

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS****fluticasone/uméclicinium/vilantérol  
TRELEGY ELLIPTA et  
ELEBRATO ELLIPTA,  
92/55/22 µg,  
poudre pour inhalation en récipient unidose  
Réévaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023**

- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclicinium / vilantérol) est une association fixe triple de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO <b>sévère</b> traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + CSI ou LABA + LAMA.</p> <p>L'évolution vers une trithérapie CSI/LAMA/LABA doit être réservée aux patients qui continuent à avoir des exacerbations ou des symptômes sous un traitement par LABA/CSI ou LABA/LAMA.</p> <p>Une décroissance ou une permutation thérapeutique est réalisée en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles &lt; 300/µl OU absence d'exacerbation dans l'année. TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclicinium / vilantérol) n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO <b>modérée</b>.</p>
<b>Recommandations particulières</b>	<p><b>Compte tenu :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- de la place des associations triples fixes réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie CSI/LABA ou LABA/LAMA ;</li><li>- de la possibilité de prescription des CSI, LABA et LAMA par tout médecin sous forme d'associations libres, et du risque de prescriptions dissociées non adaptées ;</li><li>- de l'existence de multiples dispositifs d'inhalation, et du risque de mauvaise technique d'utilisation pour chaque dispositif ;</li><li>- de la mauvaise observance aux divers produits inhalés ;</li><li>- du mésusage élevé observé avec les associations triples dans le traitement de la BPCO ;</li><li>- du mésusage du même ordre lors de l'instauration de traitement par les médecins pneumologues et par celui des médecins généralistes ;</li></ul>

la Commission estime que :

- la prescription initiale de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) peut être instaurée par tout médecin sous réserve de la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) confirmant l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif, dans l'année précédant l'instauration du traitement par cette spécialité ;
- un suivi par un pneumologue doit être réalisé dans l'année suivant la prescription initiale de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) afin de s'assurer de la nécessité d'une corticothérapie inhalée.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Indications</b>	<b>4</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>4</b>
<b>4. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>5</b>
4.1 Médicaments	5
4.2 Comparateurs non médicamenteux	8
<b>5. Rappel des précédentes évaluations</b>	<b>9</b>
<b>6. Analyse des données disponibles</b>	<b>12</b>
6.1 Efficacité	12
6.2 Qualité de vie	27
6.3 Tolérance	27
6.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT	28
6.5 Données d'utilisation	35
6.6 Résumé & discussion	38
<b>7. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>41</b>
<b>8. Recommandations de la Commission</b>	<b>44</b>
<b>9. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>45</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2023

## 1. Contexte

Le laboratoire sollicite une réévaluation des spécialités TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) et ELEBRATO ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA) ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA), en vue de faire évoluer la recommandation de primo-prescription de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) par un pneumologue.

Par souci de simplicité pour la lecture de ce document, le terme conservé sera TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol), mais cet avis s'applique aux deux spécialités TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) et ELEBRATO ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol), toutes deux identiques.

Dans son avis initial du 4 avril 2018, confirmé dans les avis du 10 avril 2019<sup>1</sup> (réévaluation et extension d'indication) et du 14 septembre 2022 (nouvelles présentations), **la Commission de la Transparence (CT) a recommandé que la prescription initiale de ces spécialités soit réservée aux médecins pneumologues** compte tenu d'un risque de mésusage de cette association triple.

**Le laboratoire sollicite une primo-prescription de TRELEGY ELLIPTA en concertation avec le pneumologue.**

Le laboratoire n'a pas sollicité d'autre demande concernant l'évaluation de ces spécialités.

Pour rappel, dans son avis du 10 avril 2019, la Commission a octroyé un service médical rendu modéré dans le traitement continu de la BPCO sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association LABA/CSI ou LABA/LAMA. Elle a également formulé la demande de données complémentaires suivante : « La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRELEGY ELLIPTA (avis du 4 avril 2018) :

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

## 2. Indications

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

## 3. Posologie

Cf. RCP

---

<sup>1</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2964753/fr/elebrato-ellipta-trelegy-ellipta-furoate-de-fluticasone/-bromure-d-umecldinium/-vilantérol-trifenatate](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964753/fr/elebrato-ellipta-trelegy-ellipta-furoate-de-fluticasone/-bromure-d-umecldinium/-vilantérol-trifenatate)

## 4. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) sont les associations triples libres ou fixes de CSI, de LABA et de LAMA.

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

### 4.1 Médicaments

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
<b>LAMA</b>					
EKLIRA GENUAIR 322 µg (aclidinium) Covis Pharma Europe B.V.	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	16/06/2020 Inscription	Important	ASMR V	Oui
SEEBRI BREEZHALER 44 µg (glycopyrronium) Novartis Pharma		24/07/2013 Inscription	Important	ASMR V	Oui
SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg, et SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose (tiotropium) Boehringer Ingelheim		03/02/2016 RI	Important	NA	Oui
INCRUSE 55 µg (uméclidinium) GlaxoSmithKline		20/01/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui
<b>Associations fixes CSI/LABA</b>					
DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) Teva Santé	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	04/03/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui

INNOVAIR 100/6 µg/dose et FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée	14/12/2014 EI	Modéré	ASMR V	Oui
INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose et FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	17/02/2016 EI	Modéré	ASMR V	Oui
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca	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	08/03/2017 RI et EI	Modéré	NA	Oui
SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca	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	ASMR V	Oui
AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µg/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) Sandoz SAS	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	16/12/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Non
SALMESON 500 µg/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) Medipha Santé SAS	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	16/12/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) GlaxoSmithKline	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	22/02/2017 RI	Modéré	NA	Oui
AERIVIO SPIROMAX 50 µg/500 µg (salméterol / fluticasone) Teva Santé	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbation répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	03/05/2017 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui

RELVAR ELLIPTA 92/22 µg et REVINTY ELLIPTA 92/22 µg (vilantérol / fluticasone) GlaxoSmithKline	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	17/12/2014 08/03/2017 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
---	--	---	--------	--------	-----

#### Associations fixes LABA/LAMA

ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg (indacatérol / glycopyrronium) Novartis Pharma	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	25/10/2017 Réévaluation	Modéré	ASMR V	Oui
ANORO 55/22 µg (vilantérol / uméclidinium) GlaxoSmithKline		07/09/2016 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) Boehringer Ingelheim		07/09/2016 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
BRIMICA GENUAIR DUAKLIR GENUAIR 340/12 µg (formotérol / aclidinium) Covis Pharma Europe B.V.		16/06/2020 Réévaluation	Modéré	ASMR V	Non

#### Associations fixes CSI/LABA/LAMA

TRIMBOW 87/5/9 µg (béclométasone / formoterol / glycopyrronium) Chiesi	Traitement continu de la 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	21/03/2018 Inscription 18/09/2019 Réévaluation et EIT	Modéré dans la BPCO sévère	ASMR V	Oui
TRIMBOW 88/5/9 µg (béclométasone / formoterol / glycopyrronium) Chiesi	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 bêta2-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.	07/07/2021 Inscription complément de gamme	Modéré dans la BPCO sévère	V par rapport à TRIMBOW 87/5/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé.	Oui

TRIXEO AEROSPHERE 5/7,2/160 µg (formoterol / glycopyrronium/ budésônide) AstraZeneca	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 bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA)	10/03/2021 Inscription	Modéré dans la BPCO sévère	ASMR V	Oui
TRYDONIS 87/5/9 µg (béclométasone / formoterol / glycopyrronium) Chiesi (Non disponible en France à date)	Traitement continu de la 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	21/11/2018 Inscription 18/03/2020 Réévaluation	Modéré dans la BPCO sévère	ASMR V	Oui

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

## 4.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

### Conclusion

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



## 5. Rappel des précédentes évaluations

→ **Inscription** dans le 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**

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	4 avril 2018 (inscription)
<b>Indication</b>	Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action.
<b>SMR</b>	<b>Faible</b> dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <b>sévère</b> chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.  <b>Insuffisant</b> dans le traitement continu de la BPCO <b>modérée</b> chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.
<b>ASMR</b>	Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> <li>– La démonstration de la supériorité de TRELEGY ELLIPTA comparativement aux associations budésonide / formotérol (CSI + LABA) et furoate de fluticasone / vilantérol (CSI + LABA) sur le VEMS, la qualité de vie et la survenue d'exacerbations avec cependant des différences modestes ;</li> <li>– La démonstration de la non-infériorité de TRELEGY ELLIPTA comparativement à une triple association composée d'une association fixe de furoate de fluticasone / vilantérol et de la prise séparée de bromure d'uméclidinium sur le VEMS à 24 semaines,</li> </ul> <p>La Commission considère que TRELEGY ELLIPTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) dans la prise en charge de la BPCO.</p>
<b>Études demandées</b>	La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRELEGY ELLIPTA soient collectées, compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée.
<b>Autres recommandations</b>	La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues.

→ **Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire**

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	10 avril 2019 (Réévaluation)
<b>Indication</b>	Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action.
<b>SMR</b>	<b>Modéré</b> dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <b>sévère</b> chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action.  <b>Insuffisant</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO <b>modérée</b> .
<b>Études demandées</b>	La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRELEGY ELLIPTA (avis du 4 avril 2018) : « La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRELEGY ELLIPTA soient collectées, compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. »
<b>Autres recommandations</b>	La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues compte-tenu du risque de mésusage de cette association fixe.

➔ **Extension d'indication** dans le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par **l'association d'un LABA et d'un LAMA**

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	10 avril 2019 (extension d'indication)
<b>Indication</b>	TRELEGY ELLIPTA est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action
<b>SMR</b>	<b>Modéré</b> dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <b>sévère</b> 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  <b>Insuffisant</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO <b>modérée</b> .
<b>ASMR</b>	Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> <li>– La démonstration de la supériorité de la triple association TRELEGY ELLIPTA (furate de fluticasone / bromure d'uméclidinium / vilantérol) comparativement à l'association d'un LAMA et d'un LABA (bromure d'uméclidinium / vilantérol) sur la survenue d'exacerbations modérées à sévères (critère de jugement principal), la qualité de vie et le VEMS (critères de jugement secondaires exploratoires) dans une étude de 52 semaines,</li> <li>– Mais avec une quantité d'effet modeste,</li> </ul> <p>La Commission considère que TRELEGY ELLIPTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) dans la prise en charge de la BPCO sévère.</p>
<b>Études demandées</b>	La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRELEGY ELLIPTA (avis du 4 avril 2018) : « La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRELEGY ELLIPTA soient collectées, compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. »
<b>Autres recommandations</b>	La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues compte-tenu du risque de mésusage de cette association fixe.

➔ **Nouvelle présentation** (boîte de 3 inhalateurs)

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	23 mars 2022 (nouvelle présentation)
<b>Indication</b>	TRELEGY ELLIPTA et ELEBRATO ELLIPTA sont indiqués en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action.
<b>SMR</b>	<b>Modéré</b> chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action.  <b>Insuffisant</b> dans le traitement de la BPCO <b>modérée</b> .
<b>ASMR</b>	Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

## → Conditions de prescription de la nouvelle présentation

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	14 septembre 2022
<b>Indication</b>	<p>TRELEGY ELLIPTA et ELEBRATO ELLIPTA sont indiqués en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action.</p>
<b>Études demandées</b>	<p>Comme pour les autres présentations, la Commission maintient la demande d'étude formulée dans les avis du 4 avril 2018 et du 10 avril 2019 : « La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRELEGY ELLIPTA soient collectées, compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. »</p>
<b>Autres recommandations</b>	<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.</p> <p>S'agissant du stade avancé de la maladie, la Commission indique que les patients éligibles à TRELEGY ELLIPTA et ELEBRATO ELLIPTA (furoate de fluticasone / bromure d'umécldinium/ vilanterol) 92/55/22 µg, poudre pour inhalation 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 au préalable optimisée au regard des indications et posologie recommandées, et après avoir éliminé une autre cause d'inefficacité thérapeutique (diagnostic différentiel ou associé, mauvaise observance, technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation incorrecte) ; - et en incluant l'approche non pharmacologique indispensable (sevrage tabagique, activité physique). À 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 ces spécialités 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, et ce pour 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, ni lorsqu'une bithérapie est préconisée selon les recommandations (association d'un LABA/LAMA, ou association CSI/LABA, en fonction du profil dyspnéique ou exacerbateur).</p> <p>S'agissant du bon usage de ces médicaments, la prescription de TRELEGY ELLIPTA et ELEBRATO ELLIPTA (furoate de fluticasone / bromure d'umécldinium/ vilanterol) 92/55/22 µg, poudre pour inhalation 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.</p> <p>Cette prescription tiendra compte de plus du fait que ce médicament ne permet pas d'ajustement de dose. En conséquence, comme pour les autres présentations, la Commission recommande que la prescription initiale de TRELEGY ELLIPTA et ELEBRATO ELLIPTA (furoate de fluticasone / bromure d'umécldinium/ vilanterol) 92/55/22 µg, poudre pour inhalation soit réservée aux médecins pneumologues</p>

## 6. Analyse des données disponibles

Les nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire réalisées à l'appui de sa demande de réévaluation des conditions de prescription sont :

- l'étude INTREPID, d'une durée de 24 semaines, randomisée, en ouvert, multicentrique, comparant TRELEGY (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) administré en une seule prise par jour avec l'inhalateur ELLIPTA par rapport à des associations triples libres (*multiple-inhaler triple therapy* MITT) administrées avec des inhalateurs non ELLIPTA déjà commercialisées chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère dans un contexte de pratique courante de soins ;
- les études « jumelles » 207608 et 207609, d'une durée de 12 semaines, randomisées, en double aveugle, multicentriques et de non-infériorité, comparant TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) par rapport à la triple thérapie libre (budésonide / formotérol / tiotropium) chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère ;
- l'étude 207626, d'une durée de 12 semaines, randomisée, en double aveugle, multicentrique, comparant TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) administré une fois par jour et le tiotropium (monothérapie LAMA) chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère et symptomatiques.

### 6.1 Efficacité

#### 6.1.1 Étude INTREPID (Investigation of TRElegy Effectiveness usual Practlce Design)

Référence	INTREPID: single- versus multiple inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice <sup>2,3</sup>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03467425
Objectif principal de l'étude	L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité de la triple thérapie furoate de fluticasone (FF) / d'uméclidinium (UMEC) / vilantérol (VI) en pratique courante de soins chez les patients ayant une BPCO modérée à sévère.
Type de l'étude	Étude de phase IV, multicentrique, randomisée, en ouvert et en groupes parallèles. La randomisation a été stratifiée selon le traitement reçu avant l'inclusion.
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Premier patient inclus le 11 avril 2018</li> <li>– Dernière visite de suivi le 10 octobre 2019</li> <li>– Période de traitement : 24 semaines</li> </ul> <p>L'essai a été mené dans 147 centres au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Espagne et en Suède, selon le modèle de prise en charge nationale. Au total, 155 investigateurs ont participé à cette étude, parmi lesquels 64% de pneumologues et 23% de médecins généralistes. <b>Il n'y a pas eu de centre en France.</b></p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients adultes de 40 ans et plus ;</li> <li>– Diagnostic documenté de BPCO par un médecin ;</li> <li>– Score CAT (<i>COPD Assessment Test</i>) <math>\geq 10</math> (échelle allant de 0 à 40, le score le plus élevé indiquant une maladie plus sévère) ;</li> <li>– Antécédents d'exacerbations : au moins 1 exacerbation ayant nécessité un traitement par corticostéroïdes systémiques ou oraux, antibiotiques et/ou une hospitalisation au cours des 3 années précédant la randomisation ;</li> <li>– Présence d'un traitement de fond de la BPCO : patients recevant actuellement l'un des traitements de fond non-ELLIPTA de façon continue depuis au moins 16 semaines avant la randomisation ;</li> <li>– CSI en association avec LAMA et LABA (association triple libre, MITT) ;</li> <li>– Association LAMA / LABA ou association CSI / LABA.</li> </ul>

<sup>2</sup> Halpin D., et al. INTREPID: single- versus multiple inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. Eur Resp Soc.2021.7:00950.

<sup>3</sup> Worsley S., et al. Clinical effectiveness of once-daily fluticasone furoate/uméclidinium/vilantérol in usual practice: the COPD INTREPID study design. ERJ Open Reserch.2019.5: 00061.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Les patients recevant une bithérapie au moment de l'entrée dans l'étude devaient être considérés par leur médecin comme nécessitant un passage à une association triple avec « une raison clairement documentée ».</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– BPCO instable : une exacerbation dans les 2 semaines précédant la première visite ;</li> <li>– Traitement antérieur/concomitant par un corticostéroïde oral : utilisation chronique d'un corticostéroïde oral pour des raisons respiratoires ou autres, selon l'avis de l'investigateur .</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Eligible patient population  Age ≥40 years  COPD diagnosis  ≥1 moderate/severe COPD exacerbation within 3 years prior to randomisation  Receiving non-ELLIPTA MITT or LAMA+LABA or ICS+LABA for ≥60 days within 16 weeks prior to randomisation  CAT score ≥10</p> <p>Visit 1 R (1:1)</p> <p>FF/UMEC/VI via ELLIPTA inhaler</p> <p>Non-ELLIPTA MITT (usual care)</p> <p>Visit 2</p> <p>Week 1</p> <p>Treatment period</p> <p>Week 24</p> <p>Assessments  CAT  COPD and exacerbation history  Historical BEC#  Spirometry<sup>¶</sup> and critical errors  Safety<sup>+</sup></p> <p>Assessments  CAT  COPD healthcare resource utilisation  Spirometry<sup>¶</sup> and critical errors  Safety<sup>+</sup></p> <p>Il était conseillé aux patients inclus dans l'étude qui recevaient déjà une association triple pour la BPCO avant la randomisation et qui ont été randomisés dans le groupe MITT non-ELLIPTA de poursuivre leur traitement. Les patients randomisés dans le groupe FF/UMEC/VI commençaient ce traitement comme une nouvelle thérapie.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients répondant aux critères d'inclusion étaient randomisés en 1:1 entre les deux bras de traitements étudiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Instauration de l'association TRELEGY ELLIPTA (FF/UMEC/VI) ;</li> <li>– Association triple libre sans dispositif ELLIPTA (MITT non-ELLIPTA).</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Proportion de patients répondeurs au test d'évaluation de la BPCO (score CAT). Une réponse cliniquement pertinente a été définie par une diminution du score CAT de ≥2 unités à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variation du VEMS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>– Pourcentage de patients ayant commis au moins une erreur critique dans la technique d'inhalation.</li> <li>– Taux annualisé des exacerbations modérées ou sévères</li> <li>– Tolérance : tous les événements indésirables (EI), les EI graves et les EI liés au traitement qui ont conduit à l'arrêt du traitement.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Au total, 3 000 patients étaient nécessaires pour obtenir une puissance suffisante (non définie) pour évaluer le résultat du critère de jugement principal, et 1520 patients étaient nécessaires pour évaluer les critères de jugement secondaires. Afin de préserver le schéma en conditions réelles d'utilisation, les données de spirométrie ont été recueillies uniquement en Allemagne et au Royaume-Uni. Les erreurs critiques dans la technique d'inhalation n'ont été évaluées que chez les patients inclus dans les centres en Allemagne et au Royaume-Uni et seulement si une liste d'évaluation des erreurs était disponible pour tous les inhalateurs utilisés par les patients.</p> <p>Les calculs de la taille de l'échantillon ont été effectués sur la base des résultats de deux études: la Salford Lung Study COPD et un essai contrôlé randomisé comparant la triple thérapie par inhalateur unique ELLIPTA et la bithérapie non-ELLIPTA (Albertson T., 2017). La proportion de patients répondeurs dans le bras association triple libre non-ELLIPTA à la semaine 24 a été supposée être de 35% et un odds ratio (OR) de 1,3 a été supposé afin d'éliminer l'hypothèse selon laquelle il n'y a pas de différence dans la proportion de répondeurs CAT à la semaine 24 entre FF/UMEC/VI et l'association triple libre non-ELLIPTA.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Population ITT : patients randomisés.</p>

Population VEMS : patients de la population ITT pour lesquels une évaluation de la spirométrie a été effectuée à la visite 1 ou à la visite 2.

Le critère de jugement principal étant la proportion de patients répondeurs selon le score CAT à la semaine 24. Un modèle de régression logistique a été mis en œuvre afin d'analyser les résultats sur le critère principal selon le traitement pris précédemment. Les covariables ont été le score CAT à l'inclusion, le nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente, les strates d'utilisation antérieure de médicaments et le pays.

L'évolution du VEMS par rapport aux valeurs initiales a été analysée à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec le traitement comme variable explicative et les covariables du VEMS initial, des strates d'utilisation antérieure réelle des médicaments, du pays et de la visite à laquelle la spirométrie a été effectuée.

## Résultats :

### → Effectifs

Parmi la population ITT de 3 092 patients, 1 545 patients étaient randomisés dans le groupe FF/UMEC/VI, et 1 547 patients dans le groupe associations triples libres sans dispositif d'inhalation ELLIPTA (MITT non-ELLIPTA).

Au sein de la population ITT, 2 sous-populations ont été définies :

- la « population VEMS », pour laquelle les patients avaient correctement utilisé la technique d'inhalation, composée de 910 patients randomisés dans le groupe FF/UMEC/VI et 904 patients randomisés dans le groupe MITT non-ELLIPTA ;
- la « population d'erreur critique », pour laquelle une erreur critique dans la technique d'inhalation a été observée, composée de 691 patients dans le groupe FF/UMEC/VI et 267 dans le groupe MITT non-ELLIPTA.



Le détail de la répartition des patients est présenté dans la figure ci-dessous (Figure 1).

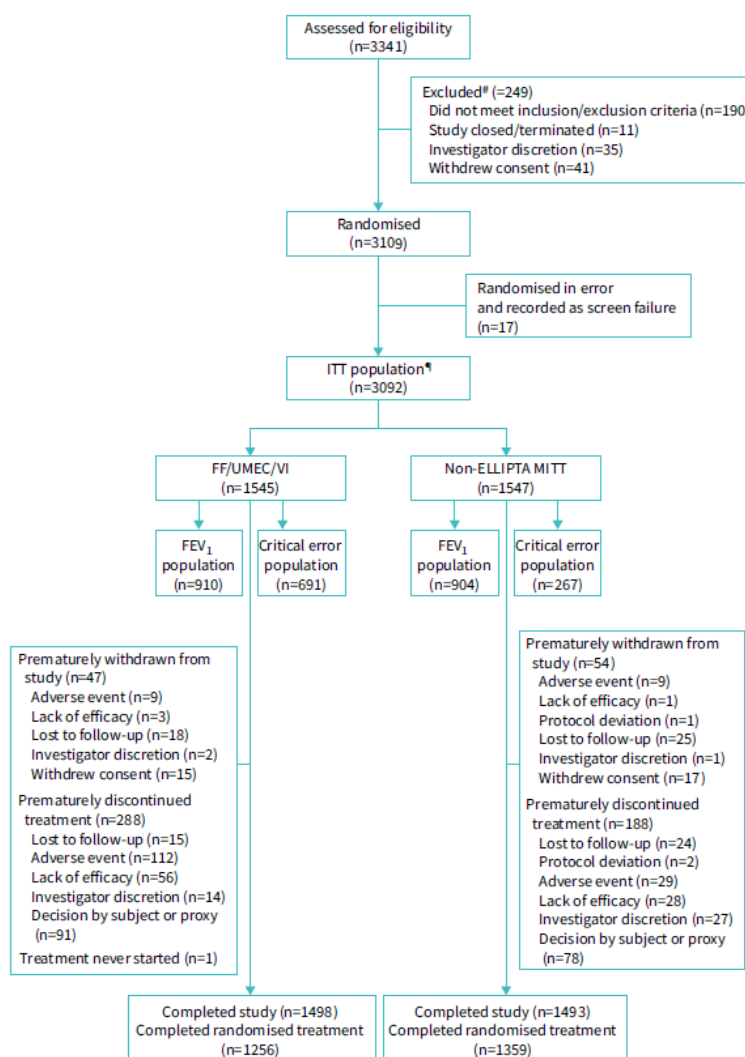


Figure 1 : Étude INTREPID - Schéma de la répartition des patients

### ➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement FF/UMEC/VI et MITT non-ELLIPTA.

Environ 37% des patients avaient eu au moins deux exacerbations modérées à sévères et 77% avaient eu au moins une exacerbation modérée à sévère dans les 12 derniers mois avant l'inclusion. Le score CAT moyen était de  $20,7 \pm 6,69$ . À l'inclusion, 80% des patients recevaient déjà une triple thérapie, 12% une bithérapie LAMA+LABA et 8% une bithérapie CSI+LABA (Tableau 1).

Tableau 1 : Étude INTREPID - caractéristiques des patients à l'inclusion (Population ITT)

	FF/UMEC/VI (N=1545)	MITT Non- ELLIPTA (N=1547)	Total (N=3092)
<b>Age, ans</b>			
Moyenne (écart-type)	67,8 (8,78)	67,8 (8,59)	67,8 (8,68)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	837 (54)	818 (53)	1655 (54)

IMC, kg-m <sup>2</sup>			
Moyenne (écart-type)	27,8 (5,93)	28,05 (6,05)	28,05 (6,05)
<b>Historique d'exacerbations de la BPCO dans les 12 derniers mois, n (%)</b>			
Modérée			
0	409 (26)	405 (26)	814 (26)
1	639 (41)	645 (42)	1284 (42)
≥2	497 (32)	497 (32)	994 (32)
Sévère			
0	1349 (87)	1361 (88)	2710 (88)
1	155 (10)	139 (9)	294 (10)
≥2	41 (3)	47 (3)	88 (3)
Modérée à sévère			
0	363 (23)	361 (23)	724 (23)
1	615 (40)	610 (39)	1225 (40)
≥2	567 (37)	576 (37)	1143 (37)
<b>Score CAT</b>			
Moyenne (écart-type)	20,8 (6,76)	20,5 (6,62)	20,7 (6,69)
<b>Taux d'éosinophiles sanguins, n (%)</b>			
<150 cells·µL <sup>-1</sup>	208 (34)	223 (39)	431 (37)
≥150 cells·µL <sup>-1</sup>	397 (66)	349 (61)	746 (63)
<b>Stratification par traitement précédent, n (%)</b>			
CSI+LABA+LAMA	1226 (79)	1235 (80)	2461 (80)
CSI+LABA	126 (8)	126 (8)	252 (8)
LABAL+LAMA	192 (12)	183 (12)	375 (12)
ND	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)

➔ **Critère de jugement principal : proportion de patients répondeurs au score CAT à la semaine 24**

Le score CAT moyen à la semaine 24 était de 18,0±8,0 et 19,1±7,9 dans les groupes FF/UMEC/VI et MITT non-ELLIPTA, respectivement.

Dans la population ITT, à la semaine 24, la proportion de patients répondeurs au score CAT était significativement plus élevée chez les patients (47%) recevant TRELEGY ELLIPTA (FF/UMEC/VI) par rapport à la proportion de patients (40%) traités par une association triple libre sans dispositif d'inhalation ELLIPTA (MITT non-ELLIPTA) : OR = 1,31 ; IC 95% [1,13-1,51] ; p<0,001.



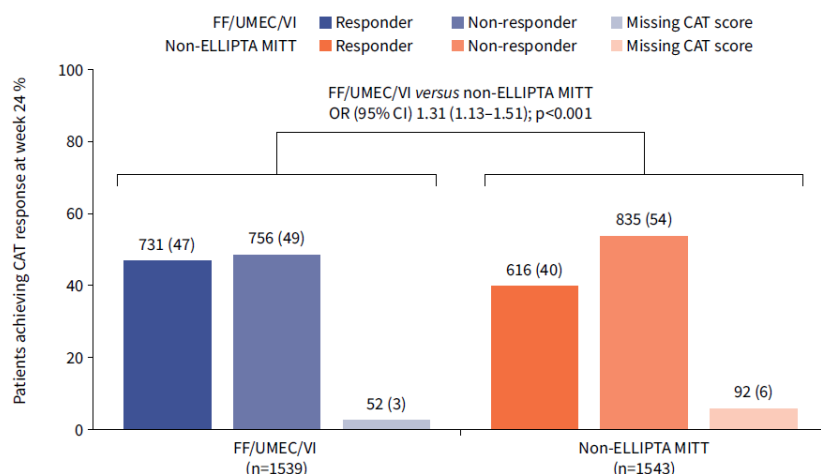


Figure 2 : Étude INTREPID - Proportion de patients répondeurs au score CAT à la semaine 24

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les critères secondaires ne sont pas présentés.

### 6.1.2 Études 207608 et 207609

<b>Référence</b>	<b>Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials<sup>4</sup></b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03478683 / NCT03478696
<b>Objectif principal de l'étude</b>	L'objectif des études était de démontrer l'efficacité et la sécurité de l'association FF/UMEC/VI dans le traitement de la BPCO modérée à très sévère versus une triple thérapie libre (budésonide / formotérol et tiotropium).
<b>Type de l'étude</b>	Les études 207608 et 207609 étaient deux études de phase IV, randomisées, en double aveugle, multicentriques et de non-infériorité comparant la triple thérapie fixe en une prise unique (FF/UMEC/VI) par rapport à la triple thérapie en inhalateurs multiples budésonide + formotérol et tiotropium (BUD/FOR+TIO) chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Les deux études ont été réalisées de juin 2018 à mars 2019. L'étude 207608 a été réalisée dans 99 centres répartis dans quatre pays (Allemagne, Pays-Bas, Tchéquie et Etats-Unis). Au total, 69 investigateurs ont participé à cette étude, parmi lesquels 48% de pneumologues, 20% de médecins généralistes et 32% autres (en majorité internistes). L'étude 207609, a été réalisée dans 58 centres répartis dans trois pays (Allemagne, Tchéquie et Etats-Unis). Au total, 61 investigateurs ont participé à cette étude, parmi lesquels 65% de pneumologues, 15% de médecins généralistes et 20% autres (en majorité internistes et allergologues). <b>Il n'y a pas eu de centre en France dans aucune des deux études.</b> Les deux études ont duré 12 semaines.

<sup>4</sup> Ferguson G., et al. Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: Lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. Res Res.2020.21:131.

<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients adultes de 40 ans et plus ;</li> <li>– Antécédents de tabagisme : fumeurs ou anciens fumeurs ayant des antécédents de tabagisme de <math>\geq 10</math> paquets-années lors de l'inclusion ;</li> <li>– Antécédents cliniques établis de BPCO, conformément à la définition de l'American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS) ;</li> <li>– Patients ayant reçu un traitement de fond quotidien depuis au moins 3 mois, avec un VEMS <math>&lt; 50\%</math> de la valeur prédite ou un VEMS post-bronchodilatateur <math>&lt; 80\%</math> de la valeur prédite et <math>\geq 2</math> exacerbations modérées ou 1 exacerbation grave au cours des 12 derniers mois, un ratio VEMS/CVF <math>&lt; 0,70</math> (VEMS post-bronchodilatateur) ;</li> <li>– Score CAT <math>\geq 10</math>.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diagnostic actuel d'asthme ;</li> <li>– Pneumonie et/ou exacerbation modérée ou sévère de la BPCO non contrôlée au moins 14 jours avant l'inclusion et au moins 30 jours après la dernière dose de corticostéroïdes oraux/systemiques ou une infection des voies respiratoires non résolue <math>\geq 7</math> jours avant l'inclusion.</li> </ul>
<b>Schéma des deux études</b>	<p>Après la sélection (visite 1), les patients sont entrés dans une période de run-in de 4 semaines au cours de laquelle ils ont cessé de prendre leurs traitements pour la BPCO et ont reçu 2 inhalations de BUD/FOR (200/6<math>\mu</math>g) deux fois par jour via un aérosol-doseur (MDI) et tiotropium (TIO) 18<math>\mu</math>g une fois par jour via HandiHaler et un placebo une fois par jour via l'inhalateur de poudre sèche ELLIPTA.</p> <p>Après cette période de run-in (visite 2 ; jour 1 (J1) de l'étude), les patients ont été randomisés.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– FF/UMEC/VI (100/62,5/25<math>\mu</math>g) une fois par jour (le matin) via le dispositif ELLIPTA, deux inhalations de placebo deux fois par jour par aérosol-doseur (le matin et le soir) et un placebo une fois par jour via HandiHaler (le matin),</li> <li>– Deux inhalations de BUD/FOR (200/6<math>\mu</math>g), deux fois par jour par aérosol-doseur (le matin et le soir), TIO (18<math>\mu</math>g) une fois par jour via HandiHaler (le matin) et un placebo une fois par jour (le matin) via ELLIPTA.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation moyenne pondérée du VEMS sur 0-24h entre les valeurs à l'inclusion et à la semaine 12 (J84).
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion du volume résiduel aux jours 2, 28, 84 et 85.</li> <li>– Variation par rapport à l'inclusion des VEMS en série sur 24h à la semaine 12 ;</li> <li>– Variations du score SGRQ et du score CAT entre l'inclusion et la semaine 12 ;</li> <li>– Proportion de patients répondeurs en fonction du score total du SGRQ (diminution <math>\geq 4</math> unités par rapport aux valeurs à l'inclusion) ou du score CAT (diminution <math>\geq 2</math> unités par rapport à l'inclusion) à la semaine 12 ;</li> <li>– Incidence des effets indésirables (EI), des EI graves et des EI d'intérêt particulier</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Les calculs de la taille de l'échantillon sont calculés sur un niveau de signification unilatéral de 2,5% et une estimation de l'écart type résiduel pour le VEMS moyen pondéré sur 0-24 heures de 230 mL.</p> <p>Un total de 620 patients, et une puissance de 90%, permet de démontrer une non-infériorité de FF/UMEC/VI par rapport à BUD/FOR+TIO sur la base du VEMS moyen pondéré sur 0-24 h à la semaine 12, avec une marge de non-infériorité de 50 mL, en supposant une différence moyenne de traitement de 10 mL. Il était prévu de randomiser environ 732 patients, en anticipant un taux d'abandon de 10% et 5% de déviation du protocole.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	Population ITT : patients randomisés, à l'exception de deux patients randomisés par erreur ;

Population mPP (modified per protocol) : patients de la population ITT, à l'exception de ceux avec une déviation au protocole.

La non-infériorité pour le critère de jugement principal a été analysée dans la population mPP en utilisant des données relatives au traitement. Un modèle mixte à mesures répétées avec comme covariables le VEMS à l'inclusion, la visite, la région géographique, le traitement, la visite par traitement et les interactions entre la visite et l'inclusion a été mis en œuvre.

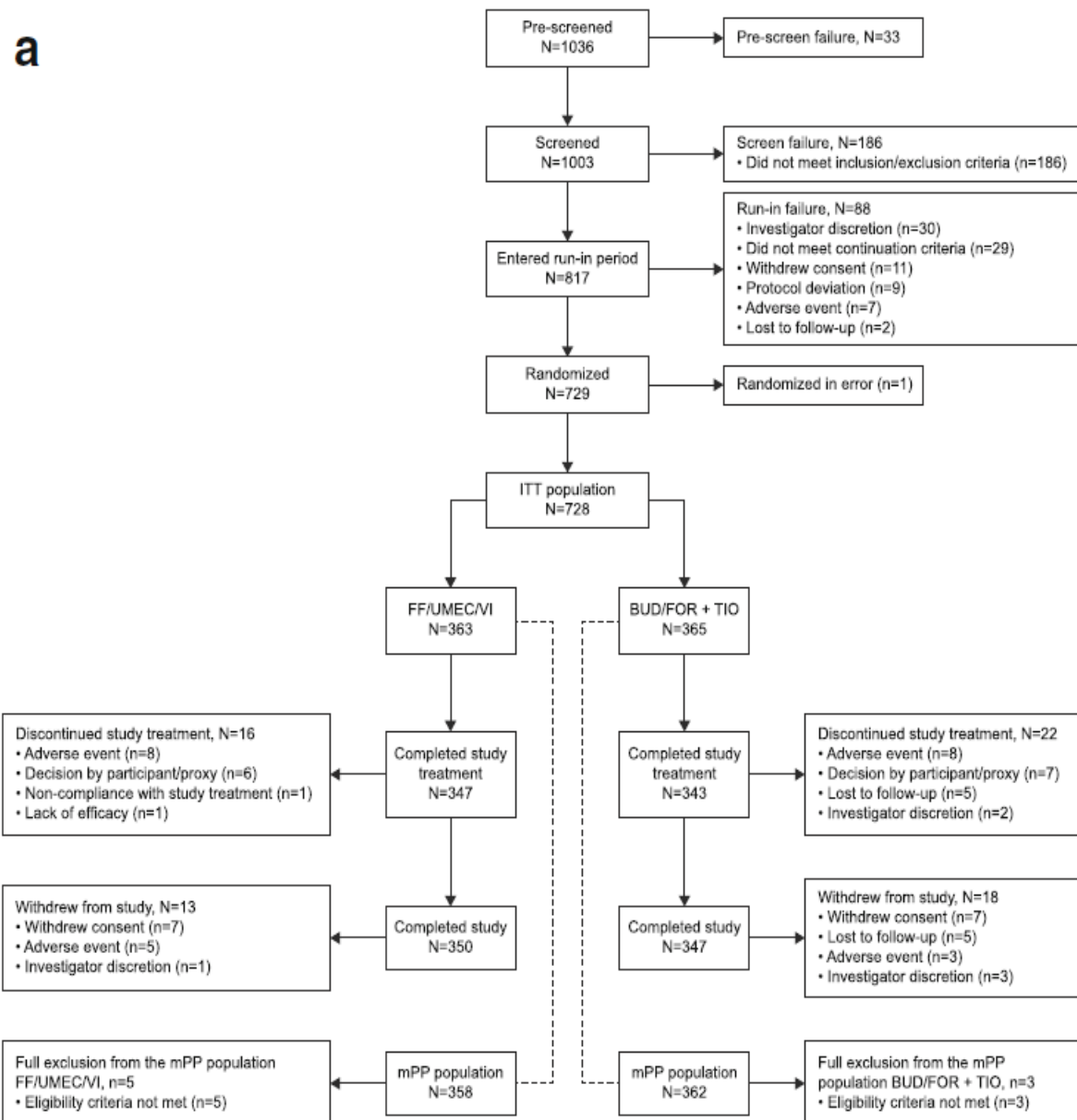
Le critère de jugement principal a également été analysé dans la population ITT.

Une analyse poolée pré-spécifiée des deux études a été réalisée, comprenant des analyses de sous-groupes en fonction de l'âge (< 65 ans, ≥ 65 ans), du pourcentage de la valeur prédite du VEMS à l'inclusion (≤ 30%, 30-< 50%, ≥ 50%), et du score CAT à l'inclusion (< 20, ≥ 20).

## Résultats :

### → Effectifs

La population ITT comprenait 728 patients dans l'étude 207608 (FF/UMEC/VI, n=363 ; BUD/FOR+TIO, n=365) et 732 patients dans l'étude 207609 (FF/UMEC/VI, n=366 ; BUD/FOR+TIO, n=366). (Figure 3)



**b**

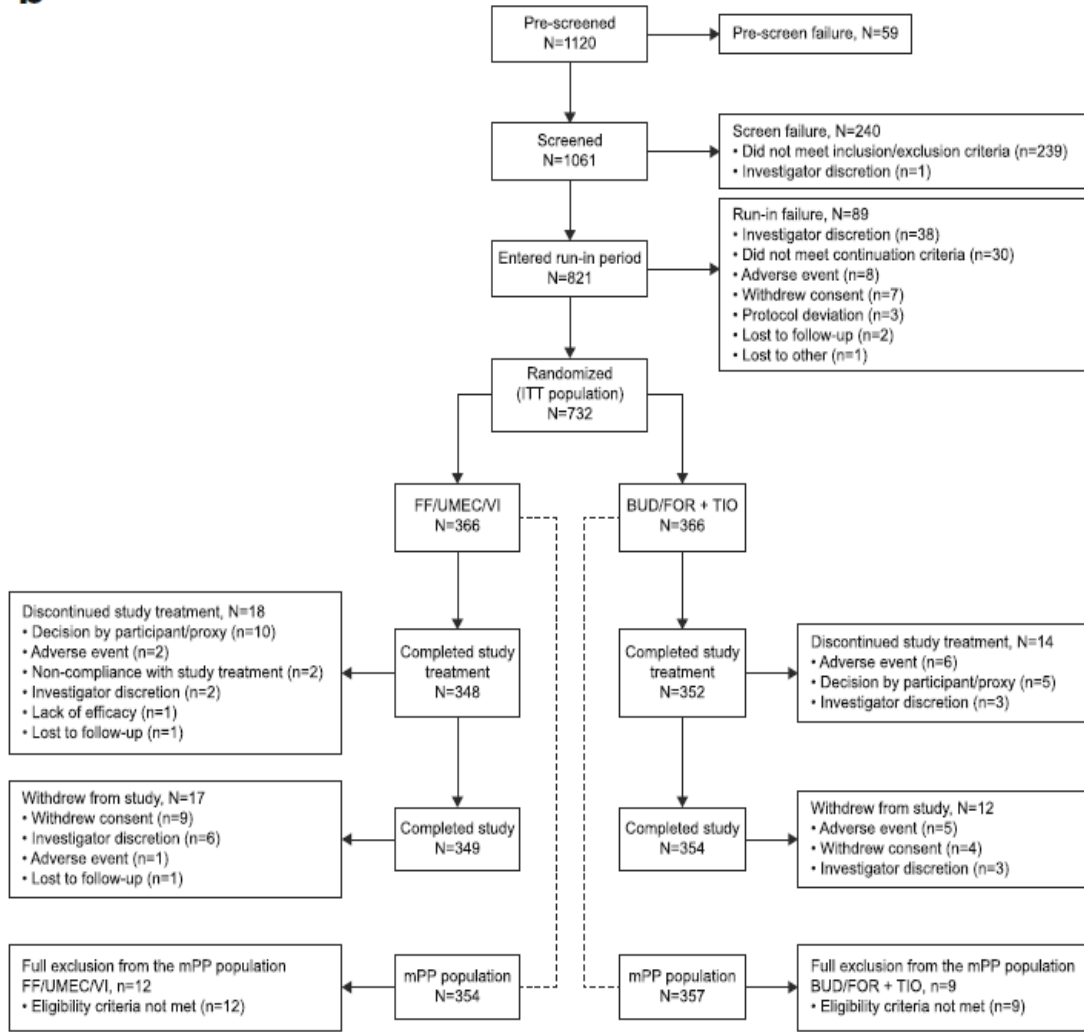


Figure 3 : Études 207608 (a) et 207609 (b) - Schéma de répartition des patients

## ➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient similaires entre les deux études et entre les deux groupes de traitement à l'inclusion dans chacune des études.

Plus de 60% des patients présentaient une BPCO sévère selon la classification GOLD. Entre 31% et 38% des patients, selon le bras de traitement et l'étude, ont reçu précédemment une bithérapie CSI/LABA et entre 26% et 32% ont reçu une triple thérapie libre (Tableau 2).

Tableau 2 : Études 207608 et 207609 - Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Étude 207608		Étude 207609	
	FF/UMEC/VI (N =363)	BUD/FOR + TIO (N = 365)	FF/UMEC/VI (N =366)	BUD/FOR + TIO (N = 366)
<b>Age, ans</b>				
Moyenne (écart-type)	65,4 (7,9)	64,9 (8,1)	65,5 (8,2)	65,1 (8,4)
<b>Sexe</b>				
Femme, n (%)	180 (50)	164 (45)	180 (49)	179 (49)
<b>IMC, kg-m<sup>2</sup></b>				
Moyenne (écart-type)	28,21 (6,58)	28,40 (6,93)	28,54 (7,56)	28,67 (7,14)
<b>Tabagisme actuel</b>				
Fumeur, n (%)	186 (51)	168 (46)	170 (46)	190 (52)
Paquet-année, moyenne (écart-type)	47,9 (25,3)	47,9 (25,7)	48,3 (23,8)	50,2 (24,6)
<b>Fonction respiratoire à l'inclusion, moyenne (écart-type)</b>				
VEMS post-bronchodilatateur, L	1,176 (0,431)	1,199 (0,411)	1,128 (0,398)	1,181 (0,429)
VEMS post-bronchodilatateur prédit %	42,5 (11,9)	42,3 (12,3)	41,4 (12,5)	42,8 (13,0)
Ratio VEMS/CVF	0,469 (0,110)	0,472 (0,115)	0,481 (0,107)	0,492 (0,109)
Débit inspiratoire maximal, L/min	208,37 (83,35)	200,68 (81,21)	191,04 (68,54)	195,91 (79,55)
<b>Historique d'exacerbations de la BPCO sur les 12 dernier mois, n (%)</b>				
Modérée				
0	192 (53)	191 (52)	185 (51)	202 (55)
1	60 (17)	55 (15)	67 (18)	59 (16)
≥2	111 (31)	119 (33)	114 (31)	105 (29)
Sévère				
0	324 (89)	325 (89)	326 (89)	310 (85)
1	34 (9)	35 (10)	37 (10)	47 (13)
≥2	5 (1)	5 (1)	3 (< 1)	9 (2)
<b>Score CAT</b>				
Moyenne (écart-type)	21,6 (6,5)	22,0 (6,6)	22,2 (6,3)	22,3 (6,4)
<b>Grade GOLD*, n (%)</b>				
1 (léger)	0	0	0	0
2 (modéré)	76 (21)	82 (23)	71 (20)	84 (23)
3 (sévère)	236 (65)	226 (62)	219 (60)	221 (60)

	Étude 207608		Étude 207609	
	FF/UMEC/VI (N =363)	BUD/FOR + TIO (N = 365)	FF/UMEC/VI (N =366)	BUD/FOR + TIO (N = 366)
4 (très sévère)	51 (14)	56 (15)	72 (20)	61 (17)
<b>Traitement précédent, n (%)</b>				
CSI + LABA	121 (33)	137 (38)	123 (34)	115 (31)
CSI + LAMA + LABA	113 (31)	96 (26)	118 (32)	116 (32)
LABA + LAMA	55 (15)	42 (12)	59 (16)	67 (18)
LAMA	23 (6)	30 (8)	26 (7)	31 (8)

\*Stade GOLD déterminé selon le VEMS: GOLD 1 = VEMS $\geq$ 80%, GOLD 2 = 50  $\leq$  VEMS < 80%, GOLD 3 = 30  $\leq$  VEMS < 50%, GOLD 4 = VEMS < 30%

### → Critère de jugement principal : variation moyenne pondérée du VEMS sur 0-24h entre les valeurs à l'inclusion et à la semaine 12

Les différences entre les traitements dans la population mPP étaient de 15 mL (IC 95% [- 13 ; 43]) dans l'étude 207608 et de 11 mL (IC 95% [- 20 ; 41]) dans l'étude 207609, ce qui est inférieur à la une marge de non-infériorité de 50 mL.

La non-infériorité de FF/UMEC/VI en une seule prise par jour par rapport à la triple libre BUD/FOR + TIO sur la variation moyenne pondérée du VEMS 0-24 heures entre les valeurs initiales et les valeurs à la semaine 12 a donc été démontrée dans chacune des études.

Dans l'analyse poolée des résultats, la différence entre les traitements était de 14 mL (IC 95% = [- 5 ; 34]) dans la population ITT (Figure 4).

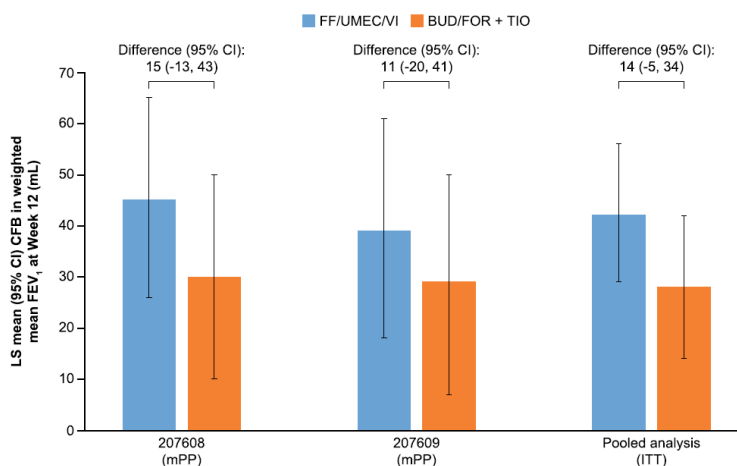


Figure 4 : Études 207608 / 207609 - variation par rapport à l'inclusion des valeurs du VEMS moyen pondéré sur 0-24 h à la semaine 12

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les critères secondaires ne sont pas présentés.

### 6.1.3 Étude 207626

<b>Référence</b>	<b>Single-inhaler fluticasone furoate/umécldinium/vilantérol (FF/UMEC/VI) triple therapy versus tiotropium monotherapy in patients with COPD<sup>5</sup></b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03474081
<b>Objectif principal de l'étude</b>	L'objectif de cette étude était de démontrer l'efficacité et la sécurité de l'association triple fixe TRELEGY ELLIPTA (FF/UMEC/VI) versus la monothérapie par LAMA (tiotropium) chez des patients atteints de BPCO, symptomatiques avec une obstruction bronchique modérée à très sévère.
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase IV, multicentrique, randomisée en double aveugle, double placebo et en groupes parallèles
<b>Date et durée de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Premier patient inclus le 29 mars 2018</li> <li>– Dernière visite de suivi le 17 juillet 2019</li> </ul> <p>L'étude a été menée dans 72 centres dans trois pays (Pologne, Russie et États-Unis) sur 12 semaines, de mars 2018 à juillet 2019. Au total, 82 investigateurs ont participé à cette étude, parmi lesquels 57% de pneumologues, 22% de médecins généralistes et 21% autres (en majorité des internistes).</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients adultes de 40 ans et plus.</li> <li>– Diagnostic établis de BPCO, conformément à la définition de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society.</li> <li>– Antécédents de tabagisme : fumeurs ou anciens fumeurs ayant des antécédents de tabagisme de <math>\geq 10</math> paquets-années lors de l'inclusion (visite 1). Les anciens fumeurs étaient définis comme ceux qui avaient arrêté de fumer au moins 6 mois avant la première visite.</li> <li>– Score CAT <math>\geq 10</math>.</li> <li>– VEMS <math>&lt; 50\%</math> de la normale prédite OU un VEMS post-bronchodilatateur <math>&lt; 80\%</math> de la normale prédite et un historique de <math>\geq 2</math> exacerbations modérées ou d'une exacerbation sévère (hospitalisation) au cours des 12 derniers mois.</li> </ul> <p>Les participants devaient également présenter un rapport VEMS/capacité vitale forcée (CVF) post-albutérol/salbutamol <math>&lt; 0,70</math> lors de l'inclusion.</p> <p>Traitement de fond quotidien par tiotropium seul (via les dispositifs HandiHaler ou Respimat) pendant au moins 3 mois avant l'inclusion. Les participants prenant du tiotropium occasionnellement et non en traitement de fond quotidien n'étaient pas éligibles.</p>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Participants ayant un diagnostic actuel d'asthme ;</li> <li>– Pneumonie et/ou exacerbation modérée ou grave de la BPCO non résolue au moins 14 jours avant l'inclusion et au moins 30 jours après la dernière dose de corticostéroïdes oraux/systémiques ;</li> <li>– BPCO causée par un déficit en <math>\alpha 1</math>-antitrypsine ;</li> <li>– Autres troubles respiratoires : tuberculose, cancer des poumons, bronchectasie, sarcoïdose, fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire, maladie pulmonaire interstitielle ou d'autres maladies cliniquement actives.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Le schéma de l'étude illustre le déroulement temporel. Il commence à la visite V0 (Randomisation) et se termine à la visite V6 (Follow up). Les patients sont divisés en deux groupes : un groupe recevant du Tiotropium pendant 4 semaines, puis soit FF/UMEC/VI (390 sujets) ou du Tiotropium (390 sujets) pendant 12 semaines. Une semaine de suivi de sécurité (Safety follow up) suit la fin du traitement principal.</p>

<sup>5</sup> Bansal S. et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umécldinium/vilantérol (FF/UMEC/VI) triple therapy versus tiotropium monotherapy in patients with COPD. Prim Care Resp Med.2021.31:29.



	<p>Les patients inclus ont reçu des instructions sur l'utilisation correcte des dispositifs ELLIPTA et HandiHaler lors de la visite d'inclusion (visite 1) avant de débuter une période de run-in de 4 semaines au cours de laquelle ils ont reçu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une fois par jour 18 µg de tiotropium (TIO) via HandiHaler ,</li> <li>– et un placebo une fois par jour via ELLIPTA.</li> </ul> <p>Les patients éligibles ont été ensuite randomisés selon un ratio 1:1 lors de la 2e visite.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– FF/UMEC/VI 100/62,5/25µg via le dispositif d'inhalation ELLIPTA une fois par jour le matin + un placebo via le dispositif d'inhalation HandiHaler, une fois par jour le matin ;</li> <li>– Tiotropium (TIO) 18µg via le dispositif d'inhalation HandiHaler une fois par jour le matin + un placebo via le dispositif d'inhalation ELLIPTA, une fois par jour le matin.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation du VEMS résiduel entre l'inclusion et J85.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variation du VEMS résiduel entre l'inclusion et J28 et J84 ;</li> <li>– Variation du score total SGRQ entre l'inclusion, J28 et J84 ;</li> <li>– Proportion de patients répondeurs au score total SGRQ à J28 et J84 (définie par une diminution de ≥4 unités du score total SGRQ par rapport à la valeur initiale) ;</li> <li>– Variation du score CAT entre les valeurs à l'inclusion et les valeurs à J28 et J84 ;</li> <li>– Proportion de patients répondeurs au score CAT à J28 et J84 (défini comme une diminution ≥2 unités du score CAT par rapport aux valeurs initiales) ;</li> <li>– Taux d'exacerbations modérées et/ou sévères ;</li> <li>– Tolérance.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon était fondé sur le critère de jugement principal, en supposant une puissance de 90%, un niveau de signification bilatéral de 1%, une estimation de la l'écart-type résiduel de 240 mL (basé sur des analyses en utilisant un modèle aléatoire mixte à mesures répétées (MMRM) de l'étude de phase III, étude IMPACT CTT116855) et une différence de traitement de 70 mL. Selon ces hypothèses, au total, 702 patients (351 par groupe de traitement) étaient nécessaires.</p> <p>Il a été estimé qu'environ 10% des patients se retireraient au cours de la période de traitement et qu'environ 8% des patients abandonneraient au cours de la période de run-in de 4 semaines (y compris ceux ne répondant pas aux critères de randomisation). Par conséquent, environ 848 patients devaient être recrutés pour le run-in de 4 semaines afin d'obtenir 780 participants randomisés.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>L'analyse de l'efficacité est basée sur la population ITT, constituée de tous les participants randomisés, à l'exclusion de ceux qui ont été randomisés par erreur.</p> <p>Des analyses de sous-groupes en fonction du pourcentage de VEMS prédit à l'inclusion (VEMS &lt; 50% ou ≥50%) ont été effectuées post hoc.</p> <p>Les critères de jugement principal et secondaires de la fonction pulmonaire ont été analysés en utilisant un modèle MMRM, avec comme covariables le VEMS à l'inclusion et aux différentes visites, et la région géographique.</p>

## Résultats :

### → Effectifs

La population ITT comprenait 800 patients randomisés dans les deux groupes de traitement : FF/UMEC/VI, n = 400 et TIO, n = 400. La quasi-totalité des patients (96%) avait effectué toutes les visites de l'étude définies par le protocole (Figure 5).



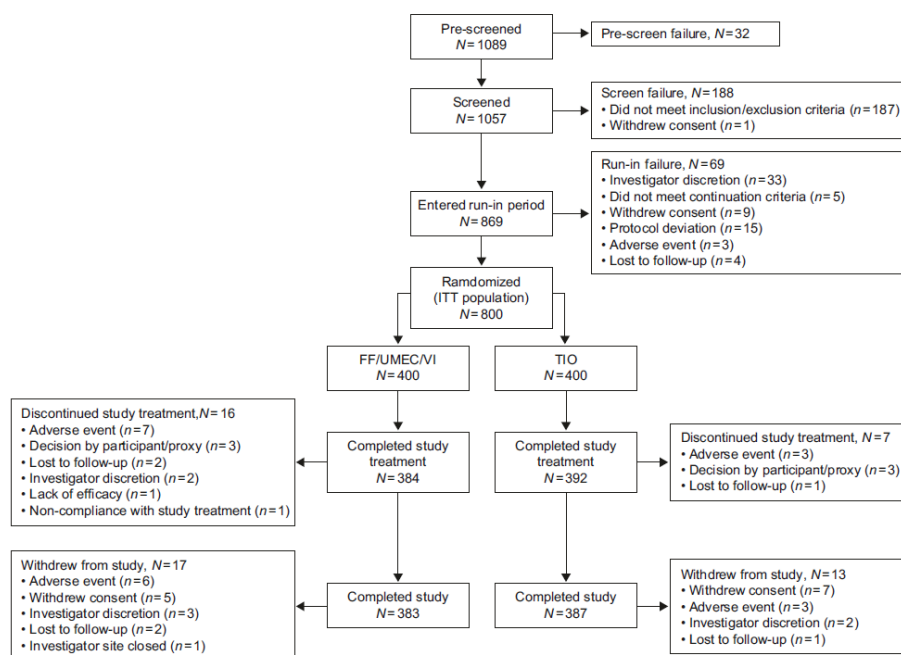


Figure 5 : Étude 207626 - Schéma de répartition des patients

### ➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement à l'inclusion dans l'étude.

L'âge moyen des patients inclus était de 66,2 ans, avec une proportion de 68% d'hommes. Environ 53% des patients avaient eu au moins deux exacerbations modérées dans les 12 derniers mois précédant l'inclusion (Tableau 3).

Tableau 3 : Étude 207626 - caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	FF/UMEC/VI (N =400)	TIO (N =400)	Total (N =800)
<b>Age, ans</b>			
Moyenne (écart-type)	66,2 (8,08)	66,1 (7,78)	66,2 (7,93)
<b>Sexe</b>			
Homme, n (%)	274 (69)	269 (67)	543 (68)
<b>IMC, kg-m<sup>2</sup></b>			
Moyenne (écart-type)	27,5 (6,1)	27,2 (5,3)	27,4 (5,7)
<b>Tabagisme actuel</b>			
Oui, n (%)	189 (47)	192 (48)	381 (48)
<b>Fonction respiratoire à l'inclusion, moyenne (écart-type)</b>			
VEMS post-bronchodilatateur, mL	1434 (493)	1443 (504)	1439 (498)
VEMS post-bronchodilatateur prédit %	49,8 (14,0)	50,2 (14,2)	50,0 (14,1)
Ratio VEMS/CVF	0,493 (0,109)	0,502 (0,106)	0,498 (0,107)

### Historique d'exacerbations de la BPCO sur les 12 dernier mois, n (%)

Modérée			
0	145 (36)	151 (38)	296 (37)
1	44 (11)	40 (10)	84 (11)
≥2	211 (53)	209 (52)	420 (53)
Sévère			
0	318 (80)	312 (78)	630 (79)
1	72 (18)	77 (19)	149 (19)
≥2	10 (3)	47 (3)	88 (3)

#### Score CAT

Moyenne (écart-type)	20,7 (5,32)	20,5 (5,16)	20,6 (5,24)
----------------------	-------------	-------------	-------------

#### Grade GOLD\*, n (%)

1 (léger)	1 (<1)	0	1 (<1)
2 (modéré)	184 (46)	195 (49)	379 (48)
3 (sévère)	180 (45)	173 (43)	353 (44)
4 (très sévère)	32 (8)	30 (8)	62 (8)

\*Stade GOLD déterminé selon le VEMS: GOLD 1 = VEMS≥80%, GOLD 2 = 50 ≤ VEMS< 80%, GOLD 3 = 30 ≤ VEMS< 50%, GOLD 4 = VEMS< 30%

### ➔ Critère de jugement principal : variation du VEMS résiduel à J85 par rapport à l'inclusion

Dans la population ITT, la variation moyenne du volume résiduel entre les valeurs initiales et le jour 85 était plus importante dans groupe de traitement FF/UMEC/VI par rapport au groupe tiotropium en monothérapie (TIO), avec une différence statistiquement significative de 95 mL, inférieur au seuil de pertinence clinique de 100 mL (Figure 6).

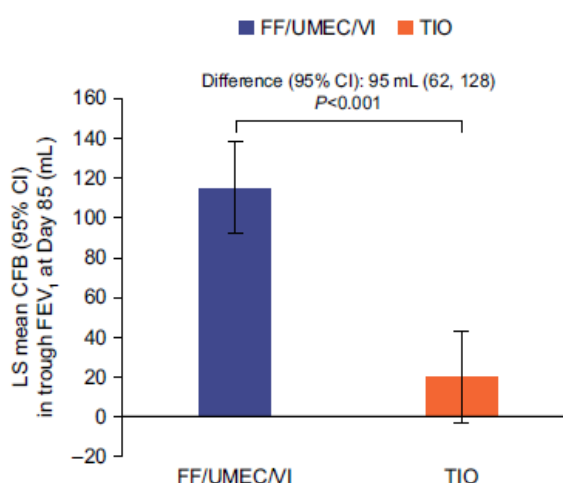


Figure 6 : Étude 207626 – Variation du VEMS résiduel entre J 85 et l'inclusion

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les critères secondaires ne sont pas présentés.

## 6.2 Qualité de vie

Dans les nouvelles données fournies, la qualité de vie (score SGRQ) des patients a été analysée dans l'étude INTREPID et les études jumelles dans des analyses exploratoires. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

## 6.3 Tolérance

### 6.3.1 Données issues des études cliniques

Dans chacune des nouvelles études fournies, aucun nouveau signal de tolérance associé à l'utilisation d'un CSI, d'un LAMA ou d'un LABA en association n'a été observé.

Les résultats de ces trois études de phase IV sont cohérents avec les données précédemment évaluées par la Commission de la Transparence et confirment que le profil de tolérance de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) dans le traitement de la BPCO.

### 6.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Dans le cadre du PGR (V2.1 du 9 octobre 2018), les risques « Sécurité pendant la grossesse et l'allaitement » et « Sécurité en cas d'insuffisance hépatique grave » ont été supprimés de la catégorie « informations manquantes » à la demande de l'EMA, pour une mise en cohérence avec le profil de tolérance d'autres associations fixes triples.

Dans sa nouvelle version, le PGR précise les risques identifiés et les risques importants suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	– Pneumonie
<b>Risques importants potentiels</b>	– Événements cardiovasculaires graves – Diminution de la densité minérale osseuse et fractures associées
<b>Informations manquantes</b>	– Aucun

### 6.3.3 Données issues des PSUR

Depuis la précédente évaluation par la Commission, quatre PBRR/PSUR sont disponibles et couvrent au total la période du 18 mars 2018 au 17 mars 2021. Ils concernent l'ensemble des spécialités dont le principe actif est une triple thérapie composée de furoate de fluticasone / bromure d'uméclidinium / vilantérol (soit TRELEGY ELLIPTA et ELEBRATO ELLIPTA).

D'après les données IQVIA, l'exposition cumulée issue de l'expérience post-commercialisation dans tous les pays (France, Royaume-Uni, Espagne, Allemagne, Italie, US, Japon, Argentine, Brésil, Mexique), du 1er janvier au 31 décembre 2020 (PSUR/PBRR du 18/03/20 au 17/03/21) est estimée à 752 474 patient-années. L'exposition cumulée du 1er octobre 2017<sup>6</sup> au 31 décembre 2020 est de 1 275 005 patient-années.

L'exposition cumulée dans le cadre des études interventionnelles est de 11 619 patient-années dont 9 782 dans la BPCO.

Depuis son autorisation de mise sur le marché initiale octroyée le 15/11/2017, 20 906 effets indésirables ont été notifiés dont 4 550 étaient graves.

<sup>6</sup> Autorisation de mise sur le marché de la FDA en date du 18 septembre 2017.

Cumulativement, depuis le 15/11/2017 et jusqu'au 31/12/2020, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5,0%) appartiennent aux systèmes classes organes suivants :

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (27,7%)
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (17,2%)
- Infections et infestations (8,0%)
- Affections gastro-intestinales (7,8%)
- Affections du système nerveux (6,5%)

#### **6.3.4 Données issues du RCP**

Depuis la dernière évaluation par la Commission, les principales modifications du RCP ont été :

- l'ajout des réactions d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie, angio-œdème, urticaire et éruption cutanée ;
- l'ajout de l'augmentation de la pression intraoculaire (fréquence rare),
- de dysgueusie et troubles oculaires tels que glaucome et douleur oculaire (peu fréquents) ;
- ainsi que la modification de la fréquence de survenue de la vision floue, passant de fréquence indéterminée à peu fréquente.

### **6.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT**

Dans ses avis du 04 avril 2018 et du 10 avril 2019, la Commission souhaitait que « des données visant à décrire l'usage de TRELEGY ELLIPTA soient collectées, compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. »

L'objectif formulé était de décrire l'usage et en particulier « les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRELEGY ELLIPTA, et notamment l'histoire de la maladie, les caractéristiques de la BPCO et les antécédents de traitement ».

Le laboratoire a fourni :

- les résultats de l'étude REFRAIN, réalisée à partir du SNDS, visant à décrire les caractéristiques des patients instaurant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol), l'historique des traitements de la BPCO et les conditions d'utilisation de l'association triple fixe ;
- les données d'une requête ad hoc issue de la cohorte observationnelle COLIBRI permettant de décrire le profil des patients débutant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) chez les pneumologues, et en particulier les caractéristiques cliniques telles que la gravité de la BPCO (modérée ou sévère) et la symptomatologie.

Ces deux études concernent sur les deux spécialités TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) et ELEBRATO ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol).

#### **6.4.1 Étude REFRAIN**

L'étude REFRAIN est fondée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS), chez les patients recevant TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) depuis sa commercialisation initiale en France le 1<sup>er</sup> juillet 2018 et jusqu'en décembre 2020.

<b>Référence</b>	<b>Étude REFRAIN (pRoper use oF tRelegy elliptA IN the treatment of COPD)</b>
<b>Type d'étude</b>	Étude rétrospective sur base de données médico-administratives décrivant les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol).
<b>Objectif principal</b>	L'objectif principal était de décrire les caractéristiques des patients commençant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) en termes d'âge, de sexe, de caractéristiques de la BPCO et de comorbidités.
<b>Objectifs secondaires</b>	<p>Les objectifs secondaires de l'étude étaient de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Décrire l'historique des traitements de la BPCO (bronchodilatateurs, corticoïdes, antibiotiques, oxygène...) et notamment les traitements dont le patient a bénéficié avant la première prescription de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) et l'historique des exacerbations (classées en sévères ou modérées).</li> <li>– Décrire le contexte de prescription de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) (prescripteur) et le parcours du patient avant la prescription de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) (du premier contact avec le médecin généraliste, aux visites de spécialistes, à la prescription de traitements, aux hospitalisations, à la rééducation, etc...)</li> <li>– Décrire l'utilisation de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) en lien avec son AMM et les conditions de remboursement telles qu'énoncées par la Commission de la Transparence.</li> </ul> <p>D'autres objectifs exploratoires étaient de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Décrire les caractéristiques des patients en lien avec l'indication de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) et les conditions de remboursement telles que définies par la Commission de la Transparence</li> <li>– Analyser la temporalité des séquences de traitement de la BPCO</li> </ul>
<b>Source de données</b>	Cette étude est menée à partir des données du SNDS qui comprend les données exhaustives de remboursement de l'Assurance Maladie (base de données du SNIIRAM) et des séjours hospitaliers (PMSI).
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Période d'inclusion : du 1er juillet 2018 au 30 septembre 2019. À noter, les données pour l'année 2020 ayant été mises à disposition tardivement en 2021, il avait été décidé de procéder à une extraction sur une période plus réduite ; la présente analyse porte ainsi sur la période d'inclusion concernant les données de prescription de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) du 1er juillet 2018 au 30 septembre 2019.</p> <p>Période d'historique : depuis le 1er janvier 2009</p> <p>Période de suivi : du 1er juillet 2018 au 31 décembre 2019</p> <p>Période de suivi prospectif : 3 mois après l'instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) afin d'identifier les patients qui ont reçu une seule délivrance et les patients qui ont reçu au moins deux délivrances sur la période.</p> <p>Période d'extraction des données : 1er janvier 2009 - 31 décembre 2019</p> <p>Le schéma de l'étude REFRAIN est présenté ci-dessous.</p> <p>Le diagramme illustre la chronologie de l'étude. Une ligne temporelle horizontale est marquée avec les dates 01/01/2009, 01/07/2018, 31/09/2020 et 31/12/2020. Une double flèche bleue au-dessus de la ligne indique la 'Follow-back period for assessment of medical history' (période de suivi rétrospectif) allant de 01/01/2009 à 01/07/2018. Une autre double flèche bleue au-dessus indique la 'Follow-up period' (période de suivi) allant de 01/07/2018 à 31/12/2020. Un rectangle orange au-dessus de la ligne, centré sur 01/07/2018, est étiqueté 'Index date = Initiation of TRELEGY ELLIPTA®'. Une double flèche bleue au-dessous de la ligne, entre 01/07/2018 et 31/09/2020, est étiquetée 'Inclusion period'. Une autre double flèche bleue au-dessous, entre 01/07/2018 et 31/12/2019, est étiquetée 'Follow-up period'. Une dernière double flèche bleue au-dessous, allant de 01/01/2009 à 31/12/2019, est étiquetée 'Data extraction period'.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	L'analyse des données a été effectuée sur une durée de suivi rétrospective de 3 ans précédant l'instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) et une période de suivi prospective de 3 mois après l'instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol). Un historique de 10 ans est disponible mais n'a pas été jugé pertinent pour la construction des séquences de traitements. Pour cette extraction, considérée comme

l'extraction finale, la période d'inclusion s'étend du 01/07/2018 jusqu'au 30/09/2019, la période de suivi du 01/07/2018 jusqu'au 31/12/2019.

Dans le contexte de la BPCO, les analyses ont été réalisées uniquement pour les patients de 40 ans et plus à l'inclusion, sachant que seuls 1,7% des patients avaient moins de 40 ans. Des analyses ont été menées selon le type de prescripteur, médecin généraliste, pneumologue ou praticien hospitalier, autres et informations manquantes. La catégorie « informations manquantes » correspond à l'absence d'information sur le type de prescripteur.

Les séquences de traitement ont été définies selon les règles suivantes :

- Les données d'instauration et d'arrêt de traitement étaient disponibles ;
- Si une nouvelle molécule a été instaurée et que le traitement précédent n'a pas été arrêté, cela correspond au passage à une association (bithérapie (CSI+LABA, LABA+LAMA) ou triple thérapie, selon le nombre de molécules déjà reçues ;
- Si l'instauration d'un nouveau traitement avait lieu plus de 30 jours après l'instauration du traitement précédent, l'instauration de la molécule supplémentaire correspondait à la date d'instauration de l'association ;
- Si l'instauration d'un nouveau traitement avait lieu dans les 30 jours suivant l'instauration du traitement précédent, la date d'instauration de la 1<sup>ère</sup> molécule était considérée comme la date d'instauration de l'association ;
- Dans tous les cas, si une molécule était arrêtée, cela correspondait à une modification de traitement et la date d'arrêt de la molécule correspondait à la date de fin du traitement.

La conformité au périmètre de l'indication de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) et conditions de remboursement a été décrite au travers d'un indicateur. Cet indicateur a été construit pour évaluer le taux de conformité des patients avec une instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) en fonction du traitement reçu en amont. Les patients devaient au préalable, avant instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol), avoir reçu au moins :

- une délivrance d'une bithérapie et avoir présenté au moins une exacerbation modérée ou sévère
- ou une délivrance d'une association triple (fixe ou libre) .

## Résultats

### → Effectifs

Un total de 35 502 patients a été inclus dans la cohorte REFRAIN entre le 1er juillet 2018 et le 30 septembre 2019 dont 596 patients âgés de 0 à 39 ans (soit 1,7% de la population).

L'analyse a été réalisée uniquement sur les patients âgés de 40 ans et plus avec une instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) (population d'analyse) soit 34 906 patients. Parmi ces patients, 20,2% (7 060/34 906) ont eu une seule prescription de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) pendant les 3 mois de suivi prospectif et 79,8% (27 846/34 906) ont eu au moins deux prescriptions.

### → Principales caractéristiques des patients de la population d'analyse à l'inclusion

L'âge moyen des patients inclus dans la cohorte REFRAIN et ayant débuté un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) entre le 1er juillet 2018 et le 30 septembre 2019 était de 68,7 ans. La majorité des patients étaient des hommes (61%).

Le surpoids, les comorbidités cardio-vasculaires, le diabète, l'anxiété/dépression, l'asthme, l'ostéoporose et l'anémie étaient retrouvés chez les patients instaurant TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) de manière quasi identique quel que soit le prescripteur (

Tableau 4).

Tableau 4 : Étude REFRAIN - comorbidités à l'inclusion

Variable	Total n=34 906 (100%)	Médecins généralistes n=7 746 (22,2%)	Pneumologues ou praticiens hospitaliers n=25 622 (73,4%)	Autres n=498 (1,4%)	Absence d'informations n=1 040 (3,0%)
Arythmies	7 649 (21,9)	1 550 (20,0)	5 675 (22,1)	112 (22,5)	312 (30,0)
Maladie ischémique	8 024 (23,0)	1 653 (21,3)	5 973 (23,3)	121 (24,3)	277 (26,6)
Insuffisance cardiaque	5 757 (16,5)	1 154 (14,9)	4 266 (16,6)	85 (17,1)	252 (24,2)
Pneumopathie	7 679 (22,0)	1 364 (17,6)	5 925 (23,1)	103 (20,7)	287 (27,6)
Anxiété-dépression	6 875 (19,7)	1 367 (17,6)	5 213 (20,3)	106 (21,3)	189 (18,2)
Ostéoporose	4 602 (13,2)	1 024 (13,2)	3 388 (13,2)	73 (14,7)	117 (11,2)
Anémie	9 234 (26,4)	2 091 (27,0)	6 754 (26,4)	122 (24,5)	267 (25,7)
Apnées du sommeil	10 935 (31,3)	1 954 (25,2)	8 507 (33,2)	155 (31,1)	319 (30,7)
Diabète	6 301 (18,0)	1 481 (19,1)	4 537 (17,7)	86 (17,3)	197 (18,9)
Surpoids	7 182 (20,6)	1 535 (19,8)	5 292 (20,6)	99 (19,9)	256 (24,6)
Asthme	6 419 (18,4)	1 377 (17,8)	4 766 (18,6)	105(21,1)	171 (16,4)

Le nombre de patients ayant eu au moins une exacerbation sévère variait de 19,9% à 25% selon les indicateurs utilisés. Pour les patients dont la prescription de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) a été réalisée par un médecin généraliste, cette proportion de patients avec une exacerbation sévère variait entre 11,5% et 15,6%, et lorsque la prescription a été réalisée par un pneumologue ce pourcentage variait entre 21,9% et 27,4%.

Les patients pris en charge par les pneumologues semblent présenter plus fréquemment des exacerbations sévères que ceux pris en charge par les médecins généralistes.

### → Parcours de soins des patients

La quasi-totalité des patients (plus de 98%) ont été examinés en consultation par un médecin généraliste (MG) avant la prescription de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol). Quel que soit le prescripteur de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol), une consultation hospitalière a été observée chez près de 80% des patients (77% pour les prescriptions initiales chez le MG, 82% chez le pneumologue).

### → Traitements prescrits avant l'instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol)

L'analyse des traitements inhalés prescrits au cours des trois années précédant l'instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) (Tableau 5) indique que :

- Près de 92% des patients avaient déjà reçu au moins un traitement par bithérapie ou triple thérapie ;
- 71,6 % avaient reçu au moins une bithérapie ;
- 65,6% avaient reçu une triple thérapie essentiellement fixe ou libre.



**Tableau 5 : Étude REFRAIN - description des traitements au cours des 3 années précédant l'instauration de TRELEGY ELLIPTA**

Variable, n (%)	Total n=34 906 (100%)	MG n=7 746 (22,2%)	Pneumologues ou praticiens hospita- liers n=25 622 (73,4%)	Autres n=498 (1,4%)	Absence d'in- formations n=1 040 (3,0%)
Bithérapie ou triple thérapie	32 097 (91,9)	6 924 (89,4)	23 792 (92,9)	439(88,2)	942 (90,6)
Bithérapie*	24 980 (71,6)	5 627 (72,6)	18 292 (71,4)	328(65,9)	733 (66,5)
CSI/LABA	17 067 (48,9)	4 162 (53,7)	12 165 (47,5)	237 (47,6)	503 (48,4)
LABA/LAMA	12 586 (36,1)	2 583 (33,3)	9 474 (37,0)	151 (30,3)	378 (36,4)
Triple thérapie (fixe ou libre)**	22 904 (65,6)	4 548 (58,7)	17 365 (67,8)	305 (61,2)	686 (66,0)
Triple thérapie fixe	692 (2,0)	139 (1,8)	517 (2,0)	13 (2,6)	23 (2,2)
Triple thérapie libre	22 714 (65,1)	4 513 (58,3)	17 220 (67,2)	301 (60,4)	680 (65,4)

\*Les patients ont reçu au moins une bithérapie et certains d'entre eux ont pu recevoir à la fois un CSI/LABA et un LABA/LAMA avant l'instauration de TRELEGY ELLIPTA.

\*\* Les patients ont reçu au moins une bithérapie et certains d'entre eux ont pu recevoir à la fois un CSI/LABA et un LABA/LAMA avant l'instauration de TRELEGY ELLIPTA.

Ces données concernent les prescriptions réalisées au cours des 3 années avant l'instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol), mais pas juste avant l'instauration de cette spécialité.

### → Séquences de traitement

Lorsque l'instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) a été effectuée par un **médecin généraliste**, les **prescriptions antérieures** des patients étaient :

- une **triple thérapie libre prescrite chez 36% des patients**,
- une bithérapie prescrite chez 43% des patients (respectivement CSI/LABA 26% et LABA/LAMA 17%),
- un bronchodilatateur de longue durée d'action (LABA ou LAMA) prescrit en monothérapie chez 6% des patients.

Par ailleurs, préalablement à la prescription de triples thérapies libres :

- une prescription de bithérapie CSI/LABA ou CSI/LAMA est retrouvée chez 11% des patients,
- une prescription de bithérapie LABA/LAMA est retrouvée chez 7% des patients.

Lorsque l'instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) a été effectuée par le **pneumologue ou le praticien hospitalier** les prescriptions antérieures des patients étaient :

- une **triple thérapie libre prescrite chez 43% des patients**,
- une bithérapie prescrite chez 39% des patients (respectivement CSI/LABA 20% et LABA/LAMA 19%),
- un bronchodilatateur de longue durée d'action était prescrit chez 7% des patients.

De même, préalablement à la prescription de triples thérapies libres :

- une prescription de bithérapie CSI/LABA ou CSI/LAMA est retrouvée chez 12% des patients,
- une prescription de bithérapie LABA/LAMA est retrouvée chez 9% des patients.

**Ces séquences de traitement sont observées chez les MG et les pneumologues/ praticien hospitalier dans des proportions similaires hormis la prescription de triple thérapie libre un peu moins fréquente chez le MG (36%) que chez le pneumologue (43%).**

### → Type de prescripteurs

La prescription initiale de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) chez les patients de 40 ans et plus a été réalisée par un **pneumologue ou un praticien hospitalier pour 73,4%** des patients (n = 25 622), **par un médecin généraliste (MG) pour 22,2%** (n = 7 746) d'entre eux et par un autre professionnel de santé pour 4,4% des patients.

### → Traitements antérieurs et exacerbation

Parmi les patients d'au moins 40 ans inclus dans l'analyse, **83,6% des patients avaient reçu précédemment :**

- **soit un traitement par bithérapie et avaient présenté au moins une exacerbation modérée ou sévère,**

**soit reçu un traitement par triple thérapie (fixe ou libre) (**

- Figure ).

Pour les 16,4% des patients qualifiés de non conformes aux conditions de remboursement, près de 2% (635/34 906) n'ont reçu aucun traitement contre la BPCO, 6% (2 174/34 906) ont eu une monothérapie et 8% (2 889/34 906) une bithérapie sans exacerbation.

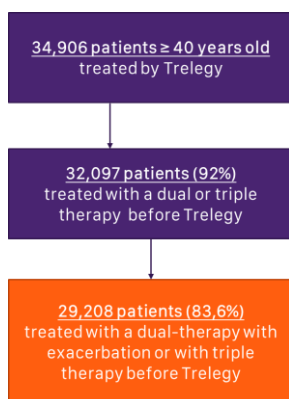


Figure 7 : Répartition des patients de l'étude REFRAIN selon les traitements antérieurs et les exacerbations

## 6.4.2 Étude COLIBRI-TRELEGY

COLIBRI est une interface digitale de consultation visant à guider le pneumologue dans la prise en charge des patients BPCO. Les informations saisies via cette interface de consultation constituent une base de données longitudinales qui s'apparente à une cohorte. La cohorte COLIBRI a été constituée en 2012 et inclut à ce jour, plus de 5 000 patients atteints de BPCO et 3 500 patients avec des pathologies pulmonaires interstitielles. En 2018, la base de données COLIBRI-BPCO comprenait 145 médecins pneumologues travaillant dans des hôpitaux (78%) ou praticiens privés (22%) sur le territoire métropolitain français.

Tous les patients consultant un médecin pneumologue participant à la cohorte et ayant un diagnostic de BPCO confirmé par spirométrie pouvaient être inclus dans la base de données à condition de donner leur consentement oral après information par leur médecin.

Une requête ad hoc a été menée par le laboratoire afin de disposer d'une description à date (entre le 1er janvier 2018 et le 3 septembre 2021) du profil des patients de la cohorte COLIBRI-BPCO pour lesquels un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) a été instauré.

Les patients inclus dans la requête devaient présenter un diagnostic de BPCO, consulter un pneumologue participant à la cohorte COLIBRI, et avoir instauré un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) ou une triple thérapie libre ou fixe (LAMA + LABA + CSI).

Des analyses ont été conduites chez des patients :

- dont le traitement antérieur pouvait être une autre triple thérapie (libre ou fixe)
- dont le traitement antérieur n'était pas une triple thérapie et pouvait être une bithérapie CSI/LABA ou LABA/LAMA.

## Résultats

### → Effectifs

Un total de 100 patients a débuté un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et le 3 septembre 2021. Parmi ces patients, 55 n'avaient pas reçu précédemment de triple thérapie (libre ou fixe) et 45 avaient déjà reçu antérieurement une triple thérapie (libre ou fixe).

Par ailleurs, 114 patients ont instauré une autre triple thérapie (libre ou fixe autre que TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol)) sur la même période.

### → Profils des patients instaurant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol)

L'âge moyen était de 68,2 ans et 64% étaient des hommes. Le tabagisme était retrouvé chez presque tous les patients (96%), et 36,6% des patients fumaient encore au moment de la collecte des données.

Environ  $\frac{3}{4}$  des patients (77,8%) avaient au moins une comorbidité cardiovasculaire ou métabolique et les comorbidités pulmonaires étaient présentes chez 45,5% des patients. Une anxiété ou une dépression était retrouvée chez 45,5% des patients.

### → Caractéristiques de la BPCO à l'inclusion

Concernant la répartition selon les stades GOLD de sévérité de diminution du VEMS, parmi les patients instaurant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol), environ 43% avaient une BPCO modérée (GOLD II) et 36% une BPCO sévère (GOLD III). Au total, près de **51,7% des patients sévère ou très sévère (GOLD III ou IV). Ceci représente un mésusage hors du cadre de remboursement des BPCO sévères de l'ordre de 48%.**

Le groupe de la classification GOLD ABCD (symptômes et exacerbations) permet de mesurer l'intensité des symptômes de la BPCO, et notamment de la dyspnée. Ceci nécessite de disposer des données relatives à l'échelle mMRC de la dyspnée, au test CAT et au nombre d'exacerbations annuelles des patients. Parmi les 100 patients du groupe, 71 disposaient de l'ensemble des données. Pour la classification ABCD, **les groupes les plus représentés étaient GOLD B (symptômes significatifs sans exacerbation) avec 43,7% des patients (n=38), et GOLD D avec 36,6% des patients (n=26).**

## → Description des traitements délivrés avant l'instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol)

Dans la population totale (n=100) instaurant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol), 45% des patients avaient reçu une triple thérapie avant cette instauration, 23% une bithérapie LABA/LAMA, 18% une bithérapie par CSI/LABA et 9% n'avaient reçu aucun traitement bronchodilatateur.

Chez les patients instaurant un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) et qui n'avaient pas précédemment reçu de triple thérapie (libre ou fixe), 41,8% (23/55) ont reçu une bithérapie LABA+LAMA, 32,7% (18/55) ont reçu une bithérapie LABA+CSI et 16,4% (9/55) n'ont reçu aucun bronchodilatateur.

Quelques patients ont reçu TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) après une monothérapie ou même en l'absence de traitements antérieurs (comme observé également dans REFRAIN).

## 6.5 Données d'utilisation

### 6.5.1 Étude Pelaia<sup>7</sup>

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude observationnelle, monocentrique **italienne**, qui a inclus **44 adultes** ayant une BPCO avec un essoufflement persistant et/ou une limitation dans leurs activités physiques compliquée d'exacerbations de la BPCO malgré un traitement par une bithérapie LAMA/LABA ou CSI/LABA. Ces patients ont débuté un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol).

Les résultats ne sont pas présentés au regard du faible effectif de patients italiens suivis dans le même hôpital qui ont tous reçus le même traitement.

### 6.5.2 Étude Bogart<sup>8</sup>

Cette étude de cohorte, **rétrospective**, a concerné des patients américains atteints de BPCO et ayant instauré une triple thérapie fixe (fluticasone/uméclidinium/vilantérol, ou FF/UMEV/VI) ou libre entre le 18/09/2017 et le 31/12/2018, cette instauration correspond à la date index. Cette analyse a été réalisée à partir d'une base nationale de données de remboursement aux **Etats-Unis** (IQVIA Adjudicated Health Plan Claims).

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'observance et la persistance au traitement de la triple thérapie fixe (FF/UMEV/VI) par rapport à une triple thérapie libre.

Les patients étaient inclus dans l'étude s'ils avaient au moins 40 ans à la date Index, s'ils étaient couverts par une assurance maladie de façon continue pendant au moins 12 mois avant la date index et au moins 6 mois de couverture après la date index. Par ailleurs, les patients devaient avoir eu au moins deux diagnostics de BPCO établis en consultation ambulatoire ou au moins un diagnostic de BPCO établi lors d'une hospitalisation ou d'un passage aux urgences.

Les patients avec un diagnostic d'asthme à l'inclusion n'étaient pas exclus mais étaient pris en compte dans la méthode d'ajustement.

<sup>7</sup> Pelaia C. et al. Real-Life Clinical and Functional Effects of Fluticasone Furoate/Uméclidinium/Vilantérol-Combined Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*.2021;100:127-134

<sup>8</sup> Mannino D et al., Adherence and persistence to once-daily sigle-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy among patients with chronic obstructive pulmonary disease in the USA : a rela-world study. *Respir Med*.2022.197:106807

L'observance au traitement a été évaluée par la proportion de jours couverts (PDC) et par la proportion de patients observants (définis comme des patients ayant un PDC  $\geq 0,8$ ). La PDC a été définie comme le nombre total de jours de traitement à partir de la date index, divisé par un intervalle de temps fixe. Les proportions de patients observants ont été comparées à l'aide de rapports de risque issus d'une régression log-binomiale.

La non-persistance a été définie comme un écart de plus de 30 jours entre la fin d'une délivrance du traitement et la suivante, ou la fin de la dernière délivrance et la fin de la période de suivi.

## Résultats

Au total, 2 782 patients instaurant la triple thérapie fixe FF/UMEC/VI et 7 160 instaurant une association triple libre (MITT) ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient similaires entre les deux cohortes (différences standardisées  $<10\%$ ).

Après 6 mois de suivi, les patients instaurant la triple thérapie fixe FF/UMEC/VI seraient plus observants que les patients instaurant une triple thérapie libre : la proportion de jours couverts (PDC) était plus élevée dans le groupe FF/UMEC/VI comparé au groupe triple thérapie libre (moyenne 0,66 (écart-type: 0,74) versus 0,48 (écart-type: 0,44) ;  $p < 0,001$ ).

Le pourcentage de patients avec une proportion de jours couverts (PDC)  $\geq 0,8$  était plus élevé dans le groupe FF/UMEC/VI comparé au groupe triples thérapies libres (46,5% versus 22,3% RR = 2,08, IC95% [1,85 ; 2,30] ;  $p < 0,001$ ).

Dans le sous-groupe de patients ayant bénéficié d'un suivi de 12 mois (1 337 patients sous FF/UMEC/VI et 3 442 patients sous MITT), ceux sous triple thérapie fixe FF/UMEC/VI avaient une proportion moyenne de jours couverts (PDC) de 0,60 (ET: 0,34) et de 0,40 (ET: 0,32) pour les patients sous triple thérapie libre.

Les patients instaurant la triple thérapie fixe FF/UMEC/VI avaient une durée médiane de persistance plus longue (325 jours versus 90 jours).

Les résultats de cette étude menée sur une base nationale de données de remboursement **aux Etats-Unis** semblent montrer en conditions réelles d'utilisation que les patients atteints de BPCO instaurant une triple thérapie fixe inhalée FF/UMEC/VI ont une observance et une persistance au traitement plus élevées que celles des patients ayant instauré une triple thérapie libre.

### 6.5.3 Étude Rothnie<sup>9</sup>

Il s'agit d'une étude de cohorte **rétrospective** incluant des patients avec un diagnostic de BPCO, âgés d'au moins 35 ans, instaurant une triple thérapie fixe (FF/UMEC/VI ou béclométazone / formotérol / glycopyrronium [BEC/FOR/GLY]) ou une triple thérapie libre (CSI/LAMA/LABA, MITT, avec deux ou trois dispositifs différents) entre novembre 2017 et novembre 2018 au **Royaume-Uni**.

Les données ont été extraites de la base de données UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD) Aurum qui contient des dossiers médicaux de patients ayant recours à des soins ambulatoires. Cette base contient les soins réalisés par des professionnels de santé exerçant en médecine générale.

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients instaurant un traitement par une triple thérapie fixe ou libre pour le traitement de la BPCO en soins ambulatoires au Royaume-Uni.

<sup>9</sup> Rothnie K., et al. Characteristics of new users of single and multiple-inhaler triple therapy for COPD in primary care in England. Eur Resp J.2020.56:2417.

## Résultats

Au total, en un an, 6 540 patients, recevant une triple thérapie (fixe ou libre) pour la première fois, ont été inclus. Parmi eux, 610 étaient de nouveaux utilisateurs de FF/UMEC/VI, 702 de nouveaux utilisateurs BEC/FOR/GLY et 5228 de nouveaux utilisateurs de triple thérapie libre (MITT). L'âge moyen des patients nouveaux utilisateurs de triples thérapies était de 68,6 ans et 53 % d'entre eux étaient des hommes. Au total, 2 073 patients (32 %) avaient un diagnostic d'asthme concomitant, avec une proportion plus élevée chez les patients instaurant une triple thérapie libre inhalée (MITT) que chez les patients instaurant une triple thérapie fixe (BEC/FOR/GLY ou FF/UMEC/VI).

Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients selon la triple thérapie nouvellement utilisée étaient similaires selon les groupes en termes d'âge, de sexe, de VEMS, de tabagisme et de comorbidités.

Durant les 12 mois précédant l'instauration de la triple thérapie (libre ou fixe), près de 55% (54,75%) des patients ayant instauré FF/UMEC/VI ont eu au moins une exacerbation modérée ou sévère (Figure 8).

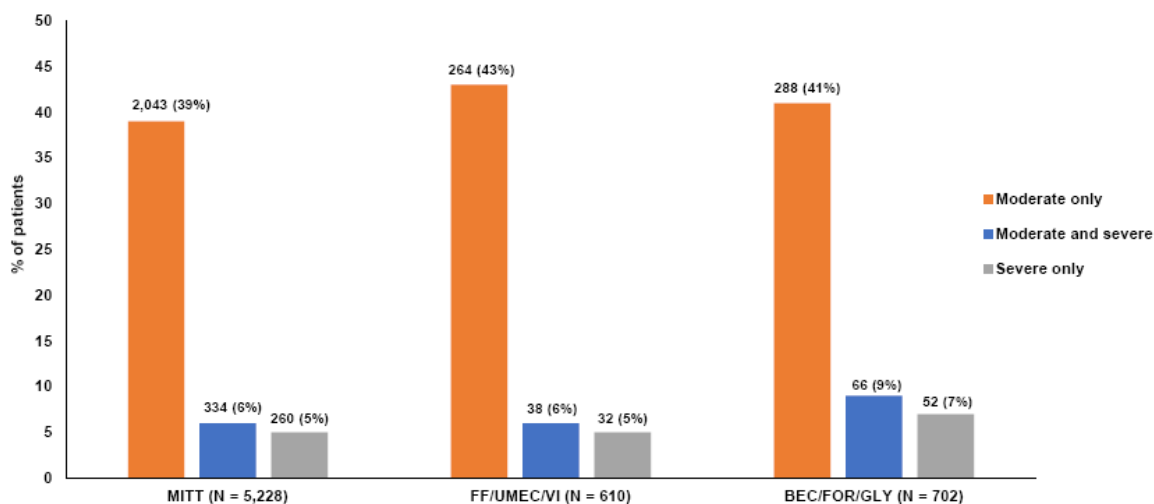


Figure 8 : Proportion de patients ayant des exacerbations modérées et/ou sévères durant les 12 derniers mois

Les séquences de traitement précédant l'instauration d'une triple thérapie fixe ou libre sont présentées dans la Figure 95. On note que 3/4 des patients instaurant une triple thérapie fixe (FF/UMEC/VI ou BEC/FOR/GLY) étaient auparavant sous bithérapie CSI/LABA ou LABA/LAMA.



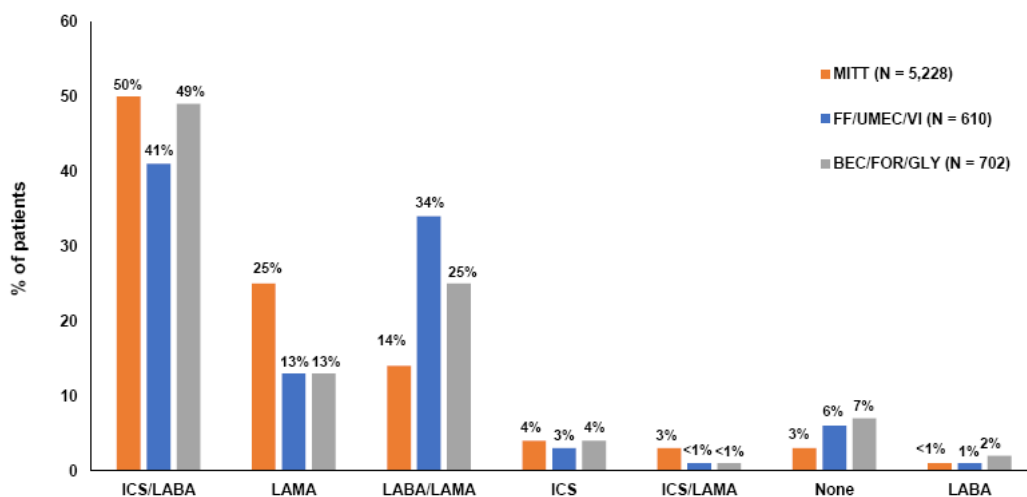


Figure 95. Proportion de patients répartis par séquence de traitement précédant la triple thérapie libre ou fixe

Ces données recueillies en médecine générale semblent montrer que les triples thérapies sont fréquemment instaurées chez des patients ayant été traités par une bithérapie CSI/LABA ou CSI/LAMA et ayant eu au moins une exacerbation modérée ou sévère.

## 6.6 Résumé & discussion

Le laboratoire sollicite une modification de la recommandation de prescription initiale réservée au pneumologue.

Celle-ci repose sur les résultats issus de l'étude post-inscription (étude REFRAIN) et de la requête *ad hoc* sur la cohorte COLIBRI. De plus, les résultats de trois études de phase IV ont été fournis.

### ➔ Conditions d'utilisation et efficacité (dont qualité de vie)

- Dans le cadre de la demande d'étude post-inscription formulée par la CT, l'étude **REFRAIN** a décrit les conditions de prescription de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) sur une période d'un peu plus d'un an (chez 34 906 patients de 40 ans et plus).

Les résultats montrent que 92% des patients ont reçu une prescription d'une bithérapie ou triple thérapie libre **au cours des 3 ans** précédant l'instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol). **La prescription initiale de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol), a été réalisée par un pneumologue ou un praticien hospitalier dans 73,4% des cas, par un MG dans 22,2% des cas, et de façon marginale (4,4%) par d'autres médecins.**

On note que **83,6% des patients avaient reçu précédemment :**

- soit un traitement par bithérapie et avaient présenté au moins une exacerbation modérée ou sévère,
- soit un traitement par triple thérapie fixe ou libre.

**Ces résultats ne prennent pas en compte la sévérité de la BPCO.**

- Dans la requête *ad hoc* issue de la cohorte **COLIBRI-TRELEGY**, 100 patients ont débuté un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) entre le 1er janvier 2018 et le 3 septembre 2021. À l'inclusion, **environ la moitié (51,7%) des patients avaient**

**une BPCO sévère ou très sévère (GOLD III ou IV), soit un mésusage élevé (48,3%) au vu des conditions de remboursement.**

Dans cette cohorte de patients dont le traitement a été instauré par un pneumologue, les résultats montrent que TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) a été instauré chez des patients ayant déjà reçu antérieurement une triple thérapie (45%) ou une bithérapie à base de LABA/LAMA ou CSI/LABA (au total 41%).

- L'étude **INTREPID**, d'une durée de 24 semaines, randomisée, en ouvert, multicentrique, comparant TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) administrée en une seule prise par jour avec l'inhalateur ELLIPTA par rapport à des associations triples libres (*multiple-inhaler triple therapy* MITT) non ELLIPTA déjà commercialisées chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère dans un contexte de pratique courante de soins (respectivement n= 1 545 et n=1 547). Dans cette étude conduite en conditions réelles d'utilisation, le score CAT (*COPD Assessment Test, score variant de 0 à 40, plus le score est élevé, plus la qualité de vie du patient est altérée*) moyen à la semaine 24 était de 18,0±8,0 et 19,1±7,9 dans les groupes FF/UMEC/VI et MITT non-ELLIPTA, respectivement.

Dans la population ITT, à la semaine 24, la proportion de patients répondeurs au score CAT (critère de jugement principal) était significativement plus élevée chez les patients recevant TRELEGY ELLIPTA (FF/UMEC/VI) par rapport aux patients traités par une association triple libre sans dispositif d'inhalation ELLIPTA (MITT non-ELLIPTA) : OR = 1,31 ; IC 95% [1,13-1,51] ; p<0,001.

- Les études **207608 et 207609**, randomisées, en double aveugle, multicentriques, ont comparé, chez des patients présentant une BPCO modérée à très sévère, le traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) (n=363 et n= 366) en une inhalation une fois par jour à la triple thérapie libre budésonide / formotérol (n=365 et n=366) en deux prises quotidiennes associée au tiotropium en une prise par jour.

Ces études ont été conduites dans des pays (Allemagne, Pays-Bas, Tchéquie et Etats-Unis) où les médecins généralistes peuvent instaurer la prescription de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) et qui représentaient respectivement 20% et 15 % des investigateurs. Les résultats ont montré sur la variation du VEMS moyen pondéré sur 0-24 heures entre les valeurs à l'inclusion et à la semaine 12 (critère de jugement principal) que les différences entre les traitements étaient de 15 mL (IC 95% [- 13 ; 43]) dans l'étude 207608 et de 11 mL (IC 95% [- 20 ; 41]) dans l'étude 207609, ce qui était inférieur à la une marge de non-infériorité de 50 mL. La non-infériorité du traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) a ainsi été montré par rapport à budésonide / formotérol + tiotropium.

- **L'étude 207626**, d'une durée de 12 semaines, randomisée, en double aveugle, multicentrique, a comparé TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) une fois par jour au tiotropium (LAMA) chez des patients atteints de BPCO modérée à très sévère et symptomatiques (400 patients par groupe).

L'étude a été menée dans 72 centres dans trois pays (Pologne, Russie et États-Unis) sur 12 semaines. Au total, 82 investigateurs ont participé à cette étude, parmi lesquels 57% de pneumologues, 22% de médecins généralistes et 21% autres (en majorité des internistes).

Dans la population **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**ITT, la variation moyenne du VEMS résiduel entre les valeurs initiales et le jour 85 (critère de jugement principal) était significativement plus importante dans le groupe de traitement TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol)



que dans le groupe tiotropium en monothérapie, avec une différence statistiquement significative de 95 mL, inférieure au seuil de pertinence clinique (100 mL).

- Dans les nouvelles données fournies, la **qualité de vie** (mesurée sur les scores CAT et SGRQ) des patients a été évaluée, en tant que critère principal (score CAT) dans l'étude INTREPID, dans laquelle il a été démontré une amélioration significative de ce score versus triples thérapies libres (OR=1,31, IC95%[1,13 ;1,51], p<0,001), et dans des analyses exploratoires dans les études jumelles. De ce fait aucune conclusion ne peut être retenue sur ce critère dans ces études jumelles.
- Le laboratoire a également fourni les données d'utilisation de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) :
  - Les résultats de l'étude Pelaia n'ont pas été présentés au regard du **faible effectif** de patients **italiens** suivis dans le même hôpital qui ont tous reçus le même traitement.
  - Les résultats de l'étude Bogart a concerné des patients atteints de BPCO, et ayant instauré une triple thérapie fixe (fluticasone/uméclidinium/vilantérol) ou libre. Au regard du caractère **rétrospectif, de patients exclusivement états-uniens** de cette étude, les résultats ne permettent pas d'apporter de conclusion robuste sur l'observance des traitements de patients en France.
  - L'étude Rothnie est une étude de cohorte britannique rétrospective incluant des patients avec un diagnostic de BPCO, instaurant une triple thérapie fixe (FF/UMEC/VI ou BEC/FOR/GLY) ou une triple thérapie libre (CSI/LAMA/LABA, MITT, avec deux ou trois dispositifs différents). Cette étude suggère qu'en conditions réelles d'utilisation, la triple thérapie (fixe ou libre) est instaurée dans  $\frac{3}{4}$  des cas lors d'une escalade thérapeutique. Néanmoins la transposabilité des résultats de cette étude aux patients français n'est pas assurée.

### → Tolérance

Dans chacune des nouvelles études fournies, aucun nouveau signal de tolérance associé à l'utilisation d'un CSI, d'un LAMA ou d'un LABA en association n'a été observé.

Les résultats des études de phase IV sont cohérents avec les données précédemment évaluées par la Commission de la Transparence et confirment le profil de tolérance de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) dans le traitement de la BPCO.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, on note parmi les modifications du RCP l'ajout des réactions d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie, angio-œdème, urticaire et éruption cutanée.

### → Discussion

**Selon l'étude REFRAIN, la prescription initiale a été réalisée dans 73,4 % des cas par un pneumologue, conformément aux recommandations de la Commission, c'est-à-dire une absence de respect de la recommandation de la Commission d'environ une prescription sur 4 sur ce seul critère.**

Une prescription de bithérapie ou triple thérapie libre a été effectuée chez 92% des patients mais il s'agissait d'une prescription dans les 3 ans avant l'instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) et non juste avant cette instauration.

Environ 83,6 % des patients répondaient aux autres critères sur les traitements antérieurs et ayant eu au moins une exacerbation, ou ayant reçu au préalable une trithérapie (fixe ou libre). Ces résultats

sont à mettre au regard sur le fait qu'on ne dispose pas de donnée pour savoir si la BPCO est sévère (VEMS non disponible) ni de données cliniques précises concernant les antécédents d'exacerbations. Concernant ces antécédents, on dispose d'estimations par la coprescriptions de corticoïdes et d'antibiotiques pour les BPCO modérées et un algorithme d'estimation pour les BPCO sévères dans les 3 ans précédents l'instauration de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol).

De plus, l'indication de l'AMM mentionne une prise en charge non satisfaisante de la maladie et les résultats de REFRAIN ne portent pas sur les symptômes, ce qui ne permet pas de conclure sur le bon usage du médicament concernant ce critère.

Les données ne permettent donc pas de savoir la proportion de patients répondant aux critères de remboursement ci-dessous **et** ayant eu une première prescription de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) établie par un pneumologue.

**Dans l'étude COLIBRI-TRELEGY, le nombre de patients inclus** dans cette cohorte et ayant instauré un traitement par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) **est limité** (n=100). **La transposabilité des résultats observés ne peut donc être assurée** à l'ensemble de la population traitée à ce jour par ce médicament.

Néanmoins, il est noté que le **mésusage de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) est de l'ordre de 48% concernant le traitement des BPCO non sévères.**

**Dans l'étude INTREPID**, l'étude a été menée dans des centres en Europe mais **il n'y a pas eu de centre en France**. Au total, 155 investigateurs ont participé à cette étude, parmi lesquels 64% de pneumologues et 23% de médecins généralistes. **L'analyse a été réalisée à court terme (6 mois). Les pratiques cliniques de prise en charge de la BPCO peuvent être différentes selon les pays. Les résultats de cette étude ouverte sur l'évolution de la sévérité de la maladie, selon le type de traitement administré (TRELEGY ELLIPTA ou MITT) ne peuvent pas être transposés à ceux qui pourraient être observés en France. Par ailleurs, la différence de proportion de patients répondeurs au score CAT recevant TRELEGY ELLIPTA (FF/UMEC/VI) de 47% par rapport à la proportion de patients (40%) traités par une association triple libre sans dispositif d'inhalation ELLIPTA est de faible pertinence clinique.**

**Dans les études « jumelles » 207608 et 207609**, comme dans l'étude INTREPID, **il n'y a pas eu de centres français**. L'analyse des résultats a été réalisée uniquement après **12 semaines de traitement**. Et le critère de jugement principal est un critère évaluant un **paramètre pulmonaire (VEMS) peu pertinent cliniquement**. Aucune puissance n'a été définie précisément ; elle devait être « suffisante ». **Ces résultats ne permettent pas de conclure clairement à une éventuelle simplification de l'administration des traitements.**

**Dans l'étude 207626, il n'y a pas eu non plus de centres français**. Les résultats ont montré une **supériorité d'une trithérapie CSI/LABA/LAMA (TRELEGY ELLIPTA [fluticasone / uméclidinium / vilantérol]) par rapport à une monothérapie LAMA (tiotropium) sur un paramètre de la fonction pulmonaire à court terme (J85).**

La transposabilité des résultats études Pelaia, Bogart et Rothnie, et leurs limites méthodologiques ne permettent pas de tirer de conclusion claire sur les patients traités par TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) en France dans le cadre de leur indication et de leur prise en charge.

Depuis la dernière évaluation le profil de tolérance de l'association triple de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) a peu varié et est conforme à la tolérance connue de chacun des principes actifs.

## 7. 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 s'appuie sur les recommandations établies dans le parcours de soins actualisé par la HAS<sup>10</sup>, de la SPLF<sup>11</sup> et GOLD<sup>12</sup>.

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.

**En 1ère intention**, les bronchodilatateurs de courte durée d'action,  $\beta$ -2-agonistes et anticholinergiques sont pris à la demande en cas de dyspnée, de limitation d'exercice. En cas de dyspnée quotidienne et/ou d'exacerbations, malgré leur utilisation pluriquotidienne :

- un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action (BDLA) est nécessaire ;
- un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) sera privilégié en cas d'antécédent d'exacerbation.

Si une réponse symptomatique satisfaisante n'est pas obtenue, il convient de :

- vérifier la technique d'inhalation et les conditions d'utilisation du bronchodilatateur : changer de dispositif d'inhalation le cas échéant, puis proposer l'utilisation d'une chambre d'inhalation ;
- vérifier la prise en charge du tabagisme ;
- éliminer un diagnostic différentiel ou associé : asthme, insuffisance cardiaque, hypertension pulmonaire ;
- changer de classe de bronchodilatateur.

**En 2e intention**, en cas de persistance des symptômes, une association thérapeutique peut être envisagée :

- deux BDLA : un LAMA et un LABA si le symptôme principal est la dyspnée, seule ou associée à des exacerbations (mMRC  $\geq$  2) ;
- cette association sera privilégiée compte tenu du risque de pneumonie des corticoïdes inhalés ;
- en cas de persistance d'exacerbations fréquentes, cette bithérapie sera changée pour l'association d'un LABA et d'un CSI ;
- un LABA et un CSI en cas d'exacerbations récurrentes sans dyspnée significative et de composante asthmatique (antécédent d'atopie, forte réversibilité du VEMS, variabilité des symptômes), cette association sera arrêtée en cas de pneumonie ou d'autre effet indésirable, et remplacée par l'association de deux BDLA.

<sup>10</sup> Guide du parcours de soins - Bronchopneumopathie chronique obstructive[en ligne]. Saint-Denis la Plaine: Haute autorité de santé (HAS); Juin 2014 Actualisation Novembre 2019 [consulté le 02/02/2023]. Disponible sur: [app\\_323\\_guide\\_bpco\\_actu\\_2019\\_vf.pdf](http://app_323_guide_bpco_actu_2019_vf.pdf) (has-sante.fr)

<sup>11</sup> Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable . Position de la SPLF Actualisation 2021 [consulté le 2/02/2023]. Disponible sur: <http://splf.fr/optimisation-du-traitement-medicamenteux-des-patients-atteints-de-bpco-en-etat-stable-position-de-la-splf-actualisation-2021/>

<sup>12</sup> GOLD report. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. Actualisation 2023. [consulté le 2/02/2023]. Disponible sur : [2023 GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD \(goldcopd.org\)](https://goldcopd.org/)

**En 3e intention**, en cas de persistance des symptômes altérant la qualité de vie, en cas de persistance des exacerbations, une triple association fixe LAMA / LABA / CSI peut être proposée :

- les associations triples ne sont prises en charge par l'assurance maladie que dans les BPCO sévères, leur service médical rendu étant insuffisant dans les BPCO modérées ;
- cette association sera arrêtée en cas de pneumonie ou d'autre effet indésirable, et remplacée par l'association de deux BDLA.

Il est à noter que les recommandations de la SPLF 2021 (cf. annexe) incluent le taux d'éosinophiles sanguins dans la prise de décision du traitement pharmacologique pour les patients :

- « La mesure de l'éosinophilie n'a un intérêt que pour les patients exacerbateurs.
- L'utilisation de l' »éosinophilie comme biomarqueur doit être prudente compte tenu de variabilité au cours du temps. Son dosage doit être réalisé à l'état stable.
- Il est probablement préférable d'utiliser un seuil en valeur absolue plutôt qu'un pourcentage du taux de leucocytes.
- L'éosinophilie reste un critère secondaire dans la prise en charge des patients BPCO. Le rapport bénéfice/risque de la corticothérapie inhalée doit être évaluée essentiellement en fonction du profil clinique de chaque patient (exacerbation, antécédent de pneumonie) et de la présence de comorbidités (diabète, ostéoporose...).
- Le seuil de 300 éosinophiles/ $\mu$ L semble le plus pertinent pour identifier les patients ayant le plus de chances de bénéficier de ces traitement, entre 100 et 300, la décision dépend du nombre d'exacerbations et du traitement déjà institué ; en dessous de 100, il n'y a pas d'argument pour les utiliser.
- Les CSI ont probablement un intérêt particulier chez les patients présentant une BPCO avec obstruction bronchique modérée à très sévère, ayant au moins une exacerbation par an et un taux d'éosinophiles  $\geq 300/\mu$ L, et ce en association à un LABA, un LAMA ou les deux.
- Les CSI doivent être maintenus chez les patients présentant une éosinophilie sanguine  $\geq 300/\mu$ L et des antécédents d'exacerbations fréquentes, en l'absence de pneumonie. »

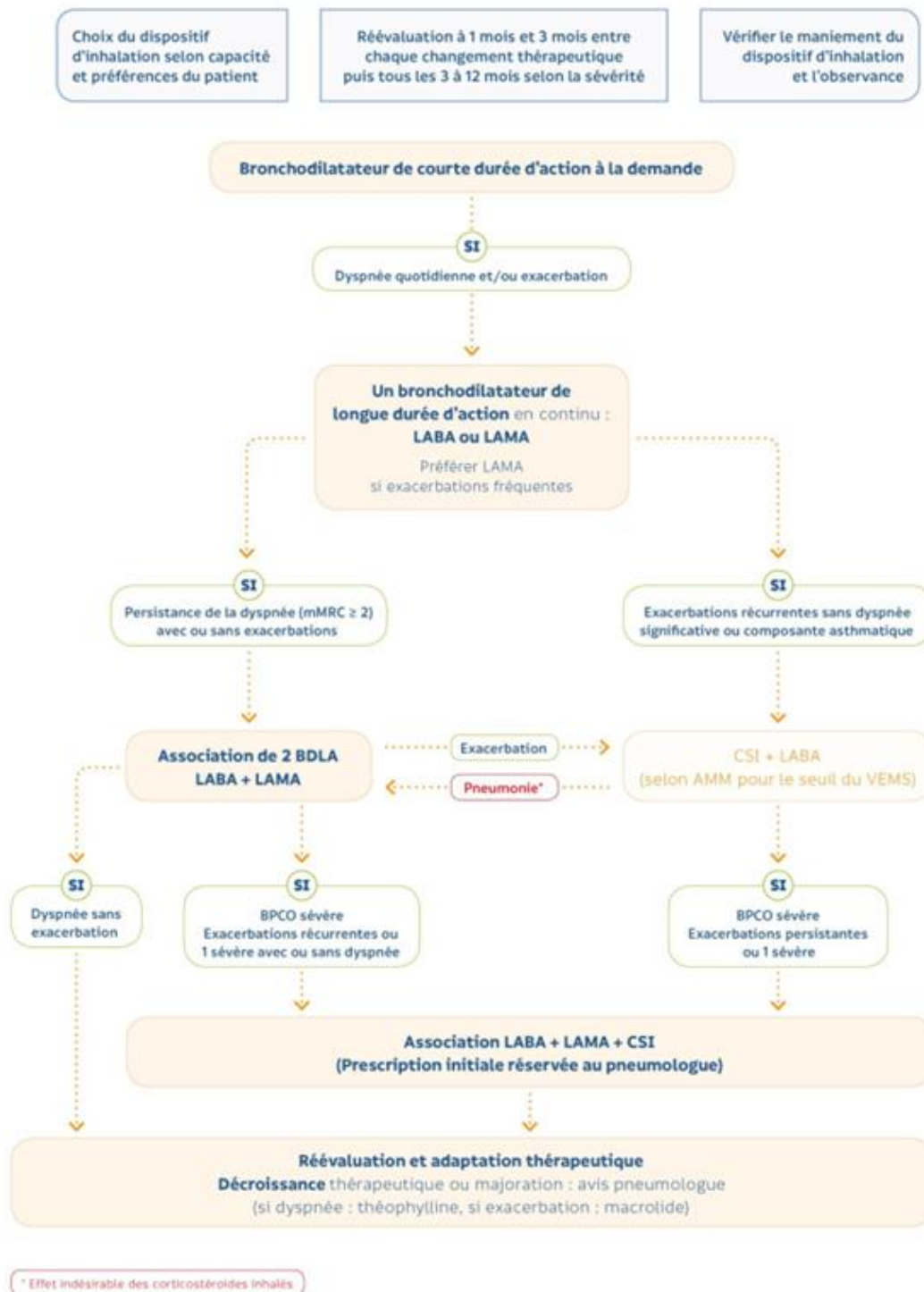


Figure 6 : Traitement médicamenteux de la BPCO à l'état stable (D'après « Guide du parcours de soins », HAS. Cet algorithme ne prend pas en compte la suppression de la restriction de la prescription initiale réservée au pneumologue)

### → Place de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) dans la stratégie thérapeutique

TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) est une association fixe triple de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO **sévère** traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + CSI ou LABA + LAMA.



L'évolution vers une trithérapie CSI/LAMA/LABA doit être réservée aux patients qui continuent à avoir des exacerbations ou des symptômes sous un traitement par LABA/CSI ou LABA/LAMA.

Une décroissance ou une permutation thérapeutique est réalisée en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles < 300/µl OU absence d'exacerbation dans l'année. TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO **modérée**.

## 8. Recommandations de la Commission

### → 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 indique que les patients éligibles à TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) 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 recommandations GOLD et SPLF privilégient de plus l'ajout d'un CSI à la double bronchodilatation (LABA/LAMA) dans le cadre d'une triple association, telle que TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol).

À 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.

S'agissant du bon usage de ce médicament, la prescription de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) 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 ne permet pas d'ajustement de dose.

Compte tenu :

- de la place des associations triples fixes réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie associant un CSI à un LABA ou un LABA à un LAMA;
- de la possibilité de prescription des CSI, LABA et LAMA par tout médecin sous forme d'associations libres, et du risque de prescriptions dissociées non adaptées ;
- de l'existence de multiples dispositifs d'inhalation, et du risque de mauvaise technique d'utilisation pour chaque dispositif ;
- de la mauvaise observance aux divers produits inhalés ;
- du mésusage élevé observé avec les associations triples dans le traitement de la BPCO ;

- du mésusage du même ordre lors de l'instauration de traitement par les médecins pneumologues et par celui des médecins généralistes ;

la Commission estime que :

- la prescription initiale de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) peut être instaurée par tout médecin sous réserve de la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) confirmant l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif, dans l'année précédant l'instauration du traitement par cette spécialité ;
- un suivi par un pneumologue doit être réalisé dans l'année suivant la prescription initiale de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / uméclidinium / vilantérol) afin de s'assurer de la nécessité d'une corticothérapie inhalée.

## 9. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 13 décembre 2022. Date d'examen : 7 juin 2023. Date d'adoption : 21 juin 2023
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Société de Pneumologie de Langue Française
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<b>TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 µg poudre pour inhalation, en récipient unidose</b> – Boîte de 1 inhalateur de 30 doses (CIP : 34009 301 251 8 2) – Boîte de 3 inhalateurs de 30 doses (CIP : 34009 302 107 4 1) <b>ELEBRATO ELLIPTA 92/55/22 µg poudre pour inhalation, en récipient unidose</b> – Boîte de 1 inhalateur de 30 doses (CIP : 34009 301 252 0 5) – Boîte de 3 inhalateurs de 30 doses (CIP : 34009 302 107 5 8)
<b>Demandeur</b>	GlaxoSmithKline
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 15/11/2017
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Code ATC</b>	R03AL08

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



# Annexe



## Diagnostic de BPCO : clinique et EFR (VEMS/CVF post-bronchodilatation <0,7)

### Traitements non pharmacologiques

Sevrage tabagique  
Vaccination  
Activité physique  
Equilibre diététique  
Réadaptation respiratoire  
Evaluation des comorbidités

**Avant adaptation thérapeutique**  
Evaluation clinique, fonctionnelle, imagerie  
Optimisation traitements non pharmacologiques  
Education thérapeutique (utilisation des dispositifs)

**Insuffisance respiratoire chronique**  
oxygénothérapie, VNI  
stratégies interventionnelles (réduction volumique, transplantation pulmonaire)

↓ Majoration thérapeutique en cas d'effet insuffisant  
↑ Décroissance/ permutation thérapeutique en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles < 300/μl OU absence d'exacerbation dans l'année

<sup>1</sup> ≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 exacerbation sévère dans l'année précédente

<sup>2</sup> option : le choix entre deux bronchodilatateurs longue durée d'action et corticostéroïde inhalé + β 2 longue action peut tenir compte des éosinophiles sanguins

### Traitements pharmacologiques

