupe budésonide/formotérol à la semaine 24 (OR=1,41 IC95 [1,16 ; 1,70] p < 0,001) et de 44 % versus 33 % à 52 semaines (OR=1,50 [1,01 ; 2,24] ; p = 0,046).

Dans l'étude IMPACT, TRELEGY a également été supérieur à l'association fluticasone/vilanterol et à l'association umeclidinium/vilanterol sur l'amélioration de la qualité de vie mesurée par le score total SGRQ (critère de jugement secondaire).

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

Dans l'étude FULFIL, TRELEGY a été significativement supérieur à l'association budésonide/formotérol sur le VEMS résiduel à 24 et 52 semaines. La différence observée à S24 était un gain sur le VEMS de 171 mL du groupe TRELEGY par rapport à l'association budésonide/formotérol (IC95 [148 ; 194], p < 0,001).

Dans l'étude IMPACT, TRELEGY a été significativement supérieur à l'association fluticasone/vilanterol (gain de 97 mL) et à l'association umeclidinium/vilanterol (gain de 54 mL) sur le VEMS résiduel à la semaine 52.

Dans l'étude CTT200812, la non-infériorité de TRELEGY par rapport à la triple association libre fluticasone /vilanterol 92/22 µg + umeclidinium sur le VEMS a été démontrée, avec une borne inférieure définie à -50 mL.

### **Effets indésirables :**

Le profil de tolérance de TRELEGY est cohérent avec celui connu des trois principes actifs de cette association. Aucun événement indésirable inattendu n'a été mis en évidence.

### **Discussion :**

- L'association fixe TRELEGY permet une simplification du traitement chez des malades sévères nécessitant une triple thérapie inhalée associant deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) et un corticoïde inhalé. L'intérêt sur l'observance d'une association fixe comparativement à la prise séparée des principes actifs reste cependant à démontrer.
- TRELEGY a été plus efficace qu'une association LABA + ICS sur le VEMS, la qualité de vie, les exacerbations modérées à sévères et les symptômes de dyspnée dans une étude à 24 semaines (étude pivot de l'AMM) et une étude à 52 semaines. Cependant, les différences observées étaient modestes.
- La non-infériorité de TRELEGY comparativement à une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilanterol et de la prise séparée d'umeclidinium a été démontrée sur le VEMS à 24 semaines.

- D'après les recommandations actuelles<sup>3</sup>, lorsqu'une bithérapie doit être prescrite, à l'exception des patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative, c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée. Dans une étude à 52 semaines, TRELEGY a été plus efficace qu'une association LABA + LAMA sur les exacerbations modérées à sévères, le VEMS et la qualité de vie. Cependant, les différences observées étaient modestes et TRELEGY ne s'est pas différencié de l'association LABA + LAMA sur les symptômes de dyspnée. Cette étude est en cours d'évaluation par l'EMA en vue d'une extension d'indication.
- 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 TRELEGY sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des malades.

## 08.5 Programme d'études

Les données de l'étude IMPACT ont été soumises le 13 février 2018 à l'EMA dans le cadre d'une extension d'indication dans la BPCO (variation type II) pour montrer le bénéfice de TRELEGY ELLIPTA par rapport à un LABA/LAMA chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère. Les résultats de l'étude 200812 seront soumis également dans le cadre de cette variation.

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/UMECH/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/UMECH/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/UMECH/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/UMECH/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 µg qui est le même dosage que TRELEGY ELLIPTA
2. Dosage 184/55/22 µg

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

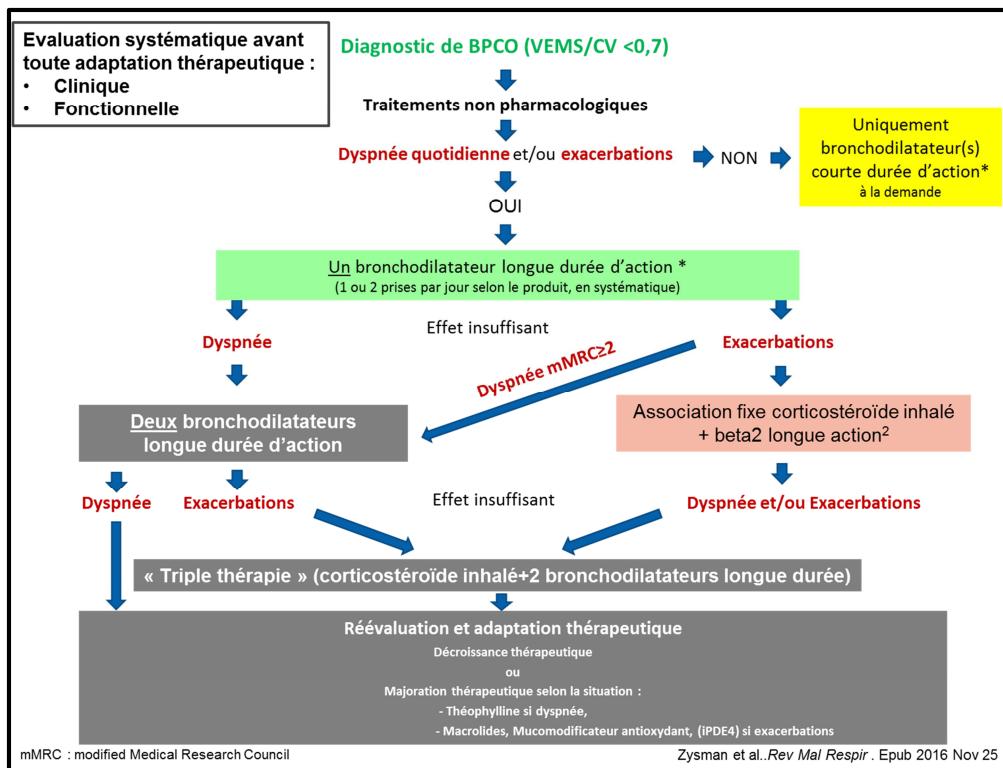
N° de l'étude	Titre	Description	Date prévisionnelle de mise à disposition des résultats
205715	CAPTAIN	Etude de phase III, randomisée, double aveugle, en groupes parallèles, comparant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'association fixe FF/UMEC/VI à l'association fixe FF/VI, administrées en 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'efficience 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 stratégie thérapeutique recommandée par la SPLF en 2016<sup>2</sup> 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 est recommandée 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'efficacité thérapeutique insuffisante (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  $\geq 2$ ). Chez les patients qui ont des exacerbations sans dyspnée significative associée, l'association d'un corticoïde inhalé et d'un LABA peut être envisagée.
- La trithérapie (LABA + LAMA + ICS) 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.

Figure 1. Algorithme thérapeutique recommandé par la SPLF<sup>2</sup>



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

TRELEGY ELLIPTA est une association fixe qui représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

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

La Commission rappelle qu'au stade de la bithérapie, l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action 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 (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.

# 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.
- 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 bronchodilatateur bêta2-agoniste de longue durée d'action et d'un corticoïde inhalé sur le VEMS, la survenue d'exacerbations, la qualité de vie et les symptômes de dyspnée. Toutefois, les différences observées étaient modestes. Le rapport efficacité/effets indésirables est donc moyen.
- TRELEGY ELLIPTA est la deuxième triple association fixe inhalée après échec d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Les alternatives thérapeutiques représentées par les ICS, les LABA et les LAMA utilisés en triple association libre sont nombreuses.
- TRELEGY ELLIPTA est une alternative thérapeutique aux associations triples libres de ICS et de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action chez les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

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 partiellement couvert par les corticoïdes inhalés et les bronchodilatateurs actuellement disponibles,
- de 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 faible dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) 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.

Le service médical rendu par TRELEGY ELLIPTA est insuffisant 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 corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ».

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de TRELEGY ELLIPTA comparativement aux associations budésonide/formotérol (ICS + LABA) et fluticasone/vilanterol (ICS + LABA) sur le VEMS, la qualité de vie et la survenue d'exacerbations avec cependant des différences modestes ;
- la démonstration de la non-infériorité de TRELEGY ELLIPTA comparativement à une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilanterol et de la prise séparée d'umeclidinium sur le VEMS à 24 semaines,

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.

## 010.3 Population cible

La population cible de TRELEGY ELLIPTA correspond aux patients atteints de BPCO sévère, susceptibles de bénéficier d'une triple thérapie LABA + LAMA + ICS en cas d'effet insuffisant d'une bi-thérapie par LABA + ICS.

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO restent rares. D'après un rapport de la Direction générale de la santé (DGS) de 2007 dressant la situation épidémiologique de la BPCO en France, les données françaises et internationales convergent vers une prévalence de 6 à 10 % de la population adulte de plus de 40 ans<sup>21</sup>, soit rapporté à la population française entre 2 et 3,4 millions de personnes. Les formes sévères représenteraient 10 à 15 % des cas soit entre 200 000 et 500 000 personnes.

Dans une cohorte de patients vus en consultation par des pneumologues en ville ou à l'hôpital entre 2012 et 2014, entre 47 % et 62 % des patients au stade GOLD 3 ou 4 recevaient une association fixe de LABA + ICS<sup>22</sup>. Dans cette cohorte, près de 70 % des patients traités par LABA + ICS étaient symptomatiques (score DIRECT  $\geq 12$  ou mMRC  $\geq 2$ ) et/ou exacerbateurs fréquents (au moins 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère dans l'année) (analyse non publiée fournie par un industriel). Si on applique ces pourcentages au nombre de malades atteints de BPCO au stade sévère, cela représenterait entre 67 000 et 221 000 personnes symptomatiques malgré un traitement par LABA + ICS.

Il s'agit vraisemblablement d'une surestimation. Dans le rapport de la DGS<sup>21</sup>, il était observé une utilisation large des associations fixes (à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie par bronchodilatateur de longue durée d'action). De plus, les données issues de la cohorte de patients suivis en pneumologie correspondent à une période antérieure à l'arrivée des associations fixes LABA + LAMA qui sont devenues le traitement de choix au stade de la double thérapie pour les patients ayant une dyspnée significative (mMRC  $\geq 2$ )<sup>22</sup>.

**La population cible de TRELEGY ELLIPTA ne peut être précisément quantifiée. Elle serait inférieure à 200 000 personnes.**

<sup>21</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>22</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.

**► Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

**► Demandes de données**

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.