



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 MARS 2021

formotérol/glycopyrronium/budésonide

**TRIXEO AEROSPHERE 5 µg/7,2 µg/160 µg, suspension pour inhalation en
flacon pressurisé**

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) 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 ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement continu de la BPCO modérée.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la BPCO sévère.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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 corticostéroïdes inhalés doit être envisagée.**

La stratégie thérapeutique, recommandée par la SPLF depuis 2016, est la suivante :

Chez tous les patients, dès le diagnostic de BPCO posé par une épreuve fonctionnelle respiratoire (VEMS/CV < 0,70), l'activité physique et une aide au sevrage tabagique est préconisée ;

Lorsque les symptômes (dyspnée) sont épisodiques et peu intenses, le traitement pharmacologique se limite aux bronchodilatateurs de courte durée d'action inhalés à la demande ;

En cas de dyspnée quotidienne et/ou d'exacerbations, le traitement de première ligne est un bronchodilatateur de longue durée d'action, bêta-2 agoniste (LABA) ou anticholinergique (LAMA) en monothérapie.

En cas de symptômes persistants malgré un traitement bien conduit, une bithérapie peut être proposée après avoir :

- éliminé une autre cause d'inefficacité thérapeutique (diagnostic différentiel ou associé, mauvaise observance, technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation incorrecte),
- vérifié la mise en œuvre d'une aide au sevrage tabagique,
- effectué une évaluation respiratoire fonctionnelle.

Cette 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 corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un LABA peut être envisagée.

La trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est indiquée en cas de persistance d'exacerbations malgré une bithérapie. De plus, les récentes recommandations internationales mentionnent qu'une modulation d'efficacité en fonction du nombre d'éosinophiles sanguins doit être envisagée.

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.

Place du médicament

TRIXEO AEROSPHERE est une association triple fixe qui comprend un LABA, un LAMA et un CSI à forte dose, respectivement formotérol, glycopyrronium et budésonide.

Compte tenu des données disponibles ayant notamment démontré une efficacité modeste sur la réduction du taux d'exacerbations par rapport à une bithérapie à base de LABA/CSI ou de LABA/LAMA, et des caractéristiques de ce médicament à base d'un CSI à forte dose empêchant tout ajustement, TRIXEO AEROSPHERE représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère, non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA, et qui continuent à avoir des exacerbations sévères.

De plus, au regard du cumul de données exploratoires sur l'efficacité des triples associations fixes évaluée en fonction du taux d'éosinophiles, y compris pour cette association, et selon les recommandations récentes GOLD 2021 et ERS 2020, TRIXEO AEROSPHERE est à prescrire de façon privilégiée chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles \geq 150 cellules/ μ L, considérant que l'ajout d'un traitement par CSI n'aurait pas ou peu d'effet chez les patients ayant un taux d'éosinophiles < 150 cellules/ μ L.

Enfin, il faut noter que seule la triple association fixe TRIXEO AEROSPHERE à base de CSI à forte dose a obtenu l'AMM et est disponible, malgré le développement d'une triple association fixe à base de CSI à dose moyenne. La Commission regrette, au regard des données fournies ne montrant aucun différentiel d'efficacité entre les doses moyennes et fortes, que cette triple association incluant un CSI à dose moyenne ne soit pas disponible pour permettre un ajustement du traitement à la recherche de la dose minimale efficace de corticoïde inhalé.

Une réévaluation du traitement permettra d'envisager, en cas d'efficacité insuffisante ou d'effet indésirable, l'arrêt de TRIXEO AEROSPHERE.

Au regard des données, des alternatives disponibles et des caractéristiques de ce médicament, TRIXEO AEROSPHERE n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.

► Recommandations particulières

Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.

En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.

S'agissant du stade avancé de la maladie, la Commission rappelle que les patients éligibles à TRIXEO AEROSPHERE ont :

- une BPCO sévère, avec des exacerbations persistantes,
- malgré une bithérapie à base de CSI+LABA ou de LABA+LAMA dont la prescription avait été optimisée au regard des indications et posologie recommandées,
- et prenant en compte l'approche non pharmacologique complémentaire (sevrage tabagique, activité physique, diagnostic différentiel).

Les récentes recommandations privilégient de plus l'ajout d'un CSI dans le cadre d'une triple association, telle que TRIXEO AEROSPHERE, chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 150 cellules/ μ L.

A ce stade avancé, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme.

Les recommandations de la Commission concernant le bon usage de cette spécialité se font dans un contexte où il existe un mésusage connu des triples associations libres, ainsi que des doubles associations fixes inhalées contenant des corticoïdes, à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie ou d'une bithérapie par bronchodilatateur(s) de longue durée d'action. Il n'y a pas lieu de prescrire une triple association lorsqu'une monothérapie est suffisante et pertinente d'une part, et d'autre part les recommandations préconisent l'association d'un LABA/LAMA ou une association CSI/LABA en fonction du profil dyspnéique ou exacerbateur des patients relevant d'une bithérapie.

La Commission souligne que la prescription de TRIXEO AEROSPHERE à ce stade de la maladie implique une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire permettant de cibler la population de patients recommandée (diagnostic certain) au regard de données des études disponibles. Cette prescription tiendra compte de plus du fait que ce médicament propose d'emblée une forte dose de CSI et ne permet pas d'ajustement de dose.

En conséquence, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIXEO AEROSPHERE soit réservée aux médecins pneumologues.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	TRIXEO AEROSPHERE est indiqué en 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 (CSI) et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA) ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA).
SMR	<p>MODERE 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 bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action ou 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 <u>modérée</u>.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> de la démonstration de la supériorité de la triple association fixe formotérol/glycopyrronium/budésonide à forte dose comparativement à une bithérapie LAMA/LABA (formotérol/glycopyrronium) ou CSI/LABA (budésonide/ glycopyrronium) à forte dose, sur le taux d'exacerbations modérées à sévères à 52 semaines (critère de jugement principal), et sur la qualité de vie et le VEMS à 24 semaines (critères de jugement secondaires hiérarchisés), avec cependant des différences modestes voire peu pertinentes cliniquement, de l'absence de comparaison robuste à une triple association fixe ou libre, du besoin médical partiellement couvert par les alternatives existantes <p>la Commission considère que TRIXEO AEROSPHERE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou l'association d'un LABA et LAMA.</p>
ISP	TRIXEO AEROSPHERE n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TRIXEO AEROSPHERE est une association triple fixe qui comprend un LABA, un LAMA et un CSI à forte dose, respectivement formotérol, glycopyrronium et budésonide.</p> <p>Compte tenu des données disponibles ayant notamment démontré une efficacité modeste sur la réduction du taux d'exacerbations par rapport à une bithérapie à base de LABA/CSI ou de LABA/LAMA, et des caractéristiques de ce médicament à base d'un CSI à forte dose ne permettant pas d'ajustement du traitement, TRIXEO AEROSPHERE représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère, non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA, et qui continuent à avoir des exacerbations sévères.</p> <p>De plus, au regard du cumul de données exploratoires sur l'efficacité des triples associations fixes évaluée en fonction du taux d'éosinophiles, y compris pour cette association, et selon les recommandations récentes GOLD 2021 et ERS 2020, TRIXEO AEROSPHERE est à prescrire de façon privilégiée chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 150 cellules/μL, considérant que l'ajout d'un traitement par CSI n'aurait pas ou peu d'effet chez les patients ayant un taux d'éosinophiles < 150 cellules/μL.</p> <p>Enfin, il faut noter que seule la triple association fixe TRIXEO AEROSPHERE à base de CSI à forte dose a obtenu l'AMM, et est disponible, malgré le développement d'une triple association fixe à base de CSI à dose moyenne. La Commission regrette, au regard des données fournies ne montrant aucun différentiel d'efficacité entre les doses moyennes et fortes, que cette triple association incluant un CSI à dose moyenne ne soit pas disponible pour permettre un ajustement du traitement à la recherche de la dose minimale efficace de corticoïde inhalé.</p> <p>Une réévaluation du traitement permettra d'envisager, en cas d'efficacité insuffisante ou d'effet indésirable, l'arrêt de TRIXEO AEROSPHERE.</p>

	<p>Au regard des données et des alternatives disponibles, TRIXEO AEROSPHERE n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.</p>
<p>Population cible</p>	<p>Au vu des récentes données de population rejointe, des éléments connus de mésusage, de caractéristiques du médicament avec CSI à forte dose, la population cible de TRIXEO AEROSPHERE ne peut être supérieure à 200 000 patients.</p>
<p>Recommandations</p>	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.</p> <p>En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament. S'agissant du stade avancé de la maladie, la Commission rappelle que les patients éligibles à TRIXEO AEROSPHERE ont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une BPCO sévère, avec des exacerbations persistantes, - malgré une bithérapie à base de CSI+LABA ou de LABA+LAMA dont la prescription avait été optimisée au regard des indications et posologie recommandées, - et prenant en compte l'approche non pharmacologique complémentaire (sevrage tabagique, activité physique, diagnostic différentiel). <p>Les récentes recommandations privilégient de plus l'ajout d'un CSI dans le cadre d'une triple association, telle que TRIXEO AEROSPHERE, chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 150 cellules/μL.</p> <p>A ce stade avancé, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme.</p> <p>Les recommandations de la Commission concernant le bon usage de cette spécialité se font dans un contexte où il existe un mésusage connu des triples associations libres, ainsi que des doubles associations fixes inhalées contenant des corticoïdes, à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie ou d'une bithérapie par bronchodilatateur(s) de longue durée d'action. Il n'y a pas lieu de prescrire une triple association lorsqu'une monothérapie est suffisante et pertinente d'une part, et d'autre part les recommandations préconisent l'association d'un LABA/LAMA ou une association CSI/LABA en fonction du profil dyspnéique ou exacerbateur des patients relevant d'une bithérapie.</p> <p>S'agissant du bon usage de ce médicament, la prescription de TRIXEO AEROSPHERE à ce stade de la maladie implique une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire permettant de cibler la population de patients recommandée (diagnostic certain) au regard de données des études disponibles. Cette prescription tiendra compte de plus du fait que ce médicament propose d'emblée une forte dose de CSI et ne permet pas d'ajustement de dose.</p> <p>En conséquence, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIXEO AEROSPHERE soit réservée aux médecins pneumologues.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIXEO AEROSPHERE 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 TRIXEO AEROSPHERE (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>La Commission réévaluera TRIXEO AEROSPHERE sur la base notamment de ces données dans un délai maximal de 3 ans.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de TRIXEO AEROSPHERE (formotérol 5 µg/ glycopyrronium 7,2 µg/ budésonide 160 µg) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une indications plus restreinte que celle de l'AMM « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) 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 ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. »

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission évalue la spécialité dans l'entièreté de l'AMM.

TRIXEO AEROSPHERE (formotérol 5 µg/ glycopyrronium 7,2 µg/ budésonide 160 µg) a obtenu l'AMM le 9 décembre 2020 dans « le 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 ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. »

02 INDICATIONS

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 ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

03 POSOLOGIE

La dose maximale recommandée est de deux inhalations deux fois par jour (deux inhalations le matin et deux inhalations le soir).

En cas d'oubli d'une prise, la dose doit être administrée le plus rapidement possible et la dose suivante doit être administrée à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

04 BESOIN MEDICAL

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est, selon la définition du Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)¹ « 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 à cause de 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. D'après le comité GOLD,

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021 report. Accessible à l'adresse : https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf. Consulté le 6 Janvier 2021.

l'évaluation de la sévérité de la BPCO doit prendre en compte la sévérité de l'obstruction bronchique selon le VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde), critère historique de classement de la BPCO par stade de sévérité, mais aussi des critères cliniques tels que l'ampleur de la dyspnée, l'impact de la BPCO sur l'état de santé général et le nombre d'exacerbations.

Le principal facteur de risque de BPCO est le tabagisme. 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 2014².

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 2021 et la mise à jour par la Haute Autorité de Santé du « Guide du parcours de soins – Bronchopneumopathie chronique obstructive »³, 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'inefficacité thérapeutique (par exemple une technique d'inhalation inadéquate), une bithérapie de deux bronchodilatateurs (LABA + LAMA) est envisagée. La bithérapie associant un LABA et un corticostéroïde inhalé (CSI) n'est proposée que chez les patients exacerbateurs fréquents. Une triple thérapie associant un LABA, un LAMA et un CSI ne doit s'envisager qu'en cas d'échec de la bithérapie. De plus, les thérapies contenant de la corticothérapie doivent être privilégiées au regard du nombre des éosinophiles sanguins.

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 par les alternatives disponibles (associations triples libres ou fixes de CSI, de LABA et de LAMA).

² <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>

³ Haute Autorité de Santé, Assurance Maladie. Guide du parcours de soins Bronchopneumopathie chronique obstructive. Juin 2014, actualisation Novembre 2019. Accessible à l'adresse : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3147466/fr/guide-du-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive. Consulté le 15 Décembre 2020.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIEXO AEROSPHERE (formotérol 5 µg/ glycopyrronium 7,2 µg/ budésonide 160 µg) sont les spécialités utilisées pour le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA) ou l'association d'un LABA et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA).

Il s'agit des associations triples libres ou fixes de CSI, de LABA et de LAMA.

Les CSI ont une AMM dans le traitement de la BPCO uniquement en association fixe à un LABA.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
LAMA					
SEEBRI BREEZHALER 44 µg (glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes ayant une BPCO	24/07/2013 Inscription 20/03/2019 RI	Important	V	Oui
SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose (tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>		03/02/2016 RI	Important	NA	Oui
INCRUSE 55 µg (uméclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i>		20/01/2016 Inscription	Important	V	Oui
EKLIRA GENUAIR 322 µg (bromure d'aclidinium) <i>AstraZeneca</i>		16/06/2020 Inscription	Important	V	Non
Associations fixes CSI/LABA					
DUORESP SPIROMAX 160/4,5µg/dose et 320/9µg/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	03/04/2015 Inscription	Modéré	V	Oui
INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 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	17/12/2014 EI dans la BPCO	Modéré	V	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et ayant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	17/02/2016 EI dans la BPCO	Modéré	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
GIBITER EASYHALER 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>Menarini</i>	BPCO sévère (VEMS post-bronchodilatateur < 70 %) et antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement régulier par bronchodilatateur	22/11/2017 Inscription	Modéré	V	Oui
SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i>	SYMBICORT RAPIHALER est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	30/11/2016 Inscription	Modéré	V	Oui
AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µg/50 µg/dose (salméterol / 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	V	Non
SALMESON 500 µg/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) <i>Medipha Santé SAS</i>		16/12/2015 Inscription	Modéré	V	Oui
SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>		22/02/2017 RI	Modéré	NA	Oui
AERIVIO SPIROMAX 50 µg/500 µg (salmétérol / fluticasone) <i>Teva Santé</i>		03/05/2017 Inscription	Modéré	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	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	25/10/2017	Modéré	V	Oui
ANORO 55/22 µg (vilanterol / uméclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i>		07/09/2016	Modéré	V	Oui
SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>		07/09/2016	Modéré	V	Oui
Associations fixes CSI/LABA/LAMA					
TRELEGY ELLIPTA/ELEBRATO ELLIPTA 92/55/22 µg (fluticasone / umeclidinium /vilanterol) <i>GlaxoSmithKline</i>	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA	21/03/2018 Inscription 10/04/2019 Réévaluation + EI	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui
TRIMBOW 100/6/12,5 µg (Beclométasone / formoterol / glycopyrronium) <i>Chiesi</i>	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA	21/03/2018 Inscription 18/09/2019 Réévaluation + EI	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui
TRYDONIS 87/5/9 µg (Beclométasone / formoterol / glycopyrronium) <i>Chiesi</i>	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA	21/11/18 Inscription 11/12/19 Extension 18/03/20 Réévaluation	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui

05.2 Comparsateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparsateur non médicamenteux.

► Conclusion

Les comparsateurs cliniquement pertinents de TRISEO AEROSPHERE (formotérol / glycopyrronium / budésonide) sont les associations triples libres composées d'un CSI, d'un LABA et d'un LAMA, et les associations triples fixes de CSI/LABA/LAMA dans l'indication d'AMM.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité est commercialisée sous le nom de BREZTRI AEROSPHERE aux Etats-Unis et a l'AMM dans l'indication suivante : « maintenance treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	En cours d'évaluation
Allemagne	En cours	-
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de TRIEXO AEROSPHERE repose principalement sur 2 études de phase III⁴ :

- L'étude ETHOS randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance pendant 52 semaines de TRIEXO AEROSPHERE (BGF 320 MDI⁵) par rapport à chacune des deux associations fixes doubles glycopyrronium 7,2 µg /formotérol 4,8 µg (GF MDI⁶) et budésonide 160 µg /formotérol 4,8 µg (BF MDI⁷) chez 8 573 patients ayant une BPCO modérée à très sévère avec des antécédents d'exacerbation.
- L'étude KRONOS randomisée, en double aveugle partiel (le SYMBICORT était administré en ouvert), en groupes parallèles avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TRIEXO AEROSPHERE par rapport aux associations doubles glycopyrronium 7,2 µg /formotérol 4,8 µg (GF MDI) et budésonide 160 µg /formotérol 4,8 µg (BF MDI) chez 1 902 patients ayant une BPCO modérée à très sévère pendant 24 semaines. Une étude de suivi (PT010008) a inclus des patients de l'étude KRONOS et a évalué la non-infériorité de TRIEXO AEROSPHERE par rapport aux associations glycopyrronium/formotérol (GF MDI) et budésonide/formotérol (BF MDI) sur des critères de tolérance.

Une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau a également été fournie.

⁴ Dans ces 2 études Les résultats d'efficacité de l'association BGF 160 MDI ne seront pas présentés car elle ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché : association fixe formotérol 4,8 µg / glycopyrronium 7,2 µg / budésonide 80 µg, administré à la dose de 2 bouffées (soit respectivement 9,6µg, 14,4 µg et 160 µg) deux fois par jour.

Dans ces 2 études, tous les traitements, à l'exception de SYMBICORT, étaient administrés par l'aérosol doseur AEROSPHERE

⁵ BGF 320 MDI : association fixe formotérol 4,8 µg / glycopyrronium 7,2 µg / budésonide 160 µg administré à la dose de 2 bouffées (soit respectivement 9,6µg, 14,4 µg et 320 µg) deux fois par jour. Cette association fixe correspond à la spécialité TRIEXO AEROSPHERE.

⁶ association fixe glycopyrronium 7,2 µg / formotérol 4,8 µg, administré à la dose de 2 bouffées (soit respectivement 14,4 µg et 9,6µg) deux fois par jour.

⁷ association fixe budésonide 160 µg / formotérol 4,8 µg, administré à la dose de 2 bouffées (soit respectivement 9,6 µg et 320 µg) deux fois par jour.

Des études complètent ces données et ne seront pas présentées car elles n'ont pas évalué l'efficacité et la tolérance de TRIXEO AEROSPHERE mais l'efficacité et la tolérance de bithérapies fixes versus comparateurs actifs ou placebo :

- Etudes PINNACLE 1, PINNACLE 2 et PINNACLE 4 : études randomisées, en groupes parallèles, en double aveugle de 24 semaines chez des patients ayant une BPCO modérée à très sévère qui ont évalué l'association fixe glycopyrronium 14,4 µg /formotérol 9,6 µg versus chacun des composants de l'association et versus placebo (PINNACLE 1, 2 et 4) et versus SPIRIVA HANDHALER (bromure de tiotropium monohydrate) (PINNACLE 1) ;
- Etude PT009002 (TELOS) : étude randomisée, en groupes parallèle de 24 semaines chez des patients ayant une BPCO modérée à très sévère qui a évalué les associations budésonide/formotérol BF 320 et BF 160 versus formotérol 9,6 µg, versus budésonide 320 µg et versus SYMBICORT TURBUHALER (400/12 µg), en ouvert ;
- Etude PT009003 (SOPHOS) : étude randomisée, en groupes parallèles, de 12 à 52 semaines chez des patients ayant une BPCO modérée à très sévère symptomatique malgré un traitement continu par au moins un traitement inhalé avec antécédent d'au moins 1 exacerbation modérée à sévère pendant l'année précédente qui a évalué les associations budésonide/formotérol BF 320 et BF 160 versus formotérol 9,6 µg.

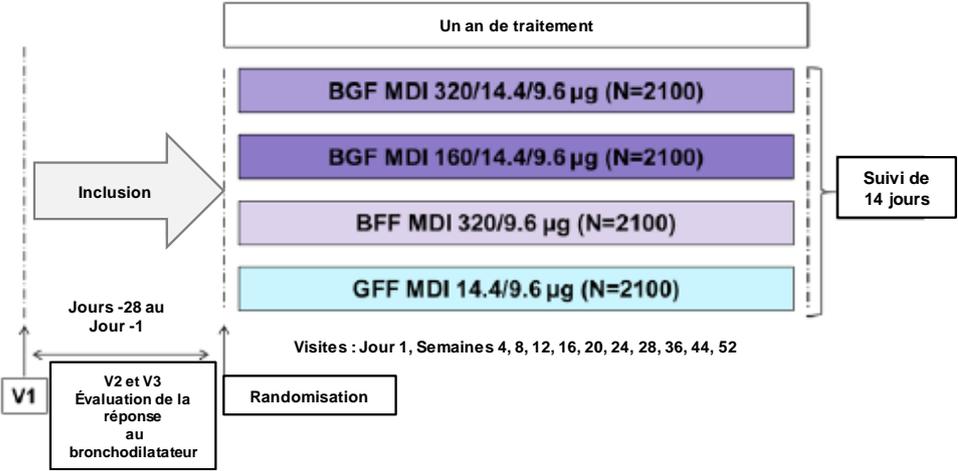
07.1 Efficacité

7.1.1 Etude ETHOS⁸

Référence	ETHOS
Clinicaltrials.gov	NCT02465567
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité par le taux d'exacerbations modérées à sévères et la tolérance d'un traitement de 52 semaines par l'association triple formotérol/glycopyrronium/budésonide (BGF320 MDI, LABA/LAMA/CSI), par rapport aux associations doubles glycopyrronium/formotérol (GF MDI, LAMA/LABA) et budésonide/formotérol (BF MDI, CSI/LABA), chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère avec des antécédents d'exacerbation et symptomatiques malgré au moins deux traitements d'entretien inhalés.
Type de l'étude	Etude de supériorité de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles versus comparateurs actifs
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient randomisé) : 20/08/2015 Dernière visite du dernier patient : 05/08/2018 Etude réalisée dans 26 pays (dont la France) avec 812 centres
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 40 à 80 ans, - Atteints de BPCO selon la définition de l'American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) ou selon les recommandations locales, - Fumeurs ou ex-fumeurs (au moins 10 paquets-années⁹), - Sévérité de la BPCO définie de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none"> o à la visite 1 (pré-sélection) : rapport VEMS/CVF <0,70 et VEMS <65% de la valeur théorique, o à la visite 2 : rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur <0,70 et VEMS post-bronchodilatateur compris entre 25% et moins de 65% de la valeur théorique, o à la visite 4 (randomisation) : moyenne du VEMS mesuré 60 et 30 minutes avant la dose <65% de la valeur théorique, o Patients symptomatiques à la visite 1 (Test (CAT) ≥ 10). - Patients traités par au moins 2 traitements de fond inhalés pendant au moins 6 semaines précédant la visite de pré-sélection, - Patients avec des antécédents d'exacerbation :

⁸ Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT et al ; ETHOS investigators. Inhaled Triple Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very Severe COPD. NEJM 2020; published on June 24, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa191604.

⁹ Paquets-années = nombre de cigarettes consommées par jour multiplié par le nombre d'années de tabagisme/20

	<ul style="list-style-type: none"> ○ si VEMS post-bronchodilatateur <50% de la valeur théorique : au moins 1 exacerbation modérée ou sévère pendant les 12 mois précédant la visite de pré-sélection, ○ si VEMS ≥50% de la valeur théorique : au moins 2 exacerbations modérées ou au moins 1 exacerbation sévère pendant les 12 mois précédant la visite de pré-sélection
Principaux critères de non-inclusion	<p>Affections respiratoires suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - asthme, - déficit en α-1 antitrypsine, - autres affections respiratoires telles que tuberculose active, cancer du poumon, bronchiectasies, sarcoïdose, fibrose interstitielle pulmonaire idiopathique, hypertension pulmonaire ou apnée du sommeil non contrôlée. - antécédent de réduction pulmonaire pendant les 6 mois précédant la pré-sélection, - antécédent d'hospitalisation en raison d'un manque de contrôle de la BPCO pendant les 6 semaines précédant la pré-sélection avec moins de 4 semaines de sevrage des corticostéroïdes et/ou des antibiotiques, - BPCO non contrôlée, - infection des voies respiratoires, - traitement par oxygène au long cours pendant plus de 15 heures par jour.
Schéma de l'étude	<p>Phase de pré-sélection de 2 à 4 semaines, pendant laquelle les patients devaient arrêter leur traitement de la BPCO, mais en conservant la composante CSI pour les patients traités par CSI. Tous les patients devaient être traités par ipratropium, en ouvert, administré 4 fois par jour, en traitement d'entretien pendant toute la durée de la phase de pré-sélection, et par salbutamol inhalé en traitement de secours. Cette période de sevrage était d'au moins 1 semaine (2 semaines chez les patients antérieurement traités par tiotropium), sans excéder 26 jours. En cas d'exacerbation pendant la période de pré-sélection, cette phase pouvait être allongée jusqu'à 10 semaines afin de permettre le traitement de l'exacerbation, sa guérison puis le sevrage des corticoïdes.</p> <p>A l'issue de cette phase de pré-sélection, les patients étaient randomisés pour être traités par l'un des 4 traitements de l'étude. Après la randomisation (jour 1), les patients étaient revus aux semaines 4, 12, 24, 36 et 52. Entre ces visites, les patients étaient contactés par téléphone. Les patients étaient contactés 2 semaines après l'arrêt du traitement pour un suivi de la tolérance.</p>  <p>Le schéma de l'étude illustre le déroulement de la phase de pré-sélection et du traitement principal. À Jours -28 au Jour -1, les patients subissent l'évaluation de la réponse au bronchodilatateur (V1, V2 et V3). À Jour 1, ils sont randomisés dans l'un des quatre groupes de traitement. Les visites de suivi sont prévues à Jour 1, et aux semaines 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 36, 44, et 52. Un suivi de 14 jours est également prévu après la randomisation. Les quatre groupes de traitement sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (N=2100) BGF MDI 160/14.4/9.6 µg (N=2100) BFF MDI 320/9.6 µg (N=2100) GFF MDI 14.4/9.6 µg (N=2100)
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 : 1 : 1 :1) pour recevoir à la posologie de 2 inhalations deux fois par jour, pendant 52 semaines l'un des traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - formotérol 4,8 µg/glycopyrronium 7,2 µg/budésonide 160 µg (BGF 320 MDI),

	<ul style="list-style-type: none"> - formotérol 4,8 µg/glycopyrronium 7,2 µg/budésonide 80 µg (BGF 160 MDI), cette présentation ne dispose pas d'une AMM. - glycopyrronium 7,2 µg/formotérol 4,8 µg (GF MDI), - budésonide 160 µg/formotérol 4,8 µg (BF MDI). <p>La randomisation était stratifiée selon : les antécédents d'exacerbation (1 ou ≥2 exacerbations modérées ou sévères), le VEMS post-bronchodilatateur (25% à moins de 50% ou 50 à 65% de la valeur théorique), le taux d'éosinophiles (< 150/mm³ ou ≥ 150/mm³, avec un ratio attendu de respectivement 1:2 – critère retiré suite à amendement 5.0) et le pays.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : les patients pouvaient être traités, à la demande, par salbutamol inhalé ou ipratropium inhalé</p>
Critère de jugement principal	Taux d'exacerbations modérées à sévères à 52 semaines
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Etude des paramètres spirométriques <ul style="list-style-type: none"> - Variation de l'aire sous la courbe du VEMS entre 0 et 4 heures (ASC_{0-4h} du VEMS) pendant 24 semaines, pour la comparaison BGF versus BF, - Variation du VEMS résiduel pré-dose matinal pendant 24 semaines pour la comparaison BGF versus GF. 2. Critères évalués simultanément <ul style="list-style-type: none"> - délai de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère, - taux d'exacerbations sévères, - variation par rapport à l'inclusion de la consommation quotidienne de salbutamol en traitement inhalé de secours pendant 24 semaines, - variation du score de qualité de vie SGRQ¹⁰ sur 24 semaines, - variation du score de dyspnée TDI¹¹ sur 24 semaines, - variation, par rapport à l'inclusion du score total EXACT¹² sur 52 semaines - taux annuel d'exacerbations modérées à sévères chez des patients ayant présenté au moins 2 exacerbations modérées ou sévères l'année précédant l'inclusion 3. délai jusqu'au décès, qu'elle qu'en soit la cause <p>Un comité indépendant a évalué de façon centralisée les événements cardio- et cérébro-vasculaires, les décès et les pneumonies.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Le calcul d'un échantillon total de 8 400 patients, avec une randomisation 1 :1 :1 :1 dans chacun des 4 groupes de traitement reposait sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une exposition moyenne au traitement de l'étude de 0,83 an, - Un taux annuel d'exacerbations de : <ul style="list-style-type: none"> o 1,142 dans le groupe BGF 320 MDI, o 1,210 dans le groupe BGF 160 MDI, o 1,344 dans le groupe BF MDI, o 1,344 dans le groupe GF MDI, soit une réduction de 15% des exacerbations chez les patients du groupe BGF 320 MDI par rapport à ceux des deux groupes associations doubles. - Un paramètre de forme k de la distribution binomiale négative = 1,05,

¹⁰ Le questionnaire SGRQ (« St George's Respiratory Questionnaire ») est un questionnaire de qualité de vie composé de 50 items destinés à mesurer l'état de santé en cas d'obstruction chronique des voies aériennes. Ce questionnaire étudie 3 dimensions : les symptômes (notamment leur fréquence et leur sévérité), l'activité (cause ou conséquence de la dyspnée) et le retentissement sur la vie quotidienne (notamment sur la vie professionnelle). Chaque dimension est indépendamment cotée de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, compris également entre 0 et 100 (un score élevé témoigne d'une altération de la qualité de vie).

¹¹ 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), l'impact de la dyspnée sur la capacité à réaliser certaines activités et 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 de chaque domaine et est donc compris entre -9 et +9.

¹² L'EXACT est un questionnaire composé de 14 items destiné à mesurer la fréquence, la sévérité et la durée des exacerbations de BPCO. Ce questionnaire étudie : l'essoufflement (5 questions), la toux et les expectorations (2 questions), les symptômes pulmonaires (3 questions) et 4 questions relatives aux problèmes engendrés par les expectorations, la fatigue ou faiblesse, les troubles du sommeil et l'état psychologique. Le score total varie de 0 à 100, un score élevé témoigne de la gravité.

	<ul style="list-style-type: none"> - Une puissance de 93% pour la comparaison de l'association BGF 320 MDI par rapport à chacune des associations doubles (96% pour chaque comparaison), - Une erreur de type I unilatérale de 0,025, <p>La probabilité de démontrer des différences par rapport aux deux associations doubles, avec une valeur $p < 0,005$ était estimée à environ 78% (87% pour chaque comparaison).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> Analyse principale sur les variables d'efficacité avec prise en compte uniquement des données disponibles avant l'arrêt du traitement de l'étude. Variables d'efficacité selon une approche avec imputation des données manquantes postérieures à l'arrêt du traitement Variable d'efficacité selon une approche avec prise en compte de la totalité des données disponibles, que les patients aient poursuivi ou non le traitement de l'étude.</p> <p>Les analyses du taux d'exacerbations modérés à sévères étaient prévues dans l'ordre séquentiel suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. BGF 320 MDI versus GF MDI (supériorité), 2. BGF 320 MDI versus BF MDI (supériorité), 3. BGF 160 MDI versus GF MDI (supériorité), 4. BGF 160 MDI versus BF MDI ; en cas de démonstration de la non-infériorité, il était prévu de tester la supériorité, toutefois la démonstration de la supériorité n'était pas requise pour la poursuite de l'analyse séquentielle des critères suivants pour ce dosage. <p>En cas de démonstration de la supériorité de l'association BGF 320 MDI versus GF MDI et versus BF MDI (d'abord en analyse principale puis en analyse avec imputation), il était prévu d'analyser les critères spirométriques dans l'ordre suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - comparaison BGF 320 MDI versus BF MDI : AUC_{0-4h} du VEMS par rapport à l'inclusion et jusqu'à 24 semaines, - comparaison BGF 320 MDI versus GF MDI : variation du VEMS résiduel pré-dose du matin pendant 24 semaines. <p>En cas de démonstration de la supériorité sur ces 2 critères il était prévu d'analyser en parallèle le taux d'exacerbations modérées à sévères chez les patients ayant un antécédent d'au moins 2 exacerbations et l'ensemble des critères secondaires simultanément pour chacune des deux comparaisons.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <p>Population 1 en intention de traiter modifiée (mITT1) Ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude. Toutes les données collectées entre l'arrêt du traitement de l'étude et l'arrêt de l'étude ont été prises en compte. Cette population a été utilisée pour les analyses de sensibilité.</p> <p>Population 2 en intention de traiter modifiée (mITT2) Patients de la population mITT1 disposant d'au moins une évaluation entre la randomisation et l'arrêt du traitement de l'étude. Toutes les données obtenues après la fin du traitement de l'étude ou son arrêt devaient être exclues de cette population. Toutes les analyses principales ont été réalisées en mITT2, à l'exception des analyses de non-infériorité.</p> <p>Population per protocole (PP) Ensemble des patients de la population mITT2 disposant d'au moins une évaluation entre la randomisation et avant l'observation d'une déviation majeure du protocole (i.e. étaient exclues les données colligées après une déviation majeure du protocole ou après l'arrêt du traitement). Les analyses de non-infériorité ont été réalisées dans cette population.</p>

Résultats :

Effectifs

Au total, 8 573 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude, parmi lesquels 6 654 ont terminé les 52 semaines de traitement (77,6%). Au total, 8 509 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement après exclusion des 15 patients randomisés mais non traités et de 63 patients ayant participé à plusieurs études et/ou à la même étude dans plusieurs centres (Figure 1).

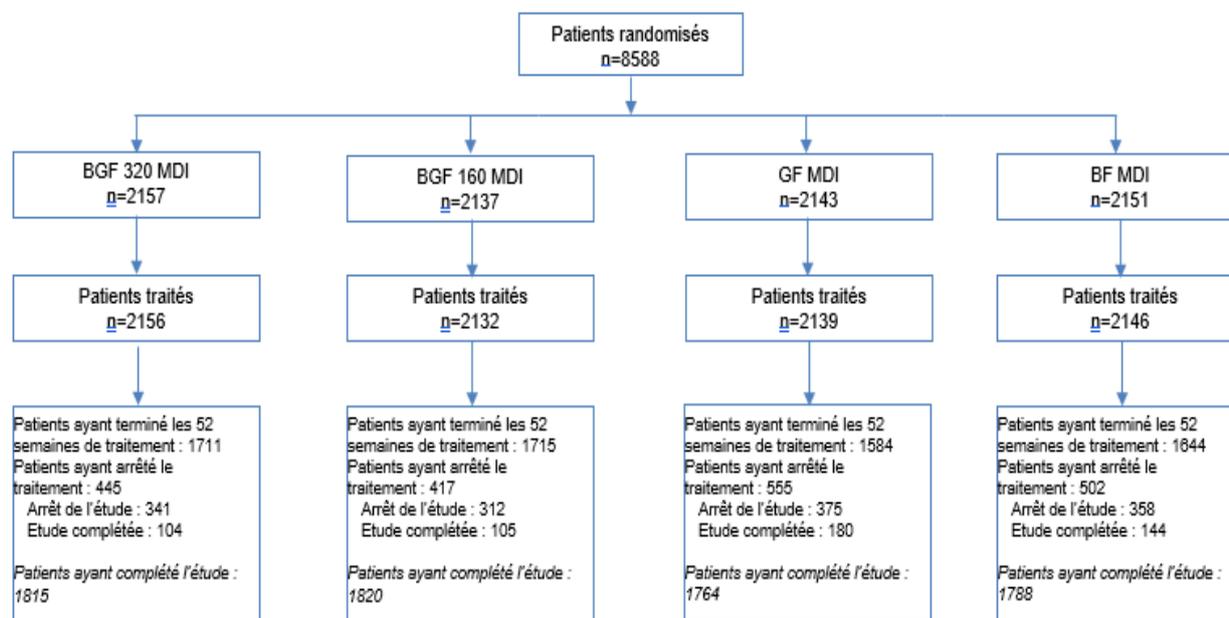


Figure 1 : Répartition des patients dans l'étude ETHOS

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients présentées dans le Tableau 1 étaient similaires dans les différents groupes. La majorité des patients étaient des hommes (de 59% à 61% selon les groupes) et caucasiens (de 84% à 85% selon les groupes). Les patients étaient âgés en moyenne de 64 ($\pm 7,6$) ans.

Environ 80% des patients étaient traités par corticostéroïdes inhalés à l'inclusion dans l'étude. Une proportion importante (40%) des patients était déjà sous trithérapie avant l'inclusion dans l'essai. Un antécédant d'au moins une exacerbation modérée à sévère, traitée par corticostéroïde par voie générale et/ou antibiotique, pendant les 12 mois précédant l'inclusion, critère d'inclusion, était documenté chez 8 522 des 8 529 patients de la population d'analyse de la tolérance (99,9%). Les exacerbations modérées ont été définies comme celles conduisant à un traitement avec des glucocorticoïdes systémiques, des antibiotiques ou les deux pendant au moins 3 jours. Les exacerbations sévères ont été définies comme celles entraînant une hospitalisation ou le décès. En moyenne, les patients de chaque groupe avaient présenté 1,7 exacerbation (médiane : 2,0) et la majorité des patients au moins 2 exacerbations (56,0% à 57,1% selon les groupes). Un peu plus de 20% des patients avaient été hospitalisés ou admis aux urgences en raison d'une exacerbation pendant l'année précédente.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ETHOS (population mITT2)

n (%)	BGF 320 MDI (n=2137)	BGF 160 MDI (n=2121)	GF MDI (n=2120)	BF MDI (n=2131)
Age, ans				
Moyenne (ET)	64,6 (7,6)	64,6 (7,6)	64,8 (7,6)	64,6 (7,6)
Médiane	65,0	65,0	65,0	65,0
Extrêmes	43-81	41-81	40-80	40-80
Sexe, hommes, n (%)				
	1260 (59,0)	1298 (61,2)	1244 (58,7)	1279 (60,0)
Ethnie, n (%)				
Caucasien	1819 (85,1)	1783 (84,1)	1808 (85,3)	1816 (85,2)
Asiatique	162 (7,6)	166 (7,8)	157 (7,4)	166 (7,8)
Noire / américain d'origine africaine	78 (3,6)	88 (4,1)	75 (3,5)	64 (3,0)
Autre	78 (3,6)	84 (4,0)	80 (3,8)	85 (4,0)
Tabagisme, n (%)				
Fumeur	910 (42,6)	865 (40,8)	856 (40,4)	864 (40,5)
Ancien fumeur	1227 (57,4)	1256 (59,2)	1264 (59,6)	1267 (59,5)
Durée du tabagisme, ans				
Moyenne (ET)	40,1 (10,3)	40,0 (10,5)	40,3 (10,3)	39,9 (10,4)
Médiane	40,0	40,0	40,0	40,0
Extrêmes	4,0-68,0	8,0-75,0	8,0-73,0	9,0-67,0
Nombre de paquets-années				
Moyenne (ET)	47,0 (25,1)	47,9 (25,8)	48,4 (26,5)	47,1 (26,3)
Médiane	42,0	43,0	43,0	42,0
Extrêmes	10,0-213,8	3,4-187,5	10,0-212,0	6,8-250,0
Ancienneté de la maladie, ans				
Moyenne (ET)	8,4 (6,5)	8,2 (6,1)	8,2 (6,1)	8,4 (6,1)
Médiane	6,9	6,9	6,9	7,0
Extrêmes	0,1-60,0	0,1-56,8	0,1-55,9	0,1-41,0
Sévérité de la BPCO, n (%)				
Légère (GOLD 1)	0	0	0	0
Modérée (GOLD 2)	613 (28,7)	604 (28,5)	596 (28,1)	614 (28,8)
Sévère (GOLD 3)	1305 (61,1)	1270 (59,9)	1293 (61,0)	1283 (60,2)
Très sévère (GOLD 4)	217 (10,2)	245 (11,6)	229 (10,8)	233 (10,9)
VEMS				
VEMS pré-bronchodilatateur en litres, moyenne (ET)	1,079 (0,37)	1,077 (0,37)	1,071 (0,37)	1,076 (0,37)
VEMS pré-bronchodilatateur en % de la valeur théorique (salbutamol), moyenne (ET)	38,32 (10,33)	38,04 (10,44)	38,19 (10,25)	38,38 (10,57)
VEMS post-bronchodilatateur en % de la valeur théorique (salbutamol), moyenne (ET)	43,55 (10,33)	43,09 (10,37)	43,48 (10,23)	43,40 (10,41)
Patients traités par CSI inhalés à l'inclusion, n (%)				
	1706 (79,8)	1729 (81,5)	1707 (80,5)	1704 (80,0)

ET : écart-type ; VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde (FEV1)

► Critères de jugement principal (population mITT2)

Pour les deux comparaisons, BGF 320 MDI versus GF MDI et BGF 320 MDI versus BF MDI, une réduction statistiquement significative de l'incidence annuelle des exacerbations modérées à sévères a été observée en faveur de BGF 320 MDI (Tableau 2). L'analyse principale a montré que l'incidence annuelle ajustée des exacerbations modérées à sévères était de 1,08 dans le groupe BGF 320 MDI, de 1,42 dans le groupe GF MDI et de 1,24 dans le groupe BF MDI, avec un rapport de :

- 0,76 (IC_{95%} [0,69 ; 0,83]) pour la comparaison à GF MDI, p<0,0001,
- 0,87 (IC_{95%} [0,79 ; 0,95]) pour la comparaison à BF MDI, p=0,0027.

Tableau 2 : Critère de jugement principal - analyse principale - étude ETHOS (population mITT2)

n (%) Analyse principale	BGF 320 MDI (n=2 137)	BGF 160 MDI (n=2 121)	GF MDI (n=2 120)	BF MDI (n=2 131)
Patients ayant présenté une exacerbation modérée à sévère, n (%)	1 026 (48,0)	1013 (47,8)	1 056 (49,8)	1 085 (50,9)
Nombre d'années d'exposition	1 820,3	1814,9	1 687,3	1 752,0
Incidence annuelle ajustée (SE)	1,08 (0,04)	1,07 (0,04)	1,42 (0,05)	1,24 (0,04)
Rapport BGF 320 MDI versus autre traitement (IC95%)	--	1 (0,91;1,1)	0,76 (0,69 ;0,83)	0,87 (0,79 ; 0,95)
p (seuil du risque alpha = 0,046)		p=0,93	p<0,0001	0,0027

L'analyse secondaire selon l'approche avec imputation des données manquantes postérieures à l'arrêt du traitement a montré des résultats similaires concernant la comparaison du groupe BGF 320 MDI avec les groupes GF MDI et BF MDI.

Il est à notable que la comparaison des 2 triples associations à moyenne et forte dose montre un effet similaire sur la réduction des exacerbations (incidence annuelle ajustée 1,08 versus 1,07 ; p non significatif).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

L'analyse des critères secondaires a été réalisée avec une gestion de l'inflation du risque alpha selon la méthode de Hochberg. Ainsi, tout critère non significatif rend l'ensemble des critères d'analyse suivants exploratoires.

Chez les patients du groupe BGF 320 MDI, le VEMS initial était de 1,04 litre ; il était de 1,02 L chez ceux du groupe GF MDI et de 1,04 L chez ceux du groupe BF MDI.

L'analyse des critères spirométriques a été effectuée chez les patients ayant au moins une mesure de spirométrie après la première dose de traitement, soit chez 3088 patients de la population mITT2 (Une amélioration modeste des critères spirométriques a été mise en évidence dans le groupe BGF 320 MDI versus BF MDI.

Tableau 3 : Critères de jugement secondaires hiérarchisés - étude ETHOS

Critères spirométriques	BGF 320 MDI (n=747)	BF MDI (n=755)	GF MDI (n=779)
Variation l'ASC_{0-4h} du VEMS pendant les 24 premières semaines de l'étude Différence intergroupe versus BGF 320 MDI IC _{95%} p	294 (281 ; 306)	194 (182 ; 207) 99 ml [82 ;117] <0,0001	
Variation du VEMS résiduel pré-dose matinal pendant les 24 premières semaines de l'étude Différence intergroupe versus BGF 320 MDI IC _{95%} p	129 (116 ; 142)		86 (74 ; 99) 43 ml [25 ; 60] p<0,0001

Les analyses des critères spirométriques ayant permis de conclure à une différence significative, une analyse en parallèle (avec contrôle de l'inflation du risque alpha par une méthode de Hochberg) a pu être réalisée avec d'une part de l'incidence des exacerbations chez les patients ayant un antécédent d'au moins deux exacerbations pendant l'année précédant l'inclusion et d'autre part, l'ensemble des critères secondaires évalués simultanément.

Les résultats sur l'ensemble des critères ont montré des différences statistiquement significatives excepté sur les critères « Incidence des exacerbations modérées ou sévères chez les patients ayant présenté au moins 2 exacerbations modérées ou sévères pendant l'année précédant l'inclusion » entre le groupe BGF 320 MDI et le groupe BF MDI, et « le taux d'exacerbations sévères » entre le groupe BGF 320 MDI et le groupe GF MDI.

). Une amélioration modeste des critères spirométriques a été mise en évidence dans le groupe BGF 320 MDI versus BF MDI.

Tableau 3 : Critères de jugement secondaires hiérarchisés - étude ETHOS

Critères spirométriques	BGF 320 MDI (n=747)	BF MDI (n=755)	GF MDI (n=779)
Variation l'ASC_{0-4h} du VEMS pendant les 24 premières semaines de l'étude Différence intergroupe versus BGF 320 MDI IC _{95%} p	294 (281 ; 306)	194 (182 ; 207) 99 ml [82 ; 117] <0,0001	
Variation du VEMS résiduel pré-dose matinal pendant les 24 premières semaines de l'étude Différence intergroupe versus BGF 320 MDI IC _{95%} p	129 (116 ; 142)		86 (74 ; 99) 43 ml [25 ; 60] p<0,0001

Les analyses des critères spirométriques ayant permis de conclure à une différence significative, une analyse en parallèle (avec contrôle de l'inflation du risque alpha par une méthode de Hochberg) a pu être réalisée avec d'une part de l'incidence des exacerbations chez les patients ayant un antécédent d'au moins deux exacerbations pendant l'année précédant l'inclusion et d'autre part, l'ensemble des critères secondaires évalués simultanément.

Les résultats sur l'ensemble des critères ont montré des différences statistiquement significatives excepté sur les critères « Incidence des exacerbations modérées ou sévères chez les patients ayant présenté au moins 2 exacerbations modérées ou sévères pendant l'année précédant l'inclusion » entre le groupe BGF 320 MDI et le groupe BF MDI, et « le taux d'exacerbations sévères » entre le groupe BGF 320 MDI et le groupe GF MDI.

Ainsi, l'analyse des critères secondaires suivants a montré pour les patients du groupe BGF 320 MDI (

Tableau 4) :

- une réduction du délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation modérée ou sévère versus GF MDI (HR=0,880, IC_{95%} [0,807 ; 0,959]) et versus BF MDI (HR=0,887, IC_{95%} [0,814 ; 0,966]) ;
- une réduction des conséquences des exacerbations et de la sévérité des symptômes respiratoires, évaluées par la variation du score total de l'EXACT avec une différence de -1,14 points (IC_{95%} [-1,64 ; -0,65]) par rapport au GF MDI et de -1,04 (IC_{95%} [-1,53 ; -0,55]) par rapport au BF MDI ; ces valeurs sont à mettre en perspective avec la différence minimale cliniquement pertinente qui est de 3,35 unités
- une diminution de la consommation quotidienne de salbutamol inhalé par rapport au groupe GF MDI de 0,51 bouffée par jour (IC_{95%} [-0,68 ; -0,34]) et BF MDI de 0,37 bouffée par jour (IC_{95%} [-0,54 ; -0,20]) ;
- une amélioration de la dyspnée, mesurée par le score TDI, avec une différence de 0,31 par rapport au traitement par BF MDI (IC_{95%} [0,15 ; 0,46]) et de 0,4 point par rapport au groupe GF MDI (IC_{95%} [0,24 ; 0,55]) ; valeurs sont à mettre en perspective avec la différence minimale cliniquement pertinente qui est de 1 unité.
- une diminution du score SGRQ avec une différence de 1,62 points par rapport au groupe GF MDI (IC_{95%} [-2,27 ; -0,97]) et de 1,38 par rapport au groupe BF MDI (IC_{95%} [-2,02 ; -0,73]) ; ces valeurs sont à mettre en perspective avec la différence minimale cliniquement pertinente qui est de 4 unités.
- une réduction de l'incidence annuelle des exacerbations modérées à sévères chez les patients ayant présenté au moins 2 exacerbations modérées ou sévères pendant l'année précédente uniquement versus GF MDI (rapport = 0,73, IC_{95%} [0,65 ; 0,83]), avec une réduction annuelle absolue de 0,43 exacerbation. La réduction observée n'était pas significative par rapport au BF MDI.

Tableau 4 : Critères secondaires hiérarchisés - Etude ETHOS selon une approche avec prise en compte uniquement des données disponibles avant l'arrêt du traitement de l'étude.

Critères de jugement secondaires	Groupes de traitement		
	BGF 320 MDI	GF MDI	BF MDI
Incidence des exacerbations modérées à sévères chez les patients avec ≥ 2 exacerbations modérées ou sévères pendant l'année précédente (population mITT2)	n=1195	n=1211	n=121
Patients ayant présenté une exacerbation modérée à sévère, n (%)	600 (50.2)	632 (52.2)	642 (52.8)
Incidence annuelle ajustée (SE)	1,17 (0,05)	1,60 (0,07)	1,32 (0,06)
Rapport BGF 320 MDI vs traitement (IC _{95%})	--	0,73 (0,65 ; 0,83)	0,89 (0,79;1,01)
p		p<0,0001	0,0680
Différence absolue BGF 320 MDI versus traitement (IC _{95%})	--	-0,43 (-0,60 ; -0,25)	-0,14 (-0,29 ; -0,01)
Délai de survenue de la 1 ^{ère} exacerbation modérée ou sévère (population mITT2)	n=2137	n=2120	n=2131
Patients ayant présenté une exacerbation modérée à sévère, n (%)	1026 (48,0)	1056 (49,8)	1085 (50,9)
Délai de survenue de la 1 ^{ère} exacerbation (mois)	3,7	2,6	3,1
Pourcentage de patients (IC _{95%}) ayant eu une exacerbation dans les			
3 mois	21,2 (19,5;23,1)	27,7 (25,8;29,7)	24,3 (22,5;26,2)
6 mois	35,1 (33,1;37,2)	40,0 (37,8;42,2)	40,0 (37,9;42,1)
9 mois	45,0 (42,8;47,2)	48,4 (46,2;50,7)	48,6 (46,4;50,9)
Hazard Ratio versus BGF 320MDI (IC _{95%})	--	0,880 (0,807 ; 0,959)	0,887 (0,814 ; 0,966)
p		0,0035	0,0057
Consommation quotidienne de salbutamol inhalé en traitement de secours pendant les 24 premières semaines (population des patients ayant recours au salbutamol à la demande)	n=1430	n=1389	n=1429
Consommation initiale (nb de bouffées/jour)			
Moyenne (ET)	4,6 (3,1)	4,6 (3,0)	4,7 (3,1)
Variation Moyenne MC (SE)	-1,2 (0,06)	-0,7 (0,07)	-0,8 (0,06)
Différence absolue BGF 320 MDI vs traitement (IC _{95%})	--	-0,51(-0,68;-0,34)	-0,37(-0,54;-0,20)
p		<0,0001	<0,0001
Variation du score focal TDI à 24 semaines (population mITT2)	n=2044	n=1983	n=2021
Score focal TDI initial			
Moyenne (ET)	5,9 (1,9)	5,9 (1,9)	5,9 (2,0)
Variation moyenne MC à 24 semaines (IC _{95%})	1,3 (1,2 ; 1,4)	0,9 (0,8 ; 1,1)	1,0 (0,9 ; 1,1)
Différence moyenne BGF 320 MDI vs traitement (IC _{95%})		0,40 (0,24 ; 0,55)	0,31 (0,15 ; 0,46)
p		<0,0001	<0,0001
Variation du score total SGRQ à 24 semaines (population mITT2)	n=2076	n=2017	n=2056
Score total SGRQ initial, n			
Moyenne (ET)	50,6 (16,6)	49,8 (16,6)	50,0 (17,0)
Variation moyenne MC à 24 semaines (ET)	-6,5 (0,25)	-4,9 (0,25)	-5,1 (0,25)
Différence moyenne BGF 320 MDI versus traitement MC (SE)	--	-1,62 (0,332)	-1,38 (0,330)
p		<0,0001	<0,0001
Variation du score total EXACT pendant les 52 semaines (population mITT2)	n=2126	n=2105	n=2120
Score total SGRQ initial, n			

Critères de jugement secondaires	Groupes de traitement		
	BGF 320 MDI	GF MDI	BF MDI
Moyenne (ET)	36,8 (10,9)	36,4 (10,8)	36,4 (11,2)
Variation moyenne MC à 52 semaines (SE)	-1,8 (0,18)	-0,7 (0,19)	-0,8 (0,18)
Différence moyenne MC (SE) BGF 320 MDI versus traitement	--	-1,14 (0,252)	-1,04 (0,250)
p		<0,0001	<0,0001

En raison de la non-significativité de l'un des critères secondaires ci-dessus, les résultats de la mortalité sont présentés à titre indicatif compte tenu de leur caractère exploratoire.

Pendant l'étude, 1,3% des patients du groupe BGF 320 MDI (trithérapie dose forte), 2,3% des patients du groupe GF MDI (bithérapie LABA/LAMA) et 1,6% des patients du groupe BF MDI (bithérapie CSI/LABA), sont décédés.

Une analyse exploratoire (analyse en sous-groupe sur le critère de jugement principal) suggère que la réduction d'exacerbations modérées à sévères de la triple thérapie comportant un CSI, comparé au LAMA/LABA apparaît dans le sous-groupe de patients présentant un taux d'éosinophiles sanguin ≥ 150 cellules/ μL et pas dans le sous-groupe de patients avec un taux d'éosinophiles sanguin < 150 cellules/ μL . La figure 2 ci-dessous présentant le taux des exacerbations en fonction du taux d'éosinophiles dans chaque groupe est extraite de la publication de l'étude⁸.

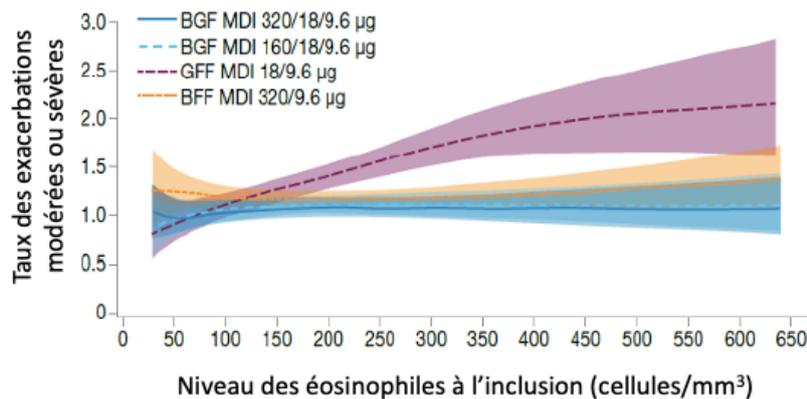


Figure 2 : Taux des exacerbations modérées/sévères selon le niveau des éosinophiles à l'inclusion.

7.1.2 Etude KRONOS¹³

Référence	
Clinicaltrials.gov	NCT02497001
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement de 24 semaines par l'association triple fixe formotérol/glycopyrronium/budésonide (BGF320 MDI, LABA/LAMA/CSI) par rapport aux associations doubles glycopyrronium/formotérol (LAMA/LABA, GF MDI) et budésonide/formotérol (CSI/LABA, BF MDI) et de l'association double BF MDI par rapport à l'association double BF poudre pour inhalation (SYMBICORT Turbuhaler, budésonide/formotérol, CSI/LABA) chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère, symptomatiques. Par convention, le groupe budésonide/formotérol Turbuhaler est nommé SYMBICORT.
Type de l'étude	Etude de phase III randomisée, en double aveugle partiel (groupe SYMBICORT, en ouvert), en groupes parallèles versus comparateurs actifs.

¹³ Ferguson GT, Rabe KF, Martinez F et col. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2018;6(10):747-758.

	Etude de supériorité pour les comparaisons BGF 320 MDI aux associations doubles GF MDI et BF MDI et de non-infériorité pour la comparaison BF MDI à l'association BF Turbuhaler (SYMBICORT).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient randomisé) : 20 août 2015 Dernière visite du dernier patient : 5 janvier 2018 Etude réalisée dans 215 centres dans 4 pays (Etats-Unis, Canada, Chine et Japon), parmi lesquels 208 centres ont randomisé au moins un patient.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 40 à 80 ans, - Atteints de BPCO selon la définition de l'American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) ou selon les recommandations locales, - Fumeurs ou ex-fumeurs (au moins 10 paquets-années¹⁴), - Sévérité de la BPCO définie de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none"> o à la visite 1 (pré-sélection) : rapport VEMS/capacité vitale forcée (CVF) <0,70 et VEMS < 80% de la valeur théorique, o à la visite 2 : rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur <0,70 et VEMS post-bronchodilatateur de 25% à < 80% de la valeur théorique, o à la visite 4 (randomisation) : moyenne du VEMS mesuré 60 et 30 minutes avant la dose < 80% de la valeur théorique, o patient symptomatique à la visite 2 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test [CAT] ≥ 10). - Patients traités par au moins 2 traitements de fond, inhalés, pendant au moins 6 semaines précédant la visite de pré-sélection (y compris les bêta 2 agonistes de courte durée d'action et les antagonistes muscariniques de courte durée d'action),
Principaux critères de non inclusion	<p>Affections respiratoires suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - asthme, - déficit en α-1 antitrypsine, - autres affections respiratoires telles que tuberculose active, cancer du poumon, bronchiectasies, sarcoïdose, fibrose interstitielle pulmonaire idiopathique, hypertension pulmonaire ou apnée du sommeil non contrôlée. - antécédent de réduction pulmonaire pendant les 6 mois précédant la pré-sélection, - antécédent d'hospitalisation en raison d'un manque de contrôle de la BPCO pendant les 3 mois précédant la pré-sélection ou pendant la période de pré-sélection, - BPCO non contrôlée, - infection des voies respiratoires, - traitement par oxygène au long cours pendant plus de 15 heures par jour, - pneumonie non cliniquement guérie pendant les 14 jours précédant la pré-sélection.
Schéma de l'étude	<p>Après une phase de pré-sélection d'au plus 28 jours, les patients étaient randomisés pour être traités dans l'un des 4 groupes.</p> <p>Après la randomisation (jour 1), les patients étaient revus toutes les 4 semaines. Les patients étaient revus 2 semaines après l'arrêt du traitement pour un suivi de la tolérance.</p>

	BGF : formotérol/glycopyrronium/budésonide, GFF : glycopyrronium/formotérol, BFF : budésonide/formotérol, BUD/FOR : budésonide/formotérol, MDI : aérosol doseur, DPI : poudre pour inhalation (Turbuhaler)
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio BGF 320 MDI : 2, GF MDI : 2, BF MDI : 1 et SYMBYCORT : 1) et ont reçu 2 inhalations deux fois par jour, pendant 24 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - formotérol 4,8 µg/glycopyrronium 7,2 µg/budésonide 160 µg, - glycopyrronium 7,2 µg/formotérol 4,8 µg, - budésonide 160 µg/formotérol 4,8 µg, - SYMBICORT Turbuhaler (budésonide 200 µg/formotérol 6 µg). <p>Tous les traitements, à l'exception de SYMBICORT, étaient administrés par aérosol doseur AEROSPHERE.</p> <p>La randomisation était stratifiée selon la réversibilité au salbutamol (Ventoline) (oui / non), le pays et la gravité de la BPCO (modérée [VEMS post-bronchodilatateur ≥ 50% de la valeur théorique] / sévère et très sévère [VEMS post-bronchodilatateur < 50% de la valeur théorique]).</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : Les patients pouvaient être traités, à la demande, par salbutamol inhalé ou ipratropium inhalé.</p>
Critères de jugement principaux	<p>L'analyse des critères de jugement principaux a fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha :</p> <p>1- Variation de l'aire sous la courbe du VEMS entre 0 et 4 heures (ASC_{0-4h} du VEMS) pendant les 24 semaines de l'étude, pour les comparaisons :</p> <ul style="list-style-type: none"> - BGF 320 MDI versus BF MDI, - BGF 320 MDI versus SYMBICORT <p>2- Variation du VEMS¹⁵ résiduel pré-dose du matin pendant les 24 semaines de l'étude, pour les comparaisons :</p> <ul style="list-style-type: none"> - BGF 320 MDI versus GF MDI, - BF MDI versus SYMBICORT (budésonide/formotérol) (non-infériorité).
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - variation du VEMS résiduel pré-dose matinal pendant les 24 semaines de l'étude BGF 320 MDI versus BF MDI, - score focal TDI¹⁶ (Transition Dyspnea Index) pendant les 24 semaines de l'étude, - variation du score total du Saint George's Respiratory Questionnaire¹⁷ pendant les 24 semaines de l'étude, - variation de la consommation quotidienne de salbutamol en traitement de secours pendant les 24 semaines de traitement, - variation maximale du VEMS pendant les 4 heures post-dose pendant les 24 semaines de l'étude, - fréquence des exacerbations modérées à sévères¹⁸ pendant les 24 semaines de l'étude, - variation du score total de l'Evaluation Respiratory Symptoms in COPD (E-RS COPD¹⁹) pendant les 24 semaines de l'étude,

¹⁵ Les épreuves fonctionnelles respiratoires étaient réalisées 60 minutes et 30 minutes avant la dose du traitement de l'étude du matin, puis 5, 15, 30 minutes et 1, 2 et 4 heures après.

¹⁶ 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), l'impact de la dyspnée sur la capacité à réaliser certaines activités, et 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 de chaque domaine et est donc compris entre -9 et +9.

¹⁷ Le questionnaire SGRQ (« St George's respiratory questionnaire ») est un questionnaire de qualité de vie composé de 50 items destinés à mesurer l'état de santé en cas d'obstruction chronique des voies aériennes. Ce questionnaire étudie 3 dimensions : les symptômes (notamment leur fréquence et leur sévérité), l'activité (cause ou conséquence de la dyspnée) et le retentissement sur la vie quotidienne (notamment sur la vie professionnelle). Chaque dimension est indépendamment cotée de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, compris également entre 0 et 100 (un score élevé témoigne d'une altération de la qualité de vie) ; la différence minimale cliniquement pertinente est de 4 unités

¹⁸ Les exacerbations modérées ont été définies comme celles ayant nécessité un traitement systémique par corticoïde et/ou antibiotique pendant au moins 3 jours, les exacerbations sévères ont été définies comme celles ayant nécessité une hospitalisation ou ayant entraîné le décès.

¹⁹ L'E-RS correspond à 11 des 14 questions du questionnaire EXACT qui mesure les effets d'un traitement sur les exacerbations et la sévérité des symptômes respiratoires. L'EXACT est un questionnaire composé de 14 items destiné à mesurer la fréquence, la sévérité et la durée des exacerbations de BPCO. Ce questionnaire étudie : l'essoufflement (5

	<ul style="list-style-type: none"> - délai jusqu'à détérioration cliniquement importante²⁰, - délai d'action le jour 1²¹.
Taille de l'échantillon	<p>Un échantillon de 1 800 patients (600 dans les groupes BGF 320 MDI et GF MDI et 300 dans les groupes BF MDI et SYMBICORT) devait permettre de mettre en évidence, avec une erreur de type I bilatérale de 0,05 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - comparaison BGF 320 MDI à BF MDI : une différence de 75 ml de l'aire sous la courbe du VEMS entre 0 et 4 heures pendant les 24 semaines de l'étude avec une puissance de 99%, - comparaison BGF 320 MDI à GF MDI : une différence de 35 ml du VEMS du matin pendant les 24 semaines de l'étude avec une puissance de 96%, et pendant les semaines 12 à 24²² avec une puissance de 92%, - comparaison BGF 320 MDI à BF MDI : une différence de 50 ml du VEMS du matin pendant les semaines 12 à 24²² avec une puissance de 97%, - comparaison BF MDI à SYMBICORT (budésonide/formotérol) : non infériorité du VEMS du matin (avec un seuil de 50 ml, alpha unilatéral de 0,025) pendant les 24 semaines de l'étude avec une puissance de 96% et pendant les semaines 12 à 24²² avec une puissance de 92%.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Populations d'analyse</u></p> <p>Population 1 en intention de traiter modifiée (mITT1) Ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude. Toutes les données collectées entre l'arrêt du traitement de l'étude et l'arrêt de l'étude ont été prises en compte.</p> <p>Population 2 en intention de traiter modifiée (mITT2) Patients de la population mITT1 disposant d'au moins une évaluation entre la randomisation et l'arrêt du traitement de l'étude. Toutes les analyses principales ont été réalisées en mITT2, à l'exception des analyses de non-infériorité.</p> <p>Population per protocole (PP) Ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude (mITT1) disposant d'au moins une évaluation entre la randomisation et avant l'observation d'une déviation majeure du protocole (i.e. étaient exclues les données colligées après une déviation majeure du protocole ou après l'arrêt du traitement). Les analyses de non-infériorité ont été réalisées dans cette population.</p> <p>Population d'analyse de la tolérance Ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</p> <p><u>Analyses de l'efficacité</u> Ces analyses sont réalisées avec un contrôle du risque alpha selon la méthode de Hochberg.</p> <p>Analyse principale des variables d'efficacité dans la population mITT2 avec prise en compte uniquement des données disponibles avant l'arrêt du traitement de l'étude.</p> <p>Variables d'efficacité dans la population mITT2 selon une approche avec imputation des données manquantes postérieures à l'arrêt du traitement.</p>

questions), la toux et les expectorations (2 questions), les symptômes pulmonaires (3 questions) et 4 questions relatives aux problèmes engendrés par les expectorations, la fatigue ou faiblesse, les troubles du sommeil et l'état psychologique). Le score total de l'E-RS varie de 0 à 40, un score élevé témoigne d'une sévérité plus importante; la différence minimale cliniquement pertinente est aux alentours de 3,35 unités

²⁰ Définie par une diminution du VEMS pré-dose d'au moins 100 mL ou une augmentation d'au moins 4 points du score total SGRQ, ou l'observation d'un score focal TDI de -1 point ou moins (ces conditions devant être observées à l'occasion de 2 des visites prévues consécutives ou à l'occasion d'au moins la moitié des de toutes les visites prévues suivantes ou la survenue d'une exacerbation modérée à sévère pendant de traitement et jusqu'à la semaine 24 (source : plan d'analyse statistique).

²¹ Délai d'observation d'une amélioration du VEMS d'au moins 100 mL après l'administration de la 1^{ère} dose le jour de la randomisation

²² Critère évalué entre les semaines 12 à 24 afin de satisfaire les demandes des autorités chinoises et japonaises.

Variable d'efficacité dans la population mITT1 selon une approche avec prise en compte de la totalité des données disponibles que les patients aient poursuivi ou non le traitement de l'étude, débuté un nouveau traitement...

La variation du VEMS pendant les 24 semaines a été analysée par un modèle linéaire mixte pour mesures répétées avec le traitement, la visite, l'interaction visite-traitement et un traitement par CSI à l'inclusion comme variables catégorielles et le VEMS à l'inclusion, le taux d'éosinophiles à l'inclusion et le pourcentage de réversibilité après salbutamol inhalé comme variables continues.

Toutes les analyses prévues étaient des analyses de supériorité, à l'exception de la comparaison BF MDI versus SYMBICORT (budésonide/formotérol) analysée en non-infériorité avec une limite de non-infériorité fixée à -50 ml (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence inter-groupes).

Les différences inter-groupes de l'aire sous la courbe du VEMS entre 0 et 4 heures ont été analysées de la même façon.

Toutes les analyses prévues étaient des analyses de supériorité, à l'exception de la comparaison BF MDI versus SYMBICORT (budésonide/formotérol) analysée en non-infériorité avec une limite de non-infériorité fixée à -75 ml (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence inter-groupes).

Des analyses en sous-groupes étaient également prévues selon la région géographique, la sévérité de la BPCO, la catégorie GOLD de la BPCO, la réversibilité de l'obstruction bronchique, le taux d'éosinophiles à l'inclusion, l'ethnie, le groupe d'âge, le sexe, un traitement par CSI à l'inclusion, le VEMS post-bronchodilatateur à l'inclusion et les antécédents d'exacerbation.

Résultats :

Effectifs

Au total, 1 902 patients ont été randomisés, parmi lesquels 1 899 ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude ; 1 634 patients (86,0%) ont terminé les 24 semaines du traitement de l'étude (Figure **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

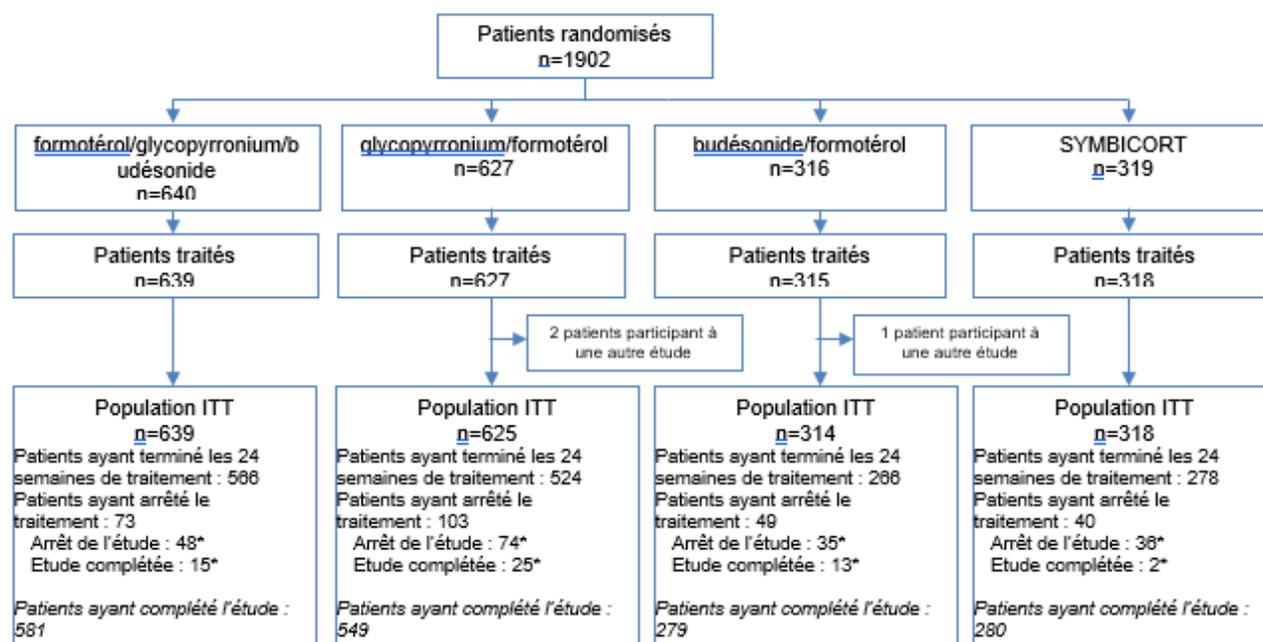


Figure 3 : Répartition des patients dans l'étude KRONOS

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients étaient similaires dans les différents groupes : la majorité des patients étaient des hommes (69% à 74% selon les groupes) ; environ la moitié des patients étaient caucasiens et 44% à 46% selon les groupes étaient asiatiques. Les patients étaient âgés en moyenne de 64,9 à 65,9 ans et la majorité (53,5% à 58,5%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Un peu plus de 70% des patients étaient traités par corticostéroïdes inhalés (CSI) à l'inclusion dans l'étude.

Avant l'inclusion dans l'étude, 38% des patients étaient traités pendant au moins les 30 jours précédant la visite de pré-sélection par une association CSI/LABA, 27% par une triple association CSI/LAMA/LABA et 20% par une association LAMA/LABA (

Tableau 5).

Tableau 5 : Principales caractéristiques des patients (population mITT2)

Tableau 5 : Principales caractéristiques des patients (population mITT2)

n (%)	BGF 320 MDI (N=639)	GF MDI (N=625)	BF MDI (N=314)	SYMBICORT (N=318)
Age, ans				
Moyenne (ET)	64,9 (7,8)	65,1 (7,7)	65,2 (7,2)	65,9 (7,7)
Médiane	65,0	66,0	65,0	66,0
Extrêmes	40-80	42-80	46-80	45-80
Groupe d'âge, n (%)				
Moins de 65 ans	296 (46,3)	272 (43,5)	146 (46,5)	132 (41,5)
65 ans et plus	343 (53,7)	353 (56,5)	168 (53,5)	186 (58,5)
Sexe, hommes, n (%)				
460 (72,0)	430 (68,8)	224 (71,3)	236 (74,2)	
Ethnie, n (%)				
Caucasien	329 (51,5)	301 (48,2)	157 (50,0)	163 (51,3)
Asiatique	284 (44,4)	285 (45,6)	142 (45,2)	141 (44,3)
Autre	26 (4,1)	39 (6,2)	15 (4,8)	14 (4,4)
Tabagisme, n (%)				
Fumeur	256 (40,1)	257 (41,1)	115 (36,6)	122 (38,4)
Ancien fumeur	383 (59,9)	368 (58,9)	199 (63,4)	196 (61,6)
Durée du tabagisme, ans				
Moyenne (ET)	39,3 (10,6)	39,3 (10,2)	39,6 (10,9)	39,8 (10,8)
Médiane	40,0	40,0	41,0	40,0
Extrêmes	10-65	10-66	10-67	10-63
Nombre de paquets-années				
Moyenne (ET)	52,1 (30,0)	49,8 (25,9)	52,9 (29,3)	53,5 (30,8)
Médiane	45,0	45,0	45,0	45,0
Extrêmes	10-256	10-171	10-192	10-180
Ancienneté de la maladie, ans				
Moyenne (ET)	7,1 (6,0)	6,5 (5,4)	7,3 (6,2)	6,7 (5,5)
Médiane	5,7	5,3	5,8	5,4
Extrêmes	0,2-35,6	0,1-41,1	0,2-35,3	0,2-37,2
Sévérité de la BPCO, n (%)				
Légère (GOLD 1)	2 (0,3)	0	1 (0,3)	0
Modérée (GOLD 2)	310 (48,5)	306 (49,0)	154 (49,0)	160 (50,3)
Sévère (GOLD 3)	275 (43,0)	267 (42,7)	133 (42,4)	138 (43,4)
Très sévère (GOLD 4)	52 (8,1)	52 (8,3)	26 (8,3)	20 (6,3)
VEMS				
VEMS pré-bronchodilatateur en litres, moyenne (ET)	1,207 (0,460)	1,197 (0,441)	1,199 (0,448)	1,212 (0,457)
VEMS pré-bronchodilatateur en % de la valeur théorique (salbutamol), moyenne (ET)	43,2 (14,1)	43,3 (13,3)	42,9 (13,6)	43,2 (13,9)
VEMS post-bronchodilatateur en % de la valeur théorique (salbutamol), moyenne (ET)	50,2 (14,3)	50,2 (13,8)	50,0 (14,0)	50,7 (13,8)
Patients traités par CSI inhalés à l'inclusion, n (%)	464 (72,6)	447 (71,5)	225 (71,7)	225 (70,8)

► Co-critères de jugement principaux

Les résultats des critères de jugement principaux sont présentés dans le Tableau 6.

Une différence statistiquement significative en faveur de BGF 320 MDI a été montrée concernant

- la variation de l'ASC_{0-4h} du VEMS en faveur du groupe BGF 320MDI par rapport au groupe BF MDI (différence de 104 mL, [77 ;131], p<0,0001) et SYMBICORT (budésonide/formotérol) (différence de 91 mL, [64 ;117], p<0,0001)
- la variation du VEMS résiduel pré-dose matinal du groupe BGF 320 MDI par rapport au GF MDI (différence de 22 mL, [4 ;39], p= 0,0139) ; ces valeurs sont à mettre en perspective avec la différence minimale cliniquement pertinente qui est de 100 ml.

La non-infériorité du BF MDI par rapport à SYMBICORT a été montrée sur la variation du VEMS résiduel pré-dose matinal (différence de -10 mL, IC 95% [-36 ;16]).

Tableau 6 : Critères de jugement principaux de l'étude KRONOS (en bleu : analyses avec contrôle de l'inflation du risque alpha, en blanc : analyses sans contrôle de l'inflation du risque alpha, en gris : critère secondaire) selon une approche avec prise en compte uniquement des données disponibles avant l'arrêt du traitement de l'étude.

n (%) Analyse principale	BGF 320 MDI versus			BF MDI versus
	GF MDI	BF MDI	SYMBICORT (budésonide/ formotérol)	SYMBICORT (budésonide/ formotérol)
	Population mITT2 Supériorité			Population PP Non infériorité
ASC_{0-4h} du VEMS (ml) pendant les 24 semaines				
Différence intergroupe : moyenne des moindres carrés (SE)	16 (11,1)	104 (13,7)	91 (13,6)	-10 (16,3)
IC _{95%}	-6 ; 38	77 ; 131	64 ; 117	-42 ; 22
p		<0,0001*	<0,0001*	
Variation du VEMS résiduel (ml) pendant les 24 semaines				
Différence intergroupe : moyenne des moindres carrés (SE)	22 (8,9)	74 (11,0)	59 (10,9)	-10 (13,1)
IC _{95%}	4 ; 39	52 ; 95	38 ; 80	-36 ; 16
p	0,0139*	<0,0001*		0,4390

SE : erreur type, * : statistiquement significatif selon la stratégie de contrôle de l'inflation du risque alpha

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (méthode de Hochberg)

L'analyse des critères de jugements principaux a ensuite été réalisée dans la population mITT2, avec imputation des données manquantes postérieures à l'arrêt du traitement et a confirmé les résultats du critère de jugement principal.

Une différence significative a été démontrée sur les critères secondaires suivants (

Tableau 7) :

- la variation du VEMS résiduel pré-dose matinal pendant les 24 semaines de BGF 320 MDI par rapport à l'association BF MDI (respectivement amélioration de 147 mL et 73 mL) avec une différence intergroupe de 74 mL (IC_{95%} [52 ; 95], p<0,0001), ces valeurs sont à mettre en perspective avec la différence minimale cliniquement pertinente qui est de 100 ml).
- la réduction du risque d'exacerbation modérée ou sévère de BGF 320 MDI par rapport à l'association GF MDI (respectivement 0,46 et 0,95 exacerbation par an), avec un rapport de risque en faveur du groupe BGF 320 MDI de 0,48 (IC_{95%} [0,37 ; 0,64], p<0,0001).
- l'amélioration du score focal TDI pendant les 24 semaines de BGF320 MDI par rapport à SYMBICORT (budésonide/formotérol) (respectivement amélioration de 1,25 et 0,78), avec une différence intergroupe de 0,461 (IC_{95%} [0,156 ; 0,766], p=0,0031), ces valeurs sont à mettre en perspective avec la différence minimale cliniquement pertinente qui est de 1 unité.
- l'amélioration de la variation maximale du VEMS pendant les 4 heures post-dose pendant les 24 semaines de BGF320 MDI par rapport à l'association BF MDI (respectivement amélioration de 381 mL et 275 mL) avec une différence intergroupe de 105 mL (IC_{95%} [78 ; 133], p<0,0001) et par rapport à SYMBICORT (budésonide/formotérol) (respectivement amélioration de 381 mL et 291 mL) avec une différence intergroupe de 90 mL (IC_{95%} [62 ; 118], p<0,0001) ; ces valeurs sont à mettre en perspective avec la différence minimale cliniquement pertinente citée supra.

Les autres comparaisons ne montraient pas de différence statistiquement significative.

Les comparaisons BF MDI versus SYMBICORT (budésonide/formotérol) sont réalisées à visée exploratoire (pas de gestion du risque alpha).

Tableau 7 : Critères de jugement secondaires de l'étude KRONOS

n (%)	BGF 320 MDI versus			BF MDI versus
	GF MDI	BF MDI	SYMBICORT	SYMBICORT
	Population mITT2 avec données disponibles avant l'arrêt du traitement			Population PP Non infériorité
Supériorité				
Taux annualisé d'exacerbations modérées à sévères de la BPCO				
Rapport (SE)	0,48 (0,068)	0,82 (0,148)	0,83 (0,149)	1,09 (0,230)
p	<0,0001*	0,2792	0,3120	0,6793
Score focal TDI pendant les 24 semaines				
Différence intergroupe, MMC (SE)	0,177 (0,1268)	0,237 (0,1555)	0,461 (0,1555)	0,190 (0,1875)
p	0,1621	0,1283	0,0031*	0,3112
Variation du score SGRQ pendant les 24 semaines				
Différence intergroupe, MMC (SE)	-1,22 (0,549)	-0,45 (0,675)	-1,26 (0,673)	-0,59 (0,800)
p	0,0259 [#]	0,5036	0,0617	0,4616
Variation de la consommation quotidienne de salbutamol inhalé (bouffées/jour) à 24 semaines^a				
Différence intergroupe, MMC (SE)	-0,25 (0,174)	-0,24 (0,211)	0,23 (0,204)	0,49 (0,249)
p	0,1446	0,2661	0,2667	0,0481
Variation maximale du VEMS pendant les 4 heures post-dose pendant les 24 semaines				
Différence intergroupe, MMC (SE)	17 (11,6)	105 (14,2)	90 (14,2)	-12 (17,0)
p	0,1425	<0,0001*	<0,0001*	0,4870
Variation du score total de l'E-RS COPD pendant les 24 semaines				
Différence intergroupe, MMC (SE)	-0,38 (0,185)	-0,16 (0,227)	-0,16 (0,226)	0,05 (0,268)
p	0,0430 [#]	0,4790	0,4923	0,8567
Délai jusqu'à détérioration cliniquement importante				
Hazard ratio	0,877	0,831	0,811	0,982
IC _{95%}	0,764 ; 1,005	0,704 ; 0,980	0,689 ; 0,955	0,810 ; 1,191 ^g
p	0,0593	0,0276 [#]	0,0119 [#]	0,8541

* : statistiquement significatif, # : p<0,05 mais non significatif en raison de la procédure de contrôle de l'erreur de type I, + : non-inférieur à SYMBICORT

^a : Evaluation chez les patients ayant eu recours à ce traitement, ^b : seuil de non-infériorité de -0,75, ^c : seuil de non-infériorité de 3 points, ^d : seuil de non-infériorité de -0,75 bouffées par jour, ^e : seuil de non-infériorité de -75 ml, ^f : seuil de non-infériorité de -1,5, ^g : seuil de non-infériorité de 1,1
SE : erreur type, MMC : moyenne des moindres carrés

7.1.3 Comparaison indirecte : méta-analyse

En l'absence de données comparatives par rapport aux autres associations triples d'un CSI, d'un LABA et d'un LAMA indiquées pour le traitement de la BPCO, une méta-analyse de comparaison indirecte a été réalisée par le laboratoire (non publiée).

Ont été sélectionnés les essais publiés répondant aux critères suivants : essais comparatifs, randomisés, publiés en anglais, ayant étudié une association triple (fixe ou libre), d'une durée d'au moins 10 semaines, ayant inclus des patients âgés d'au moins 40 ans, présentant une BPCO modérée à sévère.

La méta-analyse en réseau a été réalisée selon un modèle bayésien hiérarchique à 3 niveaux à effets aléatoires, qui suppose l'échangeabilité des traitements au sein d'une même classe thérapeutique.

Les critères de jugement suivants ont été étudiés : variations par rapport aux valeurs à l'inclusion du VEMS, du score total du SGRQ, du score TDI, du score de l'échelle visuelle analogique du questionnaire ED-5D-5L et de la consommation d'un traitement de secours, rapport de risque d'exacerbation (exacerbations modérées ou sévères, exacerbations sévères), pourcentage de patients ayant présenté une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie (variation du score SGRQ d'au moins 4 points) et tolérance. Le délai jusqu'au décès a été également analysé.

Compte tenu des limites méthodologiques de cette méta-analyse, les résultats présentés ci-après sont exploratoires et ne sont présentés qu'à titre indicatif.

Parmi les limites méthodologiques (cf. infra), on note que les critères d'inclusion des études n'étaient pas comparables pour toutes les études sélectionnées, notamment sur la sévérité de la maladie des patients inclus, l'absence de réseau entièrement connecté.

► Résultats

La recherche documentaire (non détaillée) a permis de retenir 19 études. Les critères de d'inclusion de ces études étaient en général comparables, à l'exception de la sévérité de la maladie et les antécédents d'exacerbation. Un ajustement sur l'impact de ces caractéristiques sur les résultats de la comparaison indirecte n'a pas été possible pour l'ensemble des critères, à l'exception des exacerbations. Concernant le traitement, le réseau n'était pas totalement connecté, par conséquent, les traitements associant un LABA et un LAMA ont été regroupés afin de permettre la constitution du réseau. Un total de 15 études a été retenu : 2 études non reliées au réseau et 2 études en ouvert ont été écartées. Des analyses de sensibilité étaient également prévues.

En termes d'efficacité, cette méta-analyse de comparaison indirecte suggère que l'efficacité de TRIEXO AEROSPHERE est comparable à celle des autres associations triples fixes (TRIMBOW [béclométasone/glycopyrronium/formotérol] et TRELEGY [fluticasone/umécldinium/vilantérol]) et aux associations triples semi-libres (annexe 1) en termes de :

- exacerbations modérées ou sévères et d'exacerbations sévères,
- fonction respiratoire évaluée par les variations du VEMS à la semaine 24 et à la semaine 52,
- symptomatologie évaluée par les variations par rapport aux valeurs initiales du score focal TDI à la semaine 24 et à la semaine 52, et le recours à un traitement bronchodilatateur de secours pendant les 52 semaines,
- qualité de vie évaluée par les variations du score total SGRQ, de l'échelle visuelle analogique du questionnaire EQ-5D-5L et le pourcentage de patients répondeurs selon le score SGRQ.

En termes de tolérance, l'analyse des principaux types d'événements indésirables étudiés jusqu'à la semaine 52 repose uniquement sur un réseau de 8 études et de 3 études pour les infections des voies respiratoires supérieures. Ces limites ne permettent pas de conclure sur une comparaison de la tolérance des différentes associations.

07.2 Qualité de vie

L'étude ETHOS a évalué la qualité de vie à l'aide du questionnaire SGRQ. Il s'agissait d'un critère secondaire prévu dans l'analyse hiérarchisée.

L'amélioration était significativement plus importante dans le groupe BGF 320 MDI que dans le groupe GF MDI (différence inter-groupe de -1,62 points, IC_{95%} [-2,27 ; -0,97], p<0,0001) et que dans le groupe BF MDI (différence inter-groupe de -1,38, IC_{95%} [-2,02 ; -0,73], p<0,0001). Les différences entre les groupes n'atteignent néanmoins pas le seuil de pertinence clinique de 4 points du questionnaire SGRQ.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude ETHOS

Dans cette étude, un total de 8 573 patients a été randomisé et a reçu au moins une dose du traitement de l'étude (2156 dans le groupe BGF 320 MDI, 2139 dans le groupe GF MDI et 2146 dans le groupe BF MI), parmi lesquels 6 654 ont terminé les 52 semaines de traitement (77,6%).

Selon les groupes, 61,7% à 64,5% des patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI), ces EI étaient le plus souvent d'intensité légère à modérée et étaient jugés liés au traitement pour 7,1% à 10,4% des EI selon les groupes (Tableau 8).

L'incidence des EI graves a été comparable dans les 3 groupes (20% des patients).

L'incidence des différents EI était globalement comparable dans les différents groupes. Les EI les plus fréquents étaient des rhinopharyngites, des exacerbations de BPCO, des infections des voies respiratoires supérieures et des pneumonies.

L'intensité des EI était le plus souvent légère à modérée, un EI d'intensité sévère a été observé chez 18,4% des patients des groupes BGF 320 MDI et GF MDI et chez 19,3% des patients du groupe BF MDI. Les EI sévères les plus fréquents étaient des exacerbations de BPCO (BGF 320 MDI : 9,4%, GF MDI : 10,0%, BF MDI : 11,3%), des pneumonies (BGF 320 MDI : 2,6% , GF MDI : 1,5% , BF MDI : 2,2%) et des insuffisances respiratoires aiguës (BGF 320 MDI : 0,7%, GF MDI : 1,1% , BF MDI : 0,3%).

L'incidence des principaux EI jugés liés au traitement était comparable dans les trois groupes à l'exception des candidoses buccales et des dysphonies plus fréquentes dans le groupe BGF 320 MDI (respectivement 2,4% et 1,3%) que dans le groupe GF MDI (respectivement 0,7% et 0,2%).

Un EI grave a été observé chez environ 20% des patients de chacun des groupes, ils étaient le plus souvent d'origine respiratoire, infectieuse ou cardiaque.

Les EI graves les plus fréquents (observés chez au moins 1% des patients de l'un des groupes) étaient des exacerbations de BPCO (BGF 320 MDI : 9,4%, GF MDI : 10,3%, BF MDI : 11,3%), des pneumonies (BGF 320 MDI : 2,8%, GF MDI : 1,6%, BF MDI : 2,6%) et des insuffisances respiratoires aiguës (BGF 320 MDI : 0,7%, GF MDI : 0,9%, BF MDI : 0,3%).

Un EI a entraîné le décès pendant le traitement chez 20 patients (0,9%) du groupe BGF 320 MDI, 35 patients (1,6%) du groupe GF MDI et 29 patients (1,4%) du groupe BF MDI.

Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez 119 patients (5,6%) du groupe BGF 320 MDI, 146 patients (6,9%) du groupe GF MDI et 140 patients (6,6%) du groupe BF MDI.

L'incidence des EI d'un intérêt particulier a été faible et globalement comparable dans les différents groupes en ce qui concerne les pneumonies qui étaient plus importantes dans les groupes comportant le budésonide (BGF 320 MDI : 4,2%, BF MDI : 4,5%) que dans le groupe sans corticoïde (GF MDI : 2,3%). Les candidoses et les dysphonies/aphonies, EI indésirables associés aux CSI, ont été plus fréquentes dans les groupes de traitement comportant le budésonide (BGF 320 MDI : respectivement 3,2% et 1,8%, BF MDI : 3,1% et 1,5%) que dans le groupe GF MDI (respectivement 1,2% et 0,3%).

Un total de 31 patients (1,4%) du groupe BGF 320 MDI, de 44 patients (2,1%) du groupe GF MDI et de 23 patients (1,1%) du groupe BF MDI patients a présenté un événement cardiovasculaires majeurs (MACE) confirmé ; il s'agissait le plus souvent d'un décès d'origine cardiovasculaire.

Tableau 8 : Principaux types d'événements indésirables (étude ETHOS, population d'analyse de la tolérance)

Patients ayant présenté au moins un EI, n (%)	BGF 320 MDI (N=2144)	GF MDI (N=2125)	BF MDI (N=2136)
EI	1 368 (63,8)	1 312 (61,7)	1 377 (64,5)
Léger	393 (18,3)	368 (17,3)	404 (18,9)
Modéré	581 (27,1)	553 (26,0)	561 (26,3)
Sévère	394 (18,4)	391 (18,4)	412 (19,3)
EI jugé lié au traitement	222 (10,4)	151 (7,1)	220 (10,3)
EI grave	426 (19,9)	433 (20,4)	440 (20,6)
EI grave jugé lié au traitement	27 (1,3)	19 (0,9)	27 (1,3)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	119 (5,6)	146 (6,9)	140 (6,6)
EI grave ayant entraîné l'arrêt du traitement	75 (3,5)	110 (5,2)	98 (4,6)
Décès	27 (1,3)	47 (2,2)	35 (1,6)
Pendant le traitement	20 (0,9)	35 (1,6)	29 (1,4)
Après l'arrêt du traitement	7 (0,3)	12 (0,6)	6 (0,3)

7.3.1.2 Etude KRONOS

Un total de 1 902 patients a été randomisés, parmi lesquels 1 899 ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude (639 dans le groupe BGF 320 MDI, 627 dans le groupe GF MDI et 315 dans le groupe BF MDI et 318 dans le groupe SYMBICORT (budésonide/formotérol))

Environ 60% des patients de chacun des groupes ont présenté au moins un événement indésirable (EI), ces EI étaient le plus souvent d'intensité légère à modérée et étaient jugés liés au traitement pour 12,6% à 17,4% des EI selon les groupes (Tableau 9).

L'incidence des différents EI était globalement comparable dans les différents groupes. Les EI les plus fréquents étaient des rhinopharyngites, des infections des voies respiratoires supérieures et des bronchites.

L'EI jugé lié au traitement le plus fréquent était une dysphonie, plus fréquente avec les associations comportant un CSI (BGF 320 MDI : 3,0%, BF MDI : 4,1% et SYMBICORT (budésonide/formotérol) : 1,6%) qu'avec l'association n'en comportant pas (GF MDI : 0,5%).

Un EI grave a été observé chez 8,6% des patients du groupe BGF 320 MDI, 10,9% des patients du groupe GF MDI, 6,7% des patients du groupe BF MDI et 9,1% des patients du groupe SYMBICORT (budésonide/formotérol).

Les EI graves les plus fréquents par termes préférentiels étaient des exacerbations de BPCO (BGF 320 MDI : 2,7%, GF MDI : 5,1%, BF MDI : 2,5% et SYMBICORT : 4,1%) et des pneumonies (BGF 320 MDI : 1,3%, GF MDI : 1,0%, BF MDI : 0,3% et SYMBICORT : 0%).

Un EI a entraîné le décès de 12 patients pendant l'étude : 6 patients (0,9%) du groupe BGF 320 MDI, 3 patients (0,5%) du groupe GF MDI, 2 patients (0,6%) du groupe BF MDI et 1 patient (0,3%) du groupe SYMBICORT (budésonide/formotérol). Deux décès dans le groupe GF MDI ont été jugés liés au traitement, ces 2 décès ont été attribués à des causes respiratoires.

Les seuls EI ayant entraîné l'arrêt du traitement observés chez plus de 2 patients de l'un des groupes ont été une des exacerbations de BPCO (BGF 320 MDI : 0,5%, GF MDI : 1,3%, BF MDI : 0,3% et SYMBICORT (budésonide/formotérol) : 0,6%) et une dysphonie observée chez 3 patients du groupe BGF 320 MDI (0,5%).

Au total, 9 patients ont présenté un événement cardiovasculaire confirmé. Il s'agissait, dans le groupe BGF 320 MDI de 2 décès d'origine cardiovasculaire, dans le groupe GF MDI de 2 infarctus du myocarde non fatals et d'un décès d'origine cardiovasculaire, et, dans chacun des deux groupes BF MDI et SYMBICORT (budésonide/formotérol) de 2 infarctus du myocarde non fatals.

L'incidence des pneumonies était comparable dans les différents groupes (BGF 320 MDI : 1,9%, GF MDI : 1,6%, BF MDI : 1,9% et SYMBICORT (budésonide/formotérol) : 1,3%).

Tableau 9 : Principaux types d'événements indésirables (étude KRONOS, population d'analyse de la tolérance)

Patients ayant présenté au moins un événement indésirable, n (%)	BGF 320 MDI (N=639)	GF MDI (N=625)	BF MDI (N=314)	SYMBICORT (budésonide/formotérol) (N=318)
EI	388 (60,7)	384 (61,4)	175 (55,7)	183 (57,5)
Léger	222 (34,7)	201 (32,2)	104 (33,1)	79 (24,8)
Modéré	124 (19,4)	123 (19,7)	53 (16,9)	74 (23,3)
Sévère	42 (6,6)	60 (9,6)	18 (5,7)	30 (9,4)
EI jugé lié au traitement	112 (17,5)	91 (14,6)	48 (15,3)	40 (12,6)
EI grave	55 (8,6)	68 (10,9)	21 (6,7)	29 (9,1)
EI grave jugé lié au traitement	7 (1,1)	12 (1,9)	3 (1,0)	6 (1,9)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	30 (4,7)	30 (4,8)	11 (3,5)	11 (3,5)
EI grave ayant entraîné l'arrêt du traitement	14 (2,2)	22 (3,5)	6 (1,9)	10 (3,1)
Décès				
Pendant le traitement	6 (0,9)	3 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)
Après l'arrêt du traitement	0	0	0	0

7.3.1.3 Etude PT010008

Il s'agit d'une étude de poursuite du traitement dans un sous-groupe de patients de l'étude KRONOS, en ouvert, pendant 28 semaines supplémentaires qui évalue la sécurité osseuse et oculaire de l'association triple ainsi que la sécurité générale à plus long terme (soit un total de 52 semaines de traitement).

Référence	
Clinicaltrials.gov	NCT 03313570
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance, en particulier osseuse et oculaire, d'un traitement de 52 semaines par l'association triple fixe formotérol/glycopyrronium/budésonide (LABA/LAMA/CSI, BGF 320 MDI) et par les associations doubles glycopyrronium/formotérol (GF MDI) et budésonide/formotérol (BF MDI).
Type de l'étude	Etude de non-infériorité phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, de poursuite du traitement pendant 28 semaines supplémentaires chez un sous-groupe de patients ayant terminé les 24 semaines de l'étude KRONOS.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient randomisé) : 24/09/2015 Dernière visite du dernier patient : 05/09/2017 Etude conduite dans 71 centres aux Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	Pouvaient être inclus les patients ayant participé à l'étude KRONOS et ayant accepté de participer à l'étude PT010008.
Principaux critères de non inclusion	<p>Critères osseux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ostéoporose sévère, - T-score <-2,5 à l'inclusion, <p>Critères oculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Impossibilité de dilater la pupille ≥6 mm, - Pression intra-oculaire (PIO) ≥21 mmHg, - Antécédent de chirurgie de la cataracte ou patient programmé pour en recevoir une. <p>Les patients ne présentant aucun des critères osseux et présentant au moins 1 critère oculaire pouvaient entrer dans l'étude mais ne devaient pas réaliser les évaluations ophtalmologiques. Ces patients devaient toutefois présenter une PIO ≤22 mmHg, avec ou sans traitement, et ne pas présenter d'affection oculaire (par exemple glaucome avancé) susceptible d'altérer la sécurité de l'œil par la poursuite de l'étude.</p>
Schéma de l'étude	La visite de démarrage de l'étude PT010008 (visite 10b) était conjointe à la visite de la semaine 24 de l'étude KRONOS (visite 10a). Les patients étaient revus 4 semaines plus tard (semaine 28), puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 52. Les patients étaient contactés 2 semaines après l'arrêt du traitement à des fins de suivi de la tolérance
Traitements étudiés	Les patients ont poursuivi, en aveugle, le traitement pour lequel ils avaient été randomisés à l'entrée dans l'étude KRONOS. Les patients du groupe SYMBICORT, traités en ouvert pendant l'étude KRONOS, ne pouvaient pas participer à cette étude.
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Variation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire à la semaine 52. - Opacification du cristallin évalué selon la classification Lens Opacities Classification System III (LOCS III), permettant de définir les cataractes selon leur type (cataracte nucléaire, corticale, ou postérieure), puis selon leur sévérité : le critère principal était le score d'opacification sous-capsulaire postérieure du cristallin (score P allant de 0,1 à 5,9) à la semaine 52. <p>La valeur initiale était celle observée à l'inclusion dans l'étude KRONOS.</p>
Critères secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Variation de la DMO au niveau de la hanche totale, - Evènements indésirable (EI) osseux, - Critères oculaires : autres scores LOCS III (cortex (C), couleur du noyau (NC), opalescence nucléaire (NO), pression intra-oculaire), EI oculaires, - Autres EI.

	<ul style="list-style-type: none"> - Variation de la consommation de salbutamol, délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation modérée à sévère, pourcentage de patients ayant présenté une exacerbation.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Selon l'hypothèse d'un taux d'arrêt d'étude de 15%, un sous-groupe de 500 patients randomisés dans l'étude KRONOS devait permettre de fournir les évaluations osseuses et oculaires chez 425 patients. Cet échantillon devait permettre d'établir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec une puissance de 97%, la non-infériorité de l'association triple BGF 320 MDI par rapport à l'association double GF MDI jugée par le pourcentage de variation de la DMO au niveau du rachis lombaire entre la valeur initiale et la semaine 52, avec les hypothèses suivantes : une variation de -0,3% de la DMO par rapport à l'inclusion (écart-type = 4) et une borne de non-infériorité de 2%, - avec une puissance de 91%, la non-infériorité de l'association double BF MDI par rapport à l'association double GF MDI dans les mêmes conditions. <p>Cet effectif devait également permettre d'établir, avec une puissance de 99%, la non-infériorité de l'association triple BGF 320 MDI par rapport à l'association double GF MDI (ou les deux associations doubles BF MDI versus GF MDI) jugée par la variation du score P de la classification LOCS III entre la valeur initiale et la semaine 52 selon l'hypothèse d'une absence de différence entre les moyennes et une borne de non-infériorité de 0,5 et un risque alpha unilatéral de 0,025.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse de la tolérance</u> Population d'analyse de la tolérance : patients ayant signé le consentement pour participer à l'étude PT010008 et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude (à l'exception des patients du groupe SYMBICORT), exclusion faite des patients qui ne remplissaient pas les critères d'éligibilité pour participer à l'étude PT010008 ou pour lesquels aucune donnée n'était renseignée après la visite de la semaine 24 de l'étude KRONOS/visite d'inclusion de l'étude PT010008.</p> <p>Population d'analyse de la DMO : patients de la population d'analyse de la tolérance disposant d'une évaluation de la DMO à l'inclusion dans l'étude KRONOS et d'au moins une évaluation pendant le traitement. Certains patients ont été exclus de cette population, notamment les patients traités par bisphosphonate après l'inclusion.</p> <p>Population d'analyse de la tolérance oculaire : patients de la population d'analyse de la tolérance disposant d'une évaluation ophtalmologique à l'inclusion dans l'étude KRONOS et d'au moins une évaluation pendant le traitement. Certains patients ont été exclus de cette population, notamment les patients ayant subi une chirurgie de la cataracte.</p> <p>Ainsi, la non-infériorité n'a pas été montrée sur une population per protocole.</p> <p><u>Population d'analyse de l'efficacité</u> L'efficacité a été analysée en population MITT2 : patients randomisés dans l'étude KRONOS et ayant signé le consentement pour participer à l'étude PT010008 et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</p> <p>L'ensemble des analyses de l'étude PT010008 sont à visée descriptive.</p>

Résultats :

► Effectifs

Au total, 625 patients randomisés (2 patients ont été exclus en raison de leur participation à une autre étude clinique) de l'étude KRONOS ont participé à l'étude de poursuite du traitement, parmi lesquels 456 présentaient les critères de sélection dans l'étude PT010008 et disposaient d'une évaluation postérieure à la visite de la semaine 24 (visite de transition étude KRONOS/étude PT010008) : 194 dans le groupe BGF 320 MDI, 174 dans le groupe GF MDI et 88 dans le groupe BF MDI (Tableau 10).

Tableau 10 : Population d'analyse de l'étude PT010008

n (%)	BGF 320 MDI (N=256)	GF MDI (N=249)	BF MDI (N=122)
Population d'analyse de la tolérance	194 (76,1)	174 (69,9)	88 (72,7)
Population d'analyse de la DMO	133 (68,6)	130 (74,7)	60 (68,2)
Population d'analyse de la tolérance oculaire	132 (68,0)	125 (71,8)	54 (61,4)
Population mITT2	194 (76,1)	174 (69,9)	88 (72,7)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients étaient similaires dans les différents groupes (Tableau 11).

Tableau 11 : Principales caractéristiques des patients (population d'analyse de la tolérance)

n (%)	BGF 320 MDI (N=194)	GF MDI (N=174)	BF MDI (N=88)
Age, ans			
Moyenne (ET)	62,6 (7,9)	62,4 (7,8)	64,0 (7,2)
Médiane	63,0	62,5	64,0
Extrêmes	40-78	46-80	49-79
Groupe d'âge, n (%)			
Moins de 65 ans	112 (57,7)	104 (59,8)	46 (52,3)
65 ans et plus	82 (42,3)	70 (40,2)	42 (47,7)
Sexe, hommes, n (%)			
	102 (52,6)	87 (50,0)	53 (60,2)
Ethnie, n (%)			
Noire	13 (6,7)	17 (9,8)	9 (10,2)
Caucasien	179 (92,3)	156 (89,7)	79 (89,8)
Autre	2 (1,0)	1 (0,6)	0
Tabagisme, n (%)			
Fumeur	101 (52,1)	95 (54,6)	42 (47,7)
Ancien fumeur	93 (47,9)	79 (45,4)	46 (52,3)
Durée du tabagisme, ans			
Moyenne (ET)	39,5 (9,9)	39,7 (9,2)	41,6 (9,7)
Médiane	40,0	40,0	42,0
Extrêmes	10-65	12-61	10-67
Nombre de paquets-années			
Moyenne (ET)	53,6 (32,4)	54,3 (26,5)	52,9 (23,8)
Médiane	45,0	50,0	47,3
Extrêmes	11,2-256,0	10,0-171,0	14,3-134,0

► Résultats des critères de jugement principaux

Variation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire

A la semaine 52, les variations de la DMO étaient comparables dans les différents groupes de traitement. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence intergroupes de la variation de la DMO était, pour les deux comparaisons BGF 320 MDI versus BF MDI et GF MDI versus BF MDI, supérieure à -2%, établissant la non-infériorité du BGF 320 MDI et du GF MDI par rapport à l'association BF MDI (Tableau 12). Cependant l'analyse n'est pas réalisée en per protocole. On peut noter que le seul groupe où la variation de densité osseuse moyenne observée n'est pas négative, est celui ne comportant pas de corticoïde inhalé (groupe GF, LAMA/LABA).

Tableau 12 : Variation de la DMO au niveau du rachis (en %) par rapport à sa valeur initiale (étude PT010008, population d'analyse de la DMO)

	Variation de la DMO par rapport à la valeur initiale, en %	Différence intergroupe*	
		Versus GF MDI	Versus BF MDI
BGF 320 MDI (n=133), (erreur type)* IC _{95%}	-0,1 (0,3) -0,7 ; 0,6	-0,5 (0,5) -1,4 ; 0,5	0,0 (0,6) -1,1 ; 1,2
GF MDI (n=130), (erreur type)* IC _{95%}	0,4 (0,3) -0,3 ; 1,0	--	0,5 (0,6) -0,7 ; 1,7
BF MDI (n=60), (erreur type)* IC _{95%}	-0,1 (0,5) -1,1 ; 0,9	Voir ci-dessus	--

* : méthode des moindres carrés.

Opacification du cristallin évalué selon la classification LOCS III

A la semaine 52, les variations du score P de la classification LOCS III étaient comparables dans les différents groupes de traitement. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence intergroupe de la variation du score P était, pour les deux comparaisons BGF 320 MDI versus BF MDI et GF MDI versus BF MDI, inférieure à 0,5%, établissant la non-infériorité du BGF 320 MDI et du GF MDI par rapport à l'association BF MDI (Tableau 13).

Tableau 13 : Variation du score P de la classification LOCS III par rapport à sa valeur initiale (étude PT010008, population d'analyse de la tolérance oculaire)

	Variation du score P par rapport à la valeur initiale, en %	Différence intergroupes*	
		Versus GF MDI	Versus BF MDI
BGF 320 MDI (n=132), (erreur type)* IC _{95%}	0,2 (0,0) 0,1 ; 0,2	1,0 (0,1) 0,0 ; 0,2	0,1 (0,1) -0,0 ; 0,3
GF MDI (n=125), (erreur type)* IC _{95%}	0,0 (0,0) -0,1 ; 0,1	--	0,0 (0,1) -0,1 ; 0,1
BF MDI (n=54), (erreur type)* IC _{95%}	0,0 (0,1) -0,1 ; 0,1	Voir ci-dessus	--

* : méthode des moindres carrés.

► Critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur des critères de jugement secondaires sont présentés à titre indicatif, car de nature exploratoire.

Variation de la pression intra-oculaire (PIO)

Les variations de la pression intra-oculaire étaient faibles à la semaine 52. Une augmentation d'au moins 7 mmHg a été observée chez 2,9% à 4,4% des patients selon les groupes ; 1,8% à 6,6% des patients avaient une PIO de 22 mmHg ou plus.

Evolution de la consommation quotidienne de salbutamol

Pendant les 52 semaines de traitement, la réduction de la consommation quotidienne moyenne de salbutamol était comparable dans les différents groupes de traitement, variant de -0,3 à -0,8 bouffées par jour ; le pourcentage de jours sans traitement de secours était également comparable dans les différents groupes (de 50,0% à 54,2%).

Exacerbation modérée à sévère

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins une exacerbation modérée à sévère pendant les 52 semaines a été de 33% dans le groupe BGF 320 MDI, 34,1% dans le groupe BF MDI et 38,5% dans le groupe GF MDI avec un taux annuel d'exacerbation respectivement de 0,59, 0,72 et 0,81.

Les événements indésirables oculaires

L'incidence de cataractes était plus élevée dans le groupe BGF 320 MDI (3,1%) et BF MDI (2,3%) que dans le groupe GF MDI (aucun patient). A l'inverse, les augmentations de la PIO étaient plus fréquentes dans le groupe GF MDI (2,3%) que dans les groupes BGF 320 MDI (1,0%) et BF MDI (1,1%).

Les événements indésirables de façon générale

Les EI les plus fréquents étaient des infections des voies respiratoires supérieures (9,2%), des bronchites (4,8%), des exacerbations de BPCO (4,8%) et des infections des voies urinaires (4,6%). Les EI jugés liés au traitement les plus fréquents étaient des dysphonies (2,2%), des spasmes musculaires (1,8%) et des candidoses buccales (1,5%), plus fréquentes chez les patients des groupes BGF 320 MDI et BF MDI que chez ceux du groupe GF MDI.

Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez 8,2% des patients du groupe BGF 320 MDI, 6,9% des patients du groupe GF MDI et 6,8% des patients du groupe BF MDI

L'incidence des EI graves était plus importante dans les groupes BGF 320 MDI (17,0%) et GF MDI (12,6%) que dans le groupe BF MDI (8,0%). Les EI graves les plus fréquents étaient des exacerbations de BPCO et des pneumonies.

Un EI a entraîné le décès de 4 patients pendant l'étude : 3 patients du groupe BGF 320 MDI et 1 patient du groupe GF MDI. Aucun décès n'a été jugé lié au traitement.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR de TRIXEO AEROSPHERE (version 1.0 du 15 mars 2020), a mis en évidence qu'il n'y avait pas de risques importants (identifiés et potentiels) et aucune information manquante, relatifs à l'utilisation de TRIXEO AEROSPHERE.

Ce PGR ne comprend aucune mesure additionnelle de pharmacovigilance, ni de document de minimisation du risque.

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance :

Le profil de sécurité est caractérisé par les effets de classe des corticoïdes, des anticholinergiques et des β 2-mimétiques de chacun des composants de cette association. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant ce médicament étaient des pneumonies (4,6 %), des céphalées (2,7 %) et des infections des voies urinaires (2,7 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Le tableau récapitulatif des effets indésirables est basé sur l'expérience acquise avec ce médicament dans le cadre des essais cliniques ainsi que sur les données concernant chacun des composants. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : 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	Terme préférentiel	Fréquence
<i>Infections et infestations</i>	Candidose orale	Fréquent
	Pneumonie	
<i>Affections du système immunitaire</i>	Hypersensibilité	Peu fréquent
	Angioedème	Fréquence indéterminée
<i>Affections endocriniennes</i>	Signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticoïdes, par exemple freinage de fonction surrénalienne	Très rare
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hyperglycémie	Fréquent
<i>Affections psychiatriques</i>	Anxiété	Fréquent
	Insomnie	

	Dépression Agitation Impatiences Nervosité	Peu fréquent
	Trouble du comportement	Très rare
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées	Fréquent
	Étourdissements Tremblements	Peu fréquent
<i>Affections oculaires</i>	Vision trouble (voir rubrique 4.4) Cataracte Glaucome	Fréquence indéterminée
<i>Affections cardiaques</i>	Palpitations	Fréquent
	Angor Tachycardie Arythmies cardiaques (fibrillation atriale, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Peu fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Dysphonie Toux	Fréquent
	Irritation de la gorge Bronchospasme	Peu fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Nausées	Fréquent
	Bouche sèche	Peu fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Ecchymoses	Peu fréquent
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Contractures musculaires	Fréquent
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Rétention urinaire	Peu fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Douleur thoracique	Peu fréquent

07.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de TRIXEO AEROPHERE (formotérol 5 µg/ glycopyrronium 7,2 µg/ budésonide 160 µg, ou BGF 320 MDI) sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et celle des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Ce médicament est indiqué dans le 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 ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

► Efficacité

Les études ETHOS et KRONOS, à l'appui de cette demande, sont deux études de supériorité, randomisées, contrôlées, en double aveugle principalement (à noter un bras en ouvert pour l'étude KRONOS). Ces études ont évalué l'efficacité et la tolérance de TRIXEO AEROSPHERE sur la réduction des exacerbations et/ou l'amélioration de la fonction respiratoire par rapport aux associations fixes glycopyrronium/formotérol 7,2/4,8 µg (GF MDI) et budésonide/formotérol 160/4,8 µg (BF MDI). L'étude KRONOS comportait également un groupe traité, en ouvert, par l'association fixe double budésonide/formotérol (SYMBICORT TURBUHALER).

Le laboratoire a de plus fourni une métaanalyse de comparaison indirecte ayant comparé TRIXEO AEROSPHERE aux deux autres triples associations fixes TRIMBOW et TRELEGY. Ces résultats sont limités par la faible robustesse d'une telle analyse.

Etude ETHOS

Un total de 8 573 patients a été randomisé et a reçu au moins une dose du traitement, parmi lesquels 6 654 ont terminé les 52 semaines de traitement (77,6%). Les patients étaient en majorité des hommes (de 59% à 61% selon les groupes), âgés en moyenne de 64 (+/- 7,6) ans.

L'ancienneté de la BPCO était de 8,2 à 8,4 ans selon les groupes et la majorité des patients présentaient une BPCO sévère (59,9% à 61,1% selon les groupes) ; la BPCO était très sévère chez un peu plus de 10% des patients.

On note qu'une proportion significative (40%) de patients étaient, préalablement à l'essai, traités par trithérapie, la randomisation dans les groupes traités par bithérapie a donc entraîné une diminution de la charge thérapeutique.

Dans l'étude ETHOS, les résultats ont montré une réduction statistiquement significative du taux d'exacerbations modérées à sévères à 52 semaines (critère de jugement principal) par rapport au groupe GF MDI (ratio = 0,76 ; IC_{95%} [0,69 ; 0,83]) et par rapport au groupe BF MDI (ratio = 0,87 ; IC_{95%} [0,79 ; 0,95]), avec toutefois des différences absolues de faible ampleur : ce taux était de 1,08 (+/- 0,04) dans le groupe BGF 320 MDI, 1,42 (+/-0,05) dans le groupe GF MDI et 1,24 (+/-0,04) dans le groupe BF MDI.

Concernant l'analyse des critères secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses, les résultats ont montré pour BGF 320 MDI :

- une amélioration des critères spirométriques avec une différence de la variation d'ASC_{0-4h} du VEMS, (critère moins pertinent pour un traitement visant à couvrir la totalité du nycthémère), versus BF MDI (différence = 99 mL, IC_{95%} [82 ; 117]), et de la variation du VEMS résiduel pré-dose matinal versus GF MDI (différence = 43 mL, IC_{95%} [25 ; 60]) ; ces valeurs sont néanmoins à mettre en perspective avec la différence minimale cliniquement pertinente estimée à 100 ml.
- une réduction du délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation modérée ou sévère versus GF MDI (HR=0,880, IC_{95%} [0,807 ; 0,959]) et versus BF MDI (HR=0,887, IC_{95%} [0,814 ; 0,966]) ;
- une réduction des conséquences des exacerbations et de la sévérité des symptômes respiratoires, évaluées par la variation du score total de l'EXACT avec une différence de -1,14 points (IC_{95%} [-1,64 ; -0,65]) par rapport au GF MDI et de -1,04 (IC_{95%} [-1,53 ; -0,55]) par rapport au BF MDI ; ces valeurs sont néanmoins à mettre en perspective avec la différence minimale cliniquement pertinente estimée à 3,35 points.
- une diminution de la consommation quotidienne de salbutamol inhalé par rapport au groupe GF MDI de 0,51 bouffée par jour (IC_{95%} [-0,68 ; -0,34]) et BF MDI de 0,37 bouffée par jour (IC_{95%} [-0,54 ; -0,20]) ;
- une amélioration de la dyspnée, mesurée par le score TDI, avec une différence de 0,31 par rapport au traitement par BF MDI (IC_{95%} [0,15 ; 0,46]) et de 0,4 point par rapport au groupe GF MDI (IC_{95%} [0,24 ; 0,55]). Ces valeurs sont néanmoins à mettre en perspective avec la différence minimale cliniquement pertinente estimée à 1 point.
- une diminution du score SGRQ avec une différence de 1,62 points par rapport au groupe GF MDI (IC_{95%} [-2,27 ; -0,97]) et de 1,38 par rapport au groupe BF MDI (IC_{95%} [-2,02 ; -0,73]). Ces valeurs sont néanmoins à mettre en perspective avec la différence minimale cliniquement pertinente estimée à 4 points.
- une réduction de l'incidence annuelle des exacerbations modérées à sévères chez les patients ayant présenté au moins 2 exacerbations modérées ou sévères pendant l'année précédente uniquement versus GF MDI (rapport = 0,73, IC_{95%} [0,65 ; 0,83]), avec une réduction annuelle absolue de 0,43 exacerbation). La réduction observée n'était pas significative par rapport au BF MDI.

Ces résultats montrent que l'efficacité de la triple association est essentiellement pertinente sur la réduction de la fréquence des exacerbations, la taille d'effet observée sur les autres critères évalués étant soit modeste, soit inférieure à la différence minimale cliniquement pertinente.

Etude KRONOS

Dans cette étude (considérée comme non-pivotal), un total de 1 902 patients a été randomisé, parmi lesquels 1 899 ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude ; 1 634 patients (86,0%) ont terminé les 24 semaines du traitement de l'étude. La majorité des patients étaient des hommes (69% à 74% selon les groupes) et étaient âgés de 65 ans ou plus (53,5% à 58,5%).

Près de la moitié des patients présentaient une BPCO modérée (de 48,5% à 50,3% selon les groupes) ; elle était sévère pour 42,4% à 43,4% selon les groupes. Dans cette étude également, une certaine proportion de patients (23%) étaient, préalablement à l'essai, traités par trithérapie.

L'étude KRONOS a montré une amélioration statistiquement significative dans le groupe BGF 320 MDI sur les critères de jugement principaux :

- la variation de l'aire sous la courbe du VEMS entre 0 et 4 heures (indice moins pertinent pour évaluer l'efficacité d'un traitement de longue durée d'action) par rapport à l'association BF MDI (+104 mL, IC_{95%} [77 ; 131], p<0,0001) et à SYMBICORT (91 mL, IC_{95%} [64 ; 117], p<0,0001).
- la variation du VEMS résiduel pré-dose matinal par rapport à l'association GF MDI (+22 mL, IC_{95%} [4 ; 39], p=0,0139). La non-infériorité du BG MDI par rapport à BF a également été montrée sur ce critère (différence de -10 mL IC 95% [-36 ;16]) ;

Ces chiffres sont également à mettre en perspective avec la différence minimale cliniquement pertinente estimée à 100 ml.

Concernant l'analyse des critères secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses, les résultats ont montré pour BGF 320 MDI :

- une réduction du risque d'exacerbation modérée ou sévère par rapport à l'association GF MDI (respectivement 0,46 et 0,95 exacerbation par an), avec un rapport de risque de 0,48 (IC_{95%} [0,37 ; 0,64], p<0,0001),
- une amélioration de la dyspnée mesurée par le score TDI, avec une différence de 0,461 (IC_{95%} [0,156 ; 0,766], p=0,0031) points par rapport au traitement par SYMBICORT
- une amélioration de la variation maximale du VEMS pendant les 4 heures post-dose dans par rapport à l'association BF MDI avec une différence de 105 mL (IC_{95%} [78 ; 133], p<0,0001) et par rapport à SYMBICORT avec une différence de 90 mL (IC_{95%} [62 ; 118], p<0,0001),
- une diminution significative du score SGRQ avec une différence de -1,22 points par rapport au groupe GF MDI (IC_{95%} [-2,3 ; -0,15], p=0,0259).

► Tolérance

Dans les études ETHOS et KRONOS, environ 60% des patients de chacun des groupes ont présenté au moins un événement indésirable (EI).

Les EI les plus fréquents étaient les rhinopharyngites, les BPCO, les infections des voies respiratoires supérieures, les pneumonies et les bronchites (étude KRONOS).

Un EI grave a été observé chez environ 20% et 9 % des patients de chacun des groupes respectivement dans les études ETHOS et KRONOS. Les EI graves les plus fréquents étaient des BPCO, des pneumonies et des insuffisances respiratoires aiguës (ETHOS).

Concernant l'étude de tolérance PT010008, les résultats des critères de jugement principaux ont montré la non-infériorité du BFG 320 MDI et du GF MDI par rapport à l'association BF MDI concernant la variation de la densité minérale osseuse (-0,5 points, IC_{95%} [-1,4 ; 0,5] et 0,5 points, IC_{95%} [-0,7 ; 1,7] respectivement) et du score P évaluant l'opacification du cristallin (1,0 points, IC_{95%} [0,0 ; 0,2] et 0,0 points, IC_{95%} [-0,1 ; 0,1] respectivement). Les cataractes et l'augmentation de la PIO étaient les EI oculaires les plus fréquents.

Les EI les plus fréquents étaient des infections des voies respiratoires supérieures (9,2%), des bronchites (4,8%), des BPCO (4,8%) et des infections des voies urinaires (4,6%).

► Discussion

Chez une majorité de patients atteints de BPCO sévère, l'étude ETHOS a montré une diminution du taux d'exacerbations modérées à sévères après 52 semaines plus importante avec l'association triple BGF 320 MDI par rapport à une bithérapie par GF MDI et BF MDI respectivement de glycopyrronium 7,2 µg / formotérol 4,8 µg et de budésonide 160 µg / formotérol 4,8 µg. Le taux d'exacerbations est un critère de jugement pertinent dans la BPCO, néanmoins, la quantité d'effet apparaît faible. On note aussi une efficacité similaire, sur la réduction des exacerbations, de la dose de trithérapie comportant une corticothérapie à dose moyenne.

Le pourcentage des patients atteints de BPCO modérée dans cette étude était significatif (environ un quart), dans cette population pour laquelle une triple association fixe n'est pas recommandée.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires de cette étude ont également montré une amélioration notamment sur des critères de la fonction pulmonaire (variation l'ASC0-4h du VEMS, indice de très faible pertinence pour un effet thérapeutique sur 24 heures, et du VEMS résiduel pré-dose matinal) pendant les 24 premières semaines, la dyspnée et la qualité de vie à 24 semaines. Les différences entre les groupes sont peu importantes et de faible pertinence clinique

La deuxième étude, KRONOS, est cohérente avec les résultats de l'étude ETHOS en termes de fonction pulmonaire (variation l'ASC_{0-4h} du VEMS et du VEMS résiduel pré-dose matinal) après 24 semaines par rapport à une bithérapie par GF MDI et BF MDI. Ces différences sont également modestes. Une faible réduction du risque d'exacerbation modérée ou sévère par rapport à l'association GF MDI (double bronchodilatateur) a aussi été montrée dans cette étude, mais, par contre, pas par rapport aux 2 bithérapies comportant de la corticothérapie.

Outre l'effet modeste ou peu cliniquement pertinent sur ces différents critères, la portée de ces résultats est limitée par la méthodologie des études, avec notamment le fait que les analyses ont porté uniquement sur des populations en ITT modifiée et per protocole, ce qui ne permet pas d'écarter un biais dans l'estimation de l'efficacité du médicament et qui pose la question de la transposabilité de ces résultats à la pratique actuelle.

L'évaluation du profil de tolérance de TRIKEO AEROSPHERE au cours des études ETHOS et KRONOS n'a pas mis en évidence de nouveau risque par rapport aux risques connus de ses trois principes actifs. Comme pour l'ensemble des médicaments contenant un corticoïde inhalé, le risque de pneumonie est un risque important identifié. L'étude PT010008 chez des patients issus de l'étude KRONOS a démontré la non-infériorité des deux comparaisons BGF 320 MDI versus BF MDI et GF MDI versus BF MDI concernant les deux critères de jugement principaux (la variation de la densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire et l'opacification du cristallin). On peut néanmoins noter que le seul groupe où la variation de densité osseuse moyenne observée n'est pas négative, est celui ne comportant pas de CSI, suggérant une ébauche d'effet sur la densité osseuse dans les 2 bras comportant de la corticothérapie inhalée.

La Commission souligne de plus que l'association a également été évaluée avec une dose moyenne de CSI, mais celle-ci n'a pas obtenu l'AMM ; compte tenu de la similitude d'efficacité qui a été observée sur le critère principal des exacerbations à la dose de CSI moyenne par rapport à la dose autorisée, la Commission regrette que seule l'association à dose de CSI élevée soit disponible, au regard de la problématique de tolérance que soulève la corticothérapie, y compris inhalée.

Enfin, ni les données des études de phase III versus des bithérapies, ni les données peu robustes de la métaanalyse de comparaison indirecte entre triple associations fixes existantes, ne permettent de privilégier ce médicament par rapport à ces dernières. L'intérêt d'une association fixe comparativement à la prise séparée des principes actifs sur l'observance et l'efficacité reste à démontrer.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TRIKEO AEROSPHERE sur la morbi-mortalité ni la qualité de vie.

En conséquence, TRIKEO AEROSPHERE n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

7.5.2 Dans une autre indication

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Asthme		
NCT04609878 (KALOS)	Groupes : - BGF MDI 320/28.8/9.6 µg - BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (TRIXEO AEROSPHERE) - BF MDI 320/9.6 µg - BF pMDI 320/9 µg (SYMBICORT RAPIHALER 200)	S1 2024
NCT04609904 (LOGOS)	Groupes : - BGF MDI 320/28.8/9.6 µg - BGF MDI 320/14.4/9.6 µg (TRIXEO AEROSPHERE) - BF MDI 320/9.6 µg - BF pMDI 320/9 µg (SYMBICORT RAPIHALER 200)	S1 2024

08 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 corticostéroïdes inhalés doit être envisagée.

La stratégie thérapeutique, recommandée par la SPLF **Erreur ! Signet non défini.** depuis 2016, est la suivante.

Chez tous les patients, dès le diagnostic de BPCO posé par une épreuve fonctionnelle respiratoire (VEMS/CV < 0,70), l'activité physique et une aide au sevrage tabagique est préconisée ;

Lorsque les symptômes (dyspnée) sont épisodiques et peu intenses, le traitement pharmacologique se limite aux bronchodilatateurs de courte durée d'action inhalés à la demande ;

En cas de dyspnée quotidienne et/ou d'exacerbations, le traitement de première ligne est un bronchodilatateur de longue durée d'action, bêta-2 agoniste (LABA) ou anticholinergique (LAMA) en monothérapie.

En cas de symptômes persistants malgré un traitement bien conduit, une bithérapie peut être proposée après :

- avoir éliminé une autre cause d'inefficacité thérapeutique (diagnostic différentiel ou associé, mauvaise observance, technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation incorrecte),
- vérifié la mise en œuvre d'une aide au sevrage tabagique,
- effectué une évaluation respiratoire fonctionnelle.

Cette 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 corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un LABA peut être envisagée.

La trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est indiquée en cas de persistance d'exacerbations malgré une bithérapie. De plus, les récentes recommandations internationales mentionnent qu'une modulation d'efficacité en fonction du nombre d'éosinophiles sanguins doit être envisagée^{1,23}.

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.

²³ Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME and al. Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A European Respiratory Society Guideline. Eur Resp J 2020; DOI: 10.1183/13993003.00351-2020.

Place de TRIXEO AEROSPHERE dans la stratégie thérapeutique :

TRIXEO AEROSPHERE est une association triple fixe qui comprend un LABA, un LAMA et un CSI à forte dose, respectivement formotérol, glycopyrronium et budésonide.

► Dans la BPCO sévère

Compte tenu des données disponibles ayant notamment démontré une efficacité modeste sur la réduction du taux d'exacerbations par rapport à une bithérapie à base de LABA/CSI ou de LABA/LAMA, et des caractéristiques de ce médicament à base d'un CSI à forte dose empêchant tout ajustement, TRIXEO AEROSPHERE représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère, non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA, et qui continuent à avoir des exacerbations sévères.

De plus, au regard du cumul de données exploratoires sur l'efficacité des triples associations fixes évaluée en fonction du taux d'éosinophiles, y compris pour cette association, et selon les recommandations récentes GOLD 2021¹ et ERS 2020²³, TRIXEO AEROSPHERE est à prescrire de façon privilégiée chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 150 cellules/ μL , considérant que l'ajout d'un traitement par CSI n'aurait pas ou peu d'effet chez les patients ayant un taux d'éosinophiles < 150 cellules/ μL .

Enfin, il faut noter que seule la triple association fixe TRIXEO AEROSPHERE à base de CSI à forte dose a obtenu l'AMM et est disponible, malgré le développement d'une triple association fixe à base de CSI à dose moyenne. La Commission regrette, au regard des données fournies ne montrant aucun différentiel d'efficacité entre les doses moyennes et fortes, que cette triple association incluant un CSI à dose moyenne ne soit pas disponible pour permettre un ajustement du traitement à la recherche de la dose minimale efficace de corticoïde inhalé.

Une réévaluation du traitement permettra d'envisager, en cas d'efficacité insuffisante ou d'effet indésirable, l'arrêt de TRIXEO AEROSPHERE.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

► Dans la BPCO modérée

Au regard des données, des alternatives disponibles et des caractéristiques de ce médicament, TRIXEO AEROSPHERE n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

► TRIXEO AEROSPHERE est un médicament à visée symptomatique.

► TRIXEO AEROSPHERE associe deux bronchodilatateurs de longue durée d'action, le formotérol (LABA) et le glycopyrronium (LAMA), ainsi qu'un corticoïde inhalé, le budésonide (CSI), recommandés en association dans la prise en charge de la BPCO sévère.

Cette triple association fixe a démontré sa supériorité, essentiellement chez les patients atteints de BPCO sévère, par rapport à l'association d'un LAMA et d'un LABA et à l'association d'un CSI à un LABA, sur la survenue d'exacerbations, critère clinique le plus pertinent ; la taille d'effet concernant l'amélioration de la fonction respiratoire (évolution du VEMS) est modeste, et celle concernant la qualité de vie inférieure à la différence minimale cliniquement pertinente.

La différence observée sur les exacerbations était également modeste. Ainsi, au regard du profil de tolérance de ce médicament, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans la BPCO sévère.

Il est mal établi dans la BPCO modérée, en l'absence de recommandations de ce produit à ce stade de la maladie.

► Les alternatives thérapeutiques représentées par les CSI, les LABA et les LAMA utilisés en triple associations fixes ou libres sont nombreuses.

► Compte tenu des données disponibles ayant notamment démontré une efficacité modeste sur la réduction du taux d'exacerbations par rapport à une bithérapie à base de LABA/CSI ou de LABA/LAMA, et des caractéristiques de ce médicament à base d'un CSI à forte dose empêchant tout ajustement, TRIXEO AEROSPHERE représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère, non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA, et qui continuent à avoir des exacerbations sévères. De plus, au regard du cumul de données exploratoires sur l'efficacité des triples associations fixes évaluée en fonction du taux d'éosinophiles (y compris cette association), et selon les recommandations récentes GOLD 2021 et ERS 2020, TRIXEO AEROSPHERE est à prescrire de façon privilégiée chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 150 cellules/ μL , considérant que l'ajout d'un traitement par CSI n'aurait pas ou peu d'effet chez les patients ayant un taux d'éosinophiles < 150 cellules/ μL .

Au regard des données, des alternatives disponibles et des caractéristiques de ce médicament, TRIXEO AEROSPHERE n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie
- de sa prévalence élevée
- du besoin médical partiellement couvert par les corticoïdes inhalés et les bronchodilatateurs actuellement disponibles,
- de l'absence de réponse supplémentaire de TRIXEO AEROSPHERE au besoin identifié en l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients, et de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,

TRIXEO AEROSPHERE n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRIXEO AEROSPHERE est modéré dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère non traités de façon 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 antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

Le service médical rendu par TRIXEO AEROSPHERE est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée, au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRIXEO AEROSPHERE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes traités de façon 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 antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de TRIXEO AEROSPHERE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités

agrées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la triple association fixe formotérol/glycopyrronium/budésonide à forte dose comparativement à une bithérapie LAMA/LABA (formotérol/glycopyrronium) ou CSI/LABA (budésonide/ glycopyrronium) à forte dose, sur le taux d'exacerbations modérées à sévères à 52 semaines (critère de jugement principal), et sur la qualité de vie et le VEMS à 24 semaines (critères de jugement secondaires hiérarchisés), avec cependant des différences modestes ou peu pertinentes cliniquement,
- de l'absence de comparaison robuste à une triple association fixe ou libre,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives existantes

la Commission considère que TRIXEO AEROSPHERE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou l'association d'un LABA et LAMA.

09.3 Population cible

La population cible de TRIXEO AEROSPHERE correspond aux patients atteints de BPCO sévère, susceptibles de bénéficier d'une triple thérapie CSI/LAMA/LABA en cas d'échec d'une bithérapie par CSI/ LABA ou d'une bithérapie par LABA/LAMA. Son estimation tient compte des caractéristiques du produit (forte dose de CSI notamment) qui restreignent son utilisation.

Face au peu de données épidémiologiques disponibles, la population cible sera approchée par la population rejointe de patients traités par bithérapie.

Dans ses derniers avis^{24, 25}, la Commission a estimé :

- Que le nombre d'adultes atteints de BPCO non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action serait inférieure à 200 000 personnes,
- Que le nombre d'adultes atteints de BPCO non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action : de l'ordre de 80 000 personnes.

La Commission a souligné les éléments qui surestimeraient la population cible :

- la présence d'un mésusage important connu des associations fixes inhalées (à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie par bronchodilatateur de longue durée d'action) dans la BPCO^{26,27} ;
- les recommandations qui préconisent, postérieurement à l'étude qui sous-tend l'estimation, l'association d'un LABA/LAMA plutôt qu'une association LABA/CSI chez une majorité de

²⁴ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis TRELEGY du 4 avril 2018. Accessible à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16718_ELEBRATO-TREGELY_ELLIPTA_PIC_INS_Avis2_CT16718.pdf. Consulté le 13 novembre 2020.

²⁵ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis TRELEGY du 10 avril 2019. Accessible à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17439_TRELEGY_ELLIPTA_PIC_EI_Avis3_CT17439.pdf. Consulté le 13 novembre 2020.

²⁶ 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

²⁷ Jébrak G, Burgel PR, Caillaud D, Deslée G, Brinchault G, Chanez P, et al. Évolution des traitements de fond entre 2001 et 2012 chez les patients atteints de BPCO en France. Impact de la mise à disposition des anticholinergiques de longue durée d'action. Revue des Maladies Respiratoires 2017;34(5):535-43.

patients qui relèvent d'une bithérapie. Il a donc été anticipé une évolution des pratiques de prescription et une augmentation de la proportion de patients en échec de LABA/LAMA conjointement à une diminution des traitements CSI/LABA.

De plus, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude issue de l'observatoire Longitudinal Patient Database d'IQVIA (observatoire épidémiologique permanent de médecins généralistes informatisés permettant de remonter les informations issues des dossiers médicaux d'environ 2,8 % de la population française). Cette étude montre qu'à l'heure actuelle, 100 000 patients ont bénéficié d'une prescription par un médecin généraliste d'une triple association fixe ou libre. Le laboratoire a de plus fourni les données issues de l'observatoire longitudinal des délivrances en pharmacie d'IQVIA qui estime que 77% des patients sous bithérapies CSI/LABA ou LABA/LAMA sont pris en charge par le médecin généraliste, ce qui permet d'estimer que la part de prescriptions (en bi ou trithérapie, en primo-prescription ou en renouvellement de prescription) qui revient aux médecins généralistes, est la plus importante.

En conséquence, au vu des récentes données de population rejointe, des éléments connus de mésusage, et des caractéristiques du médicament avec CSI à forte dose, la population cible de TRISEO AEROSPHERE ne peut être supérieure à 200 000 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.

En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.

S'agissant du stade avancé de la maladie, la Commission rappelle que les patients éligibles à TRISEO AEROSPHERE ont :

- une BPCO sévère, avec des exacerbations persistantes,
- malgré une bithérapie à base de CSI+LABA ou de LABA+LAMA dont la prescription avait été optimisée au regard des indications et posologie recommandées,
- et prenant en compte l'approche non pharmacologique complémentaire (sevrage tabagique, activité physique, diagnostic différentiel).

Les récentes recommandations privilégient de plus l'ajout d'un CSI dans le cadre d'une triple association, telle que TRISEO AEROSPHERE, chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 150 cellules/ μ L.

A ce stade avancé, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme.

Les recommandations de la Commission concernant le bon usage de cette spécialité se font dans un contexte où il existe un mésusage connu^{26,27} des triples associations libres, ainsi que des doubles associations fixes inhalées contenant des corticoïdes, à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie ou d'une bithérapie par bronchodilatateur(s) de longue durée d'action. Il n'y a pas lieu de prescrire une triple association lorsqu'une

monothérapie est suffisante et pertinente d'une part, et d'autre part les recommandations préconisent l'association d'un LABA/LAMA ou une association CSI/LABA en fonction du profil dyspnéique ou exacerbateur des patients relevant d'une bithérapie.

S'agissant du bon usage de ce médicament, la prescription de TRIXEO AEROSPHERE à ce stade de la maladie implique une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire permettant de cibler la population de patients recommandée (diagnostic certain) au regard de données des études disponibles. Cette prescription tiendra compte de plus du fait que ce médicament propose d'emblée une forte dose de CSI et ne permet pas d'ajustement de dose.

En conséquence, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIXEO AEROSPHERE soit réservée aux médecins pneumologues.

► Demandes de données

La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIXEO AEROSPHERE 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 TRIXEO AEROSPHERE (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement).

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

La Commission réévaluera TRIXEO AEROSPHERE sur la base notamment de ces données dans un délai maximal de 3 ans.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 6 janvier 2021 Date d'examen : 3 février 2021 Date d'adoption : 17 février 2021 Date d'audition du laboratoire : 10 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>TRIXEO AEROSPHERE 5 µg/7,2 µg/160 µg, suspension pour inhalation en flacon pressurisé</u> Boîte de 1 inhalateur (56 doses) (CIP : 34009 302 192 9 4) Boîte de 1 inhalateur (120 doses) (CIP : 34009 302 193 0 0) Boîte de 3 inhalateurs (3 x 120 doses) (CIP : 34009 550 789 3 7)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 9 décembre 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	R03AL11

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

TRIXEO AEROSPHERE versus.	Exacerbations modérées et sévères RR (IC _{95%}) MEA (lnRR)	Exacerbations sévères RR (IC _{95%}) MEA (lnRR)	VEMS résiduel Variation à la semaine 24 DMI (IC _{95%}) MEA	VEMS résiduel Variation à la semaine 52 DMI (IC _{95%}) MEA	VEMS au pic Variation à la semaine 52 DMI (IC _{95%}) MEA	Traitement de secours DMI (IC _{95%}) MEA	Score TDI Variation à la semaine 24 DMI (IC _{95%}) MEA	Score TDI Variation à la semaine 52 DMI (IC _{95%}) MEA	Score SGRQ Variation à la semaine 24 DMI (IC _{95%}) MEA	Score SGRQ Variation à la semaine 52 DMI (IC _{95%}) MEA	Score SGRQ Répondeurs à la semaine 24 OR (IC _{95%}) MEA	Score SGRQ Répondeurs à la semaine 52 OR (IC _{95%}) MEA	EQ-5D-5L VAS Variation à la semaine 24 DMI (IC _{95%}) MEA	EQ-5D-5L VAS CFB Variation à la semaine 52 DMI (IC _{95%}) MEA	Délai jusqu'au décès HR (IC _{95%}) à la semaine 52 MEA
LABA+LAMA	0,74 (0,65;0,81)	0,75 (0,57;0,95)	0,025 (0,004;0,049)	0,046 (-0,011;0,101)	0,05 (-0,02;0,13)	-0,33 (-0,61;-0,04)	0,18 (-0,06;0,42)	0,24 (-0,01;0,49)	-1,58 (-2,29;-0,84)	-1,79 (-2,76;-0,88)	1,34 (1,17;1,51)	1,35 (1,17;1,54)	0,85 (-0,09;1,92)	1,65 (0,15;3,52)	0,63 (0,47;0,83)
TRELEGY (F)	1 (0,9;1,1)	1,05 (0,86;1,45)	-0,026 (-0,054;0,004)	-0,011 (-0,097;0,055)	0 (-0,05;0,08)	-0,05 (-0,34;0,18)	0,01 (-0,19;0,35)	0,01 (-0,19;0,34)	0,22 (-0,39;1,21)	0 (-0,93;0,93)	0,98 (0,84;1,09)	0,99 (0,85;1,11)	0,17 (-0,65;1,57)	1,08 (-0,35;3,45)	1 (0,91;1,08)
TRIMBOW (F)	0,99 (0,86;1,06)	0,98 (0,73;1,2)	0,004 (-0,024;0,034)	0,017 (-0,033;0,076)	-	-0,17 (-0,52;0,08)	-	-	-0,11 (-1,1;0,6)	-0,15 (-1,36;0,58)	1,02 (0,91;1,23)	1,01 (0,9;1,19)	-	-	1 (0,9;1,08)
BGF 160 MDI	1 (0,89;1,07)	1 (0,78;1,25)	-0,002 (-0,029;0,024)	0,011 (-0,036;0,058)	0 (-0,05;0,06)	-0,04 (-0,29;0,18)	0,01 (-0,19;0,26)	0 (-0,2;0,2)	-0,06 (-1,08;0,62)	-0,09 (-1,08;0,62)	1,02 (0,92;1,17)	1,01 (0,91;1,15)	0,21 (-0,52;1,67)	0,31 (-0,88;1,95)	1 (0,9;1,07)
TIO 18 µg x 1 + BDP 200 µg x2 + FOR 12 µg x2 (L)	1 (0,86;1,09)	1,01 (0,79;1,44)	-0,004 (-0,044;0,035)	-0,001 (-0,079;0,07)	-	-0,09 (-0,48;0,16)	-	-	0,19 (-0,5;1,62)	0,08 (-0,8;1,47)	0,99 (0,81;1,14)	1 (0,86;1,17)	-	-	1 (0,91;1,08)
TIO 18 µg x1 + BUD 320 µg x2 + FOR 9 µg x2 (L)	-	1,03 (0,83;1,62)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TIO 18 µg x1 + FLU 500 µg x2 + SAL 50 µg x2 (L)	0,99 (0,83;1,05)	1,01 (0,8;1,37)	-0,003 (-0,038;0,031)	-0,003 (-0,077;0,064)	-	-	0 (-0,32;0,29)	0 (-0,36;0,33)	0,01 (-0,91;0,95)	0,11 (-0,74;1,55)	-	-	-	-	-
TIO 18 µg od + SAL 50 µg x2 + FLU 500 µg x2 avec sevrage en CSI	1 (0,86;1,09)	1,03 (0,82;1,51)	-	0,015 (-0,05;0,098)	-	-	-	-	-	-0,12 (-1,5;0,82)	-	-	-	-	-
TIO18 µg x1 + FLU 250 µg x2 + SAL 50 µg x2 (L)	1 (0,85;1,09)	1,01 (0,78;1,51)	-0,017 (-0,069;0,024)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UMEC 125 µg x1 + FLU 100 µg x1 + VIL 25 µg x1 (L)	0,99 (0,84;1,08)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UMEC 62,5 µg x1 + FLU 100 µg x1 + VIL 25 µg x1 (L)	0,99 (0,85;1,07)	1 (0,74;1,33)	-0,003 (-0,039;0,031)	-	-	-	0,02 (-0,2;0,48)	-	-0,01 (-1,08;0,93)	-	0,99 (0,8;1,14)	-	-	-	-
BDP 200 µg x2 + FOR 12 µg x2	0,8 (0,67;0,89)	0,68 (0,49;1)	0,089 (0,051;0,127)	0,097 (0,027;0,173)	-	-0,16 (-0,48;0,15)	-	-	-1,59 (-2,63;-0,49)	-1,75 (-3,17;-0,59)	1,38 (1,18;1,79)	1,32 (1,12;1,63)	-	-	0,92 (0,68;1,25)
FLU 100 µg x1 + VIL 25 µg x1	0,8 (0,69;0,89)	0,66 (0,48;0,89)	0,077 (0,047;0,113)	0,097 (0,033;0,172)	0,12 (0,03;0,21)	-0,29 (-0,63;0,05)	0,36 (0,07;0,72)	0,29 (0,02;0,65)	-1,58 (-2,42;-0,63)	-1,73 (-2,89;-0,7)	1,35 (1,16;1,57)	1,33 (1,15;1,56)	0,87 (-0,2;2,18)	1,74 (0,16;4,02)	0,92 (0,68;1,25)
BF MDI (Aérosphère)	0,81 (0,72;0,9)	0,66 (0,49;0,88)	0,078 (0,055;0,108)	0,106 (0,005;0,214)	0,11 (0,03;0,19)	-0,22 (-0,48;0,07)	0,29 (0,02;0,53)	0,24 (-0,02;0,5)	-1,51 (-2,25;-0,69)	-1,62 (-2,65;-0,61)	1,3 (1,13;1,48)	1,28 (1,1;1,47)	0,97 (0,01;2,22)	1,55 (0,08;3,34)	0,92 (0,68;1,25)
SYMBICORT	0,8 (0,65;0,89)	0,66 (0,45;0,95)	0,123 (0,079;0,163)	0,125 (0,044;0,218)	-	-0,23 (-0,61;0,09)	0,39 (0,09;0,91)	0,28 (-0,05;0,73)	-1,64 (-2,7;-0,59)	-1,76 (-3,39;-0,55)	1,34 (1,13;1,61)	1,32 (1,11;1,66)	-	1,93 (-0,14;5,98)	-
TIO 18 µg x1	0,8 (0,66;0,94)	0,55 (0,38;0,77)	0,061 (0,023;0,104)	0,057 (-0,027;0,142)	-	-0,77 (-1,18;-0,31)	-	-0,04 (-0,96;0,86)	-1,65 (-3,12;-0,23)	-2,43 (-4,01;-0,98)	1,4 (1,09;1,81)	1,35 (1,06;1,73)	-	-	-

Les cases en bleu indiquent une comparaison en faveur de TRIXEO AEROSPHERE, les cases en blanc, l'absence de différence.

Pour la variation du score SGRQ et le recours au traitement de secours, des valeurs < 0 indiquent un résultat en faveur de TRIXEO AEROSPHERE, pour la variation du VEMS et du score TDI, des valeurs > 0 sont en faveur de TRIXEO AEROSPHERE, pour le % de patients répondeurs SGRQ, des valeurs > 1 sont en faveur de TRIXEO AEROSPHERE et pour le taux d'exacerbations, des valeurs < 1.

RR: rapport de risque, ln : logarithmique, MEA : modèle à effets aléatoires, OR : odds ratio, DMI : différence moyenne intergroupes

F : association triple fixe, L : association triple libre,

BDP : béclométhasone; BUD : budésonide, FOR : formotérol, FLU : fluticasone, GLY : glycopyrronium, SAL : salmétérol, TIO : tiotropium, UMEC : umécldinium, VIL : vilanterol.

SGRQ : St. Georges Respiratory Questionnaire, TDI : Transitional Dyspnoea Index,

TRELEGY (F) : association fixe UMEC 62,5 µg/FLU 100 µg/VIL 25 µg x1 bouffée/jour, TRIMBOW (F) : association fixe GLY 12,5 µg/BDP 100 µg/FOR 6 µg 2 bouffées 2x/jour, BF MDI : BUD 320 µg/FOR 9,6 µg 2 bouffées 2x/jour, BGF 160 MDI : FOR 9,6 µg/GLY 14,4 µg/BUD 160 µg 2 bouffées 2x/jour.