

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
10 avril 2019

Date d'examen par la Commission : 20 mars 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	R03AL08 (fluticasone, umeclidinium, vilanterol)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée ¹	« 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 corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action.</u> »

¹ Cette indication correspond à l'indication pour laquelle le laboratoire sollicite la réévaluation, elle est plus restreinte que l'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 corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ». En octobre 2018, l'AMM a été étendue aux patients non traités de façon satisfaisante par l'association d'un anticholinergique et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action. Cette extension d'indication fait l'objet d'un avis séparé.

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 corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste 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>
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 CSI + LABA.</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 LABA et d'un CSI 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.</p>
Recommandations de la Commission	<p>► Demande de données</p> <p>La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRELEGY ELLIPTA (avis du 4 avril 2018) :</p> <p>« 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).</p> <p>La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. »</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues compte-tenu du risque de mésusage de cette association fixe.</p> <p>La Commission souhaite réévaluer le service médical rendu de TRIMBOW dans son indication « 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 agoniste de longue durée d'action ».</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/11/2017 Extension de l'indication (échec d'une bithérapie LAMA/LABA) : 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 Adrénérgiques pour inhalation R03AL Adrénérgiques 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 adrénérgique 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 CSI et d'un LABA. Les conclusions de la CT ont été les suivantes (cf. Paragraphe 02.1) :

- 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 LABA et d'un LAMA.

La demande d'inscription dans cette extension d'indication fait l'objet d'un avis séparé. A l'occasion de cette extension d'indication, le laboratoire demande la réévaluation du SMR de TRELEGY ELLIPTA chez les adultes atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA et la levée de la recommandation de prescription initiale chez le pneumologue.

02.1 Rappel de la précédente évaluation

Date de l'avis	4 avril 2018
Indication	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
SMR	<p><u>Faible</u> 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><u>Insuffisant</u> 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">• la démonstration de la supériorité de TRELEGY ELLIPTA comparativement aux associations budésonide/formotérol (CSI + LABA) et fluticasone/vilanterol (CSI + 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, <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>
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 \geq 2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.</p>
Recommandations de la Commission	<p>► Demande de données</p> <p>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).</p> <p>La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues.</p>

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 ».

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 GOLD², « 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 2014³.

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^{4,5}, 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

² 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>

³ <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]

⁴ 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.

⁵ 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.

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.

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 d'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
LAMA					
SEEBRI BREEZHALER 44 µg (glycopyrronium) Novartis Pharma	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	24/07/2013 Inscription	Important	ASMR V	Oui
SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose (tiotropium) Boehringer Ingelheim		03/02/2016 RI	Important	NA	Oui
INCRUSE 55 µg (umeclidinium) GlaxoSmithKline		20/01/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui
Associations fixes CSI/LABA					
DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) Teva Santé	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
INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	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
INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	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

SYMBICORT TURBUHALER 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
SYMBICORT RAPIHALER 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
AIRFLUSAL FORSPIRO 500 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
SALMESON 500 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
SERETIDE DISKUS 500/50 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
AERIVIO SPIROMAX 50 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
RELVAR ELLIPTA 92/22 µg REVINTY ELLIPTA 92/22 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
Associations fixes LABA/LAMA					
ULTIBRO BREEZHALER 85/43 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
ANORO 55/22 µg (vilanterol / umeclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i>			Modéré (07/09/2016)	ASMR V	Oui
SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>			Modéré (07/09/2016)	ASMR V	Oui
Associations fixes CSI/LABA/LAMA					
TRIMBOW 100/6/12,5 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, LABA et 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 RAPPEL DES DONNEES DISPONIBLES

TRELEGY ELLIPTA (fluticasone/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 µg⁶) 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 une association CSI/LABA (fluticasone/vilanterol 92/22 µg [RELVAR ELLIPTA]).

Le laboratoire n'a pas soumis de nouvelles données d'efficacité dans le cadre de sa demande de réévaluation. Le paragraphe « résumé et discussion » de l'avis du 4 avril 2018 est rappelé ci-après :

« L'efficacité clinique et la tolérance de TRELEGY ELLIPTA, association triple et fixe de **fluticasone/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 µg** (CSI+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 2018 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 prédite, 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 ELLIPTA comparativement à l'association fixe budésonide/formotérol (CSI/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 précédant l'entrée dans l'étude.

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

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 ELLIPTA comparativement au groupe fluticasone/vilanterol (CSI/LABA) (ratio = 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 ELLIPTA comparativement au groupe umeclidinium/vilanterol (LABA/LAMA) (ratio = 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 précédant 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 ELLIPTA 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 ELLIPTA 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 ELLIPTA 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 ELLIPTA comparativement au groupe budésonide/formotérol (CSI/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 ≥ 4 points, critère de jugement secondaire) a été de 50 % dans le groupe TRELEGY ELLIPTA 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 ELLIPTA 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 ELLIPTA 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 ELLIPTA par rapport à l'association budésonide/formotérol (IC95 [148 ; 194], $p < 0,001$).

Dans l'étude IMPACT, TRELEGY ELLIPTA 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 ELLIPTA 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 ELLIPTA 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 ELLIPTA 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 ELLIPTA a été plus efficace qu'une association LABA +CSI 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 ELLIPTA 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 actuelles⁵, 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 ELLIPTA 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 ELLIPTA ne s'est pas différencié de l'association LABA + LAMA sur les symptômes de dyspnée.
- 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 ELLIPTA sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des malades. »

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 SPLF⁴ en 2016 est la suivante :

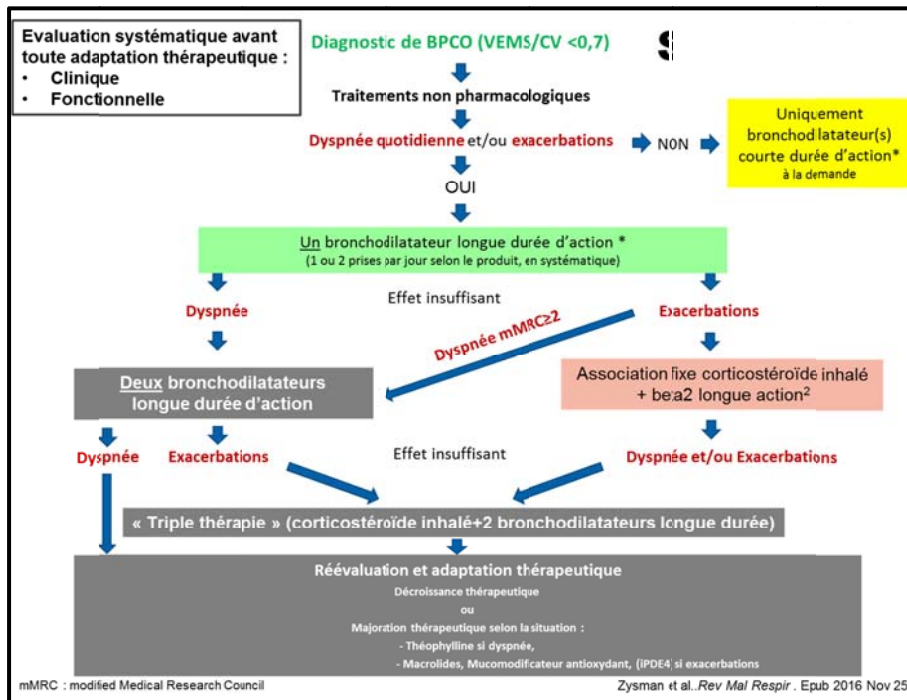
- Chez tous les patients, dès le diagnostic de BPCO posé par une épreuve fonctionnelle respiratoire (VEMS/CV < 0,70), **l'activité physique et une aide au sevrage tabagique est préconisée** ;
- Lorsque les symptômes (dyspnée) sont épisodiques et peu intenses, le traitement pharmacologique se limite aux 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'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 ≥ 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 2019² 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/ μL , l'ajout d'un CSI devrait être réservée aux patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 100 cellules/ μL . Cette différence d'effet en fonction du taux d'éosinophiles a été observée dans l'étude IMPACT comparant la trithérapie à l'association LAMA/LABA (seuil choisi 150/ μL). Cependant cette attitude mérite que des données cliniques confirmatoires soient produites avant d'être recommandée.

Figure 1. Algorithme thérapeutique recommandé par la SPLF⁴



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 + CSI.

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 LABA et d'un CSI 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 ≥ 2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.

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 LABA et d'un CSI 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 moyen.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques représentées par les CSI, les LABA et les LAMA utilisés en triple association 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 CSI.

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 corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste 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 corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste 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 corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ».

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

► 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.

La Commission souhaite réévaluer le service médical rendu de TRIMBOW dans son indication « 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 agoniste de longue durée d'action ».