



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 MARS 2020

dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium

TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé

TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé

Audition sollicitée par l'entreprise en application de l'article R. 163-13 du code de sécurité sociale

► L'essentiel

La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association corticostéroïde inhalé (CSI) / antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA)/ bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) dans la population des patients atteints de BPCO.

01 CONTEXTE

TRIMBOW (dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) a été évalué le 21 mars 2018 par la commission de la Transparence dans le « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) ». La Commission a conclu à un service médical rendu (SMR) faible uniquement pour les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA et a recommandé que la prescription initiale de TRIMBOW soit réservée aux médecins pneumologues.

Le 18 septembre 2019, la commission de la Transparence a évalué TRIMBOW dans le cadre d'une extension d'indication chez les patients non traités de façon satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) et à la demande du laboratoire, réévalué le service médical rendu de TRIMBOW chez les patients non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA. Dans les deux indications, la Commission a conclu à un service médical rendu modéré uniquement pour les patients atteints de BPCO sévère et conformément à son avis du 21 mars 2018 a recommandé « que la prescription initiale de TRIMBOW soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association CIS/LAMA/LABA chez les patients atteints de BPCO ».

Le présent avis fait suite à l'audition du laboratoire CHIESI demandée consécutivement à la lettre du 26 novembre 2019 par laquelle les ministres compétents ont notifié au laboratoire CHIESI leur intention de suivre la recommandation de la commission émise dans son avis du 18 septembre 2019 et donc de réintroduire, sur le fondement des articles L 162-17 du CSS et L. 5123-2 du code de la santé publique, une disposition subordonnant l'inscription des spécialités TRIMBOW sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiques à leur prescription initiale par un médecin pneumologue en raison du risque de mésusage identifié par la commission de la Transparence, et au regard d'une indication remboursable plus restreinte que celle correspondant à l'autorisation de mise sur le marché.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

TRIMBOW dispose d'une AMM dans le « Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. »

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Les éléments présentés lors de l'audition du laboratoire CHIESI ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la commission de la Transparence du 21 mars 2018 et 18 septembre 2019 concernant TRIMBOW dans le 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 ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action recommandant **« que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association CIS/LAMA/LABA chez les patients atteints de BPCO »**.

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 mésusage d'un médicament peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.

En l'espèce, il existe un mésusage connu des associations fixes inhalées à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie par bronchodilatateur de longue durée d'action dans la BPCO^{1,2,3}. Il n'y a pas lieu de prescrire une triple association lorsqu'une monothérapie est suffisante et pertinente.

En conséquence, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIMBOW soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel du traitement par CSI/LAMA/LABA dans la population des patients atteints de BPCO sévère.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 18 mars 2020
Présentations concernées	<u>TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé</u> 1 flacon pressurisé en aluminium de 60 doses dans un inhalateur en polypropylène avec embout buccal avec compteur de doses (CIP : 34009 301 092 4 3) 1 flacon pressurisé aluminium de 120 doses dans un inhalateur en polypropylène avec embout buccal avec compteur de doses (CIP : 34009 301 092 5 0)
Demandeur	CHIESI SA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/11/2017 Extension d'indication (échec d'une bithérapie LABA/LAMA) : 23/01/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R03AL09

¹ Direction générale de la santé. Etude épidémiologique sur la BPCO. Rapport final. Paris: DGS; 2007. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_2007-2.pdf.

² Jébrak G, Burgel PR, Caillaud D, Deslée G, Brinchault G, Chanez P, et al. Évolution des traitements de fond entre 2001 et 2012 chez les patients atteints de BPCO en France. Impact de la mise à disposition des anticholinergiques de longue durée d'action. Revue des Maladies Respiratoires 2017;34(5):535-43.

³ Brusselle G et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Oct 15.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2019

Date d'examen par la Commission : 4 septembre 2019

***dipropionate de béclo mé tasone / fumarate de formotérol dihydraté /
bromure de glycopyrronium***

**TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon
pressurisé**

Boîte de 1 inhalateur contenant 120 bouffées (CIP : 34009 301 092 5 0)

**TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon
pressurisé**

Boîte de 1 inhalateur contenant 60 bouffées (CIP : 34009 301 092 4 3)

Laboratoire CHIESI

Code ATC	R03AL09 (formotérol, glycopyrronium bromide et béclo mé tasone)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	«Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. » ¹

¹ La demande de prise en charge du laboratoire est plus restreinte que l'indication octroyée par l'AMM qui comprend le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action.

SMR	Modéré dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.
ISP	TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	TRIMBOW est une association fixe triple, à base de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + CSI. L'escalade vers une trithérapie CSI/LAMA/LABA doit être réservée aux patients qui continuent à présenter des exacerbations sous un traitement par LABA/CSI. TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée. La Commission rappelle qu'au stade de la bithérapie, l'association d'un LABA et d'un CSI est à réserver aux patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative associée. Chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC ≥ 2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.
Recommandations de la Commission	► Demande de données La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018) : « La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW 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 TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. » ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association CIS/LAMA/LABA chez les patients atteints de BPCO.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/11/2017 Extension de l'indication (échec d'une bithérapie LAMA/LABA) : 23/01/2019	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	R R03 R03A R03AL R03AL09	Système respiratoire Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes Adrénergiques pour inhalation Adrénergiques en association avec anticholinergiques Formotérol, glycopyrronium bromide et béclométasone

02 CONTEXTE

TRIMBOW est une association fixe d'un corticostéroïde inhalé (CSI), dipropionate de béclométasone [DPB], d'un agoniste bêta-2 adrénergique de longue durée d'action (LABA), fumarate de formotérol dihydraté [FF] et d'un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA), bromure de glycopyrronium [BG] administrée sous forme de deux inhalations deux fois par jour.

TRIMBOW a été évalué le 21 mars 2018 par la commission de la Transparence dans le « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ». Ses conclusions ont été :

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

Dans son avis, la commission de la Transparence a également :

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

Le 23 janvier 2019, TRIMBOW a obtenu une extension de son indication d'AMM dans le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA.

A l'occasion de cette demande d'extension d'indication, le laboratoire demande la réévaluation du SMR de TRIMBOW chez les adultes atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA.

La demande d'inscription de l'extension d'indication fait l'objet d'un avis séparé.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action ».

Cet avis concerne le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. »

05 BESOIN MEDICAL

La BPCO est, selon la définition du GOLD², « une maladie fréquente, qui peut être prévenue et traitée, caractérisée par la persistance de symptômes respiratoires et une gêne à l'écoulement de l'air secondaires à des anomalies des voies aériennes et/ou des alvéoles résultant d'une exposition importante à des particules ou gaz nocifs ».

Pour les patients, la BPCO est une source majeure de handicap par la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les manifestations extra-respiratoires qu'elle entraîne. Les exacerbations de BPCO représentent la complication la plus fréquente, parfois mortelle, de la maladie. D'après le comité GOLD, l'évaluation de la sévérité de la BPCO doit prendre en compte la sévérité de l'obstruction bronchique selon le VEMS, critère historique de classement de la BPCO par stade de sévérité³ mais aussi des critères cliniques tels que l'ampleur de la dyspnée, l'impact de la BPCO sur l'état de santé général et le nombre d'exacerbations.

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

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO restent rares. D'après un rapport de la Direction générale de la santé (DGS) de 2007 dressant la situation épidémiologique de la BPCO en France, les données françaises et internationales convergent vers une prévalence de 6 à 10 % de la population adulte de plus de 40 ans⁴, soit rapporté à la population française entre 2 et 3,4 millions de personnes. Les formes sévères représenteraient 10 à 15 % des cas soit entre 200 000 et 500 000 personnes. La BPCO est une cause importante de morbidité chronique et de mortalité

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

³ Stade I léger : VEMS $\geq$ 80 % de la valeur prédite ; Stade II modéré : 50 % $\leq$ VEMS < 80 % valeur prédite ; Stade III sévère : 30 % $\leq$ VEMS < 50 % valeur prédite ; Stade IV très sévère : VEMS < 30 % valeur prédite

⁴ Direction générale de la santé. Etude épidémiologique sur la BPCO. Rapport final. Paris: DGS; 2007. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_2007-2.pdf.

dans le monde entier. En France, d'après une estimation de Santé Publique France, environ 18 000 décès ont été liés à la BPCO en 2014⁵.

La prise en charge de la BPCO repose sur :

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

D'après les recommandations GOLD 2019 et de la SPLF^{6,7}, le traitement pharmacologique de la BPCO se fait par paliers, en fonction de la sévérité, des symptômes prédominants de BPCO (dyspnée, exacerbations) et de la réponse au traitement.

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

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

Compte tenu de l'efficacité symptomatique modeste des bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés actuellement disponibles, et du poids de santé publique que représente la BPCO par sa fréquence, le handicap et la mortalité qui lui sont associés, le besoin médical dans le traitement de la BPCO sévère est partiellement couvert par les alternatives disponibles (associations triples libres ou fixes de CSI, de LABA et de LAMA).

⁵ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-insuffisance-respiratoire-chronique/Surveillance-epidemiologique-de-la-broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-de-l-insuffisance-respiratoire-chronique-en-France> [consulté le 29/01/2019]

⁶ Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48.

⁷ Zysman M et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de la bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Proposition de la Société de pneumologie de langue française. Revue des Maladies Respiratoires 2016;33:831-940.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW 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 avec un LABA.

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
LAMA					
SEEBRI BREEZHALER 44 µg (glycopyrronium) Novartis Pharma	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	24/07/2013 Inscription	Important	ASMR V	Oui
SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose (tiotropium) Boehringer Ingelheim		03/02/2016 RI	Important	NA	Oui
INCRUSE 55 µg (umécridinium) GlaxoSmithKline		20/01/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui
Associations fixes CSI/LABA					
DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) Teva Santé	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	04/03/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée	14/12/2014 EI	Modéré	ASMR V	Oui
INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	17/02/2016 EI	Modéré	ASMR V	Oui
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	08/03/2017 RI et EI	Modéré	NA	Oui
SYMBICORT RAPIHALER	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents	30/11/2016	Modéré	ASMR V	Oui

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i>	d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	Inscription			
AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µg/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>Sandoz SAS</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	16/12/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Non
SALMESON 500 µg/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>Medipha Santé SAS</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	16/12/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	22/02/2017 RI	Modéré	NA	Oui
AERIVIO SPIROMAX 50 µg/500 µg (salmétérol / fluticasone) <i>Teva Santé</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbation répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	03/05/2017 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
RELVAR ELLIPTA 92/22 µg REVINTY ELLIPTA 92/22 µg (vilanterol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	17/12/2014 08/03/2017 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
Associations fixes LABA/LAMA					
ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg (indacatérol / glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	25/10/2017 Réévaluation	Modéré	ASMR V	Oui
ANORO 55/22 µg (vilanterol / uméclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i>		07/09/2016 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>		07/09/2016 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
Associations fixes CSI/LABA/LAMA					
TRELEGY 92/55/22 µg (fluticasone / umeclidinium / vilanterol) <i>Chiesi, France</i>	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA	21/03/2018 Inscription 10/04/2019 Réévaluation+EI	Modéré dans la BPCO sévère	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* : Spécialité pour laquelle il existe des génériques ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde ; * : arrêté d'inscription au remboursement de l'EI non encore paru

06.1 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.

07 PRISE EN CHARGE A L'ETRANGER

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser la date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Autriche	Oui (février 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Belgique	Oui (mars 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Croatie	Oui (mai 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
République Tchèque	Oui (novembre 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Danemark	Oui (août 2017) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA Remboursement conditionnel
Estonie	Oui (janvier 2019) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA chez le patient sévère uniquement
Finlande	Oui (novembre 2017)	Post CSI-LABA
Allemagne	Oui (octobre 2017) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Grèce	En cours	Post CSI-LABA
Hongrie	Oui (septembre 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Italie	Oui (septembre 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA conditionné à une prescription par un spécialiste
Lituanie	Oui (septembre 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Norvège	Oui (octobre 2017) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Slovaquie	Oui (mai 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Slovénie	Oui (mai 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Espagne	Oui (juin 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Suède	Oui (septembre 2017) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Pays Bas	Oui (décembre 2017) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Turquie	Oui (octobre 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Royaume-Uni	Oui (août 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA chez le patient sévère uniquement

08 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis (motif de la demande)	21 mars 2018 Inscription
Indication	Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action
SMR	<u>Faible</u> dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action <u>Insuffisant</u> dans le traitement continu de la BPCO modérée 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
ASMR	Prenant en compte : - la démonstration de la supériorité de TRIMBOW comparativement à une association béclométasone/formotérol (ICS + LABA) sur le VEMS, la survenue d'exacerbations et la qualité de vie avec cependant des différences modestes ; - la démonstration de la non-infériorité de TRIMBOW comparativement une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilantérol et de la prise séparée de tiotropium sur la qualité de vie à 26 semaines, la Commission considère que TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO.
Place dans la stratégie thérapeutique	TRIMBOW est une association fixe qui représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée. La Commission rappelle qu'au stade de la bithérapie, l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est à réserver aux patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative associée. Chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC ≥ 2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.
Recommandations de la Commission	► Demande de données La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW 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 TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données d'efficacité en échec des CSI/LABA. Les données précédemment évaluées par la Commission dans son avis du 21 mars 2018 sont rappelées :

09.1 Rappel des données évaluées par la commission de la Transparence dans son avis du 21 mars 2018

« L'efficacité clinique de TRIMBOW, triple association fixe de béclométasone 87 µg/ formotérol 5 µg/ glycopyrronium 9 µg (CSI + LABA+ LAMA) sous forme de solution pour inhalation administrée deux fois par jour a été évaluée au cours de trois études cliniques de phase III chez des patients atteints de BPCO :

- une étude de 12 mois de supériorité versus une double association fixe DPB/FF 87/5 µg (INNOVAIR) administré à la dose de deux inhalations deux fois par jour sur la fonction pulmonaire et la dyspnée (étude TRILOGY, 1 368 patients) ;
- une étude de 12 mois de supériorité versus tiotropium 18 µg administré à la dose d'une inhalation par jour sur la réduction des exacerbations. L'étude comprenait également un groupe comparateur dans lequel les patients étaient traités par une triple association DPB/FF 87/5 µg (2 inhalations x 2/jour) + tiotropium 18 µg (1 inhalation/jour) (étude TRINITY, 2 691 patients) pour une analyse non infériorité ;
- une étude en ouvert de 6 mois de non-infériorité versus une triple association fluticasone/vilantérol + tiotropium sur la qualité de vie (étude TRISTAR, 1 157 patients).

Dans les trois études, les patients avaient une bronchoconstriction sévère à très sévère (VEMS à l'inclusion < 50 % de la valeur prédite, rapport VEMS/CVF < 0,7), un score de symptôme CAT ≥ 10 et avaient présenté au moins une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédente.

Résultats sur les exacerbations :

Dans l'étude TRILOGY, le taux d'exacerbations modérées à sévères a été réduit dans le groupe TRIMBOW comparativement à l'association fixe DPB/FF (critère secondaire) : le taux ajusté d'exacerbations était de 0,41 exacerbations par patient par an dans le groupe TRIMBOW versus 0,53 dans le groupe DPB/FF (rapport des taux ajustés = 0,773, IC95 [0,647 ; 0,924], p=0,005) ;

Dans l'étude TRINITY, le taux d'exacerbations modérées à sévères a également été réduit dans le groupe TRIMBOW comparativement au tiotropium (critère principal) : 0,46 événements par patient par an dans le groupe TRIMBOW versus 0,57 dans le groupe tiotropium (rapport des taux ajustés = 0,801, IC95 [0,693 ; 0,925], p=0,003).

Aucune différence n'a été observée entre TRIMBOW et la triple association DPB/FF + tiotropium sur le taux d'exacerbations.

Une majorité des patients (> 70 %) avait eu une exacerbation unique au cours de l'année précédant l'entrée dans les deux études.

Résultats sur la dyspnée :

Dans l'étude TRILOGY, TRIMBOW n'a pas été différent de l'association DPB/FF sur la dyspnée mesurée par le score TDI à la 26ème semaine (différence moyenne ajustée = 0,21 ; p = 0,160). Il s'agissait du dernier critère principal de l'analyse hiérarchique TRILOGY.

Une analyse des patients « répondeurs » a montré que le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration cliniquement pertinente (score focal supérieur ou égal à 1) au bout de 26 semaines était significativement plus élevé dans le groupe traité par TRIMBOW que dans le groupe traité par l'association béclométasone/formotérol (57,4 % versus 51,8 % ; p = 0,027).

Le score TDI n'a pas été mesuré dans l'étude TRINITY.

Résultats sur la qualité de vie :

Dans l'étude TRILOGY, l'amélioration de la qualité de vie (mesurée d'après le score total SGRQ, critère de jugement exploratoire) a été supérieure dans le groupe traité par TRIMBOW comparativement au groupe traité par l'association fixe DPB/FF. Le pourcentage de patients « répondeurs » (amélioration ≥ 4 points) a été de 46,7 % dans le groupe TRIMBOW versus 36,2 % dans le groupe DPB/FF à 26 semaines (OR=1,52 IC95 [1,21 ; 1,91] $p < 0,001$) et de 43,2 % dans le groupe TRIMBOW versus 35,9 % dans le groupe DPB/FF à 52 semaines (OR=1,33 [1,06 ; 1,66] ; $p = 0,01$).

Dans l'étude TRINITY, TRIMBOW a également été supérieur au tiotropium sur l'amélioration de la qualité de vie mesurée par le score total SGRQ (critère de jugement exploratoire). Le pourcentage de patients « répondeurs » a été de 45,9 % dans le groupe TRIMBOW versus 39,4 % dans le groupe tiotropium à 52 semaines (OR=1,33 [1,11 ; 1,59] ; $p = 0,01$). Il y a eu plus de répondeurs dans le groupe ayant reçu la triple association libre DPB/FF + tiotropium comparativement à TRIMBOW à 26 semaines, mais aucune différence entre les deux groupes n'était retrouvée à 52 semaines.

Dans l'étude TRISTAR, TRIMBOW a été non-inférieur à la triple association libre fluticasone/vilantérol + tiotropium sur l'amélioration de la qualité de vie mesurée par le score SGRQ. Ces résultats sont considérés comme exploratoires dans la mesure où cette étude a été réalisée en ouvert.

Résultats sur la fonction respiratoire :

TRIMBOW a été supérieur à l'association DPB/FF (étude TRILOGY) et au tiotropium (étude TRINITY) sur le VEMS matinal pré-dose à 26 semaines et 52 semaines. Les différences observées étaient modestes, comprises entre 61 mL et 81 mL.

TRIMBOW a été non inférieur à la triple association libre DPB/FF + tiotropium sur la variation du VEMS pré-dose.

Effets indésirables :

Le profil de tolérance de TRIMBOW est cohérent avec celui connu des trois principes actifs de cette association. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment ont été la candidose buccale (survenue chez 0,5 % des sujets exposés), les crampes musculaires (0,5 %) et la bouche sèche (0,5 %). Aucun événement indésirable inattendu n'a été mis en évidence.

Discussion :

- L'association fixe TRIMBOW permet une simplification du traitement chez des malades sévères nécessitant une triple thérapie inhalée associant deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) et un corticoïde inhalé. L'intérêt sur l'observance d'une association fixe comparativement à la prise séparée des principes actifs reste à démontrer ;
- Dans l'étude TRILOGY, TRIMBOW a été statistiquement supérieur à une association LABA + CSI sur la fonction pulmonaire, la survenue d'exacerbations et la qualité de vie. Les différences observées étaient modestes. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes sur la dyspnée ;
- Dans l'étude TRISTAR, la non-infériorité de TRIMBOW comparativement à une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilantérol et de la prise séparée de tiotropium a été démontrée sur la qualité de vie à 26 semaines ;
- Dans l'étude TRINITY, TRIMBOW a été plus efficace qu'une monothérapie par tiotropium. Cependant, le choix de tiotropium comme comparateur en monothérapie ne correspond pas aux recommandations qui réservent la trithérapie aux patients en échec d'une bithérapie ;
- D'après les recommandations actuelles⁷, lorsqu'une bithérapie doit être prescrite, à l'exception des patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative, c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée. La Commission regrette l'absence d'une étude d'efficacité comparativement à une bithérapie LABA + LAMA ;

Sur la base des données d'efficacité et de tolérance et des traitements inhalés déjà disponibles dans la prise en charge de la BPCO, il n'est pas attendu d'impact de TRIMBOW sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients. »

09.2 Nouvelles données de tolérance

9.2.1 Données issues d'études cliniques

L'étude de phase III TRIBUTE a évalué TRIMBOW versus l'association fixe ULTIBRO BREEZHALER (bithérapie LABA (indacatérol)/LAMA (BG) et a été fournie par le laboratoire dans le cadre de sa demande d'extension d'indication chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA. Elle est présentée dans un avis spécifique.

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

TRIMBOW fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen.

Tableau 1. Synthèse des risques identifiés importants, des risques potentiels importants et des informations manquantes

Risques identifiés importants	Aucun
Risques potentiels importants	Evénements cardio et cérébrovasculaires
Informations manquantes	Aucun

9.2.3 Données issues des PSUR

Entre le 31 juillet 2017 (1^{ère} mise sur le marché de TRIMBOW) et le 16 juillet 2018 (fin de la période de référence du dernier PSUR fourni), un total de 304 455 flacons de TRIMBOW a été vendu dans le monde.

L'analyse des données de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence de signal susceptible de modifier le profil de tolérance de TRIMBOW. Le profil de tolérance connu de TRIMBOW n'est pas modifié.

9.2.4 Données issues du RCP

Le RCP a fait l'objet de quelques actualisations basées sur l'actualisation des données de pharmacovigilance et les effets indésirables signalés dans les RCP d'au moins un des composants de cette association fixe. Le tableau récapitulatif des effets indésirables listés au RCP est présenté ci-après.

Tableau 2. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence²
Infections et infestations	Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale ¹ , infection des voies urinaires ¹ , rhinopharyngite ¹	Fréquent
	Grippe ¹ , mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne ¹ , sinusite ¹ , rhinite ¹ , gastroentérite ¹ , candidose vulvovaginale ¹	Peu fréquent
	Mycoses des voies respiratoires basses	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Granulopénie ¹	Peu fréquent
	Thrombopénie ¹	Très rare
Affections du système immunitaire	Dermatite allergique ¹	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Rare
Affections endocriniennes	Inhibition des fonctions surrénaliennes ¹	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
	Baisse de l'appétit	Rare

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence ²
Affections psychiatriques	Impatiences ¹	Peu fréquent
	Hyperactivité psychomotrice ¹ , troubles du sommeil ¹ , anxiété, syndrome dépressif ¹ , agression ¹ , troubles du comportement (principalement chez l'enfant) ¹	Fréquence indéterminée
	Insomnie	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie ¹ , hypoesthésie ¹	Peu fréquent
	Hypersomnie	Rare
Affections oculaires	Vision floue ¹ (voir également rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée
	Glaucome ¹ , cataracte ¹	Très rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Inflammation de la trompe d'Eustache ¹	Peu fréquent
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie ¹ , palpitations	Peu fréquent
	Angor (stable ¹ et instable), extrasystoles ventriculaires ¹ , tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale	Rare
Affections vasculaires	Hyperhémie ¹ , bouffée vaso-motrice ¹ , hypertension artérielle	Peu fréquent
	Hématome	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie	Fréquent
	Toux, toux productive ¹ , irritation de la gorge, épistaxis ¹	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal ¹ , douleur oropharyngée, érythème pharyngé, inflammation du pharynx, gorge sèche	Rare
	Dyspnée ¹	Très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ¹ , bouche sèche, dysphagie ¹ , nausées, dyspepsie ¹ , sensation de brûlure des lèvres ¹ , caries dentaires ¹ , stomatite (aphteuse)	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ¹ , urticaire ¹ , prurit, hyperhidrose ¹	Peu fréquent
	Angioœdème ¹	Rare
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses ¹ , douleur musculosquelettique du thorax ¹	Peu fréquent
	Retard de croissance ¹	Très rare
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie, rétention urinaire, néphrite ¹	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹	Peu fréquent
	Asthénie	Rare
	Œdèmes périphériques ¹	Très rare
Investigations	Protéine C-réactive augmentée ¹ , numération plaquettaire augmentée ¹ , acides gras libres augmentés ¹ , insuline sanguine augmentée ¹ , acidocétose ¹ , diminution de la cortisolémie ¹	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle ¹ , diminution de la pression artérielle ¹	Rare
	Diminution de la densité osseuse ¹	Très rare

¹ Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de TRIMBOW ; ² La fréquence des réactions indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA.

09.3 Données d'utilisation

Selon les données de remboursement en ville du DCIRS, 10 005 patients ont eu au moins un remboursement de TRIMBOW entre le 28/06/2018 et le 31/12/2018.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La Commission rappelle :

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

La stratégie thérapeutique recommandée par la SPLF⁶ en 2016 est la suivante :

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

Il est à noter que les recommandations GOLD 2019² incluent le taux d'éosinophiles sanguins dans la prise de décision du traitement pharmacologique pour les patients. Considérant qu'un traitement par CSI n'aurait pas ou peu d'effet chez les patients ayant un taux d'éosinophiles < 100 cellules/ μ L, l'ajout d'un CSI devrait être réservée aux patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 100 cellules/ μ L.

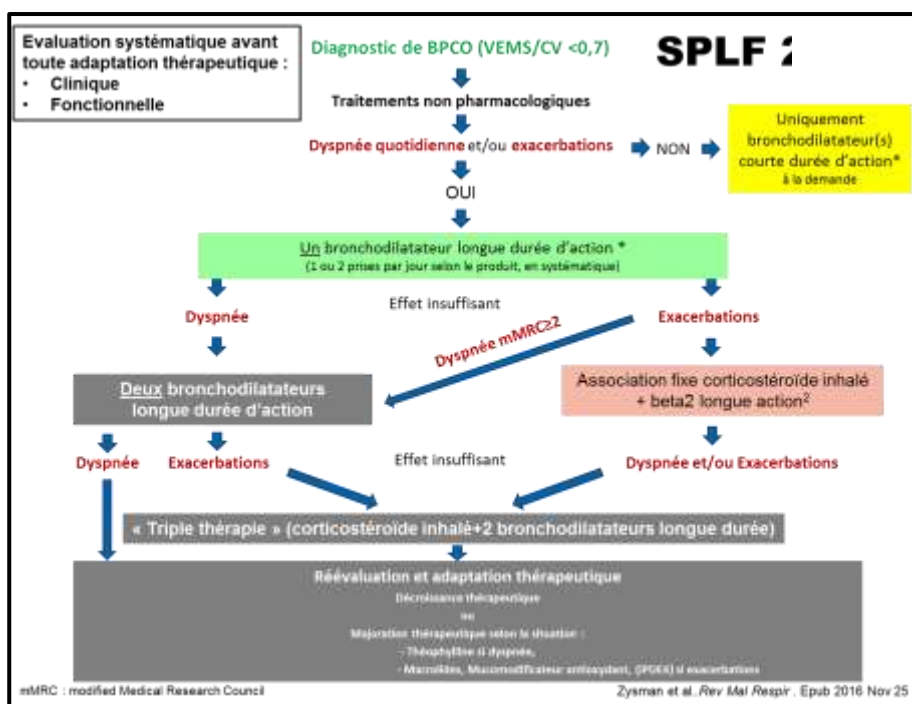


Figure 1. Algorithme thérapeutique recommandé par la SPLF⁴

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

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

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

La Commission rappelle qu'au stade de la bithérapie, l'association d'un LABA et d'un CSI est à réserver aux patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative associée. Chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC ≥ 2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
 - ▶ TRIMBOW entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO.
 - ▶ TRIMBOW associe deux bronchodilatateurs de longue durée d'action, formotérol (LABA) et glycopyrronium (LAMA) et un corticoïde inhalé, béclométasone. Cette triple association fixe a démontré sa supériorité par rapport à l'association d'un LABA et d'un CSI sur le VEMS, la survenue d'exacerbations, la qualité de vie et les symptômes de dyspnée. Toutefois, les différences observées étaient modestes. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
 - ▶ Les alternatives thérapeutiques représentées par les CSI, les LABA et les LAMA utilisés en triple association fixe ou libre sont nombreuses.
 - ▶ TRIMBOW est une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un CSI. L'escalade vers une trithérapie LABA/LAMA/CSI doit être réservée aux patients qui continuent à présenter des exacerbations sous un traitement par LABA/CSI.
- ▶ Intérêt de santé publique :
- Compte tenu :
- de la gravité de la maladie,
 - de sa prévalence élevée,
 - du besoin médical partiellement couvert par les CSI et les bronchodilatateurs actuellement disponibles,
 - de l'absence de réponse supplémentaire de TRIMBOW au besoin médical en l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,
- TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRIMBOW sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de TRIMBOW sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante

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

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

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription.

► **Demandes de données**

La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018) :

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

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

► **Autres demandes**

La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association CIS/LAMA/LABA chez les patients atteints de BPCO.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2019

Date d'examen par la Commission : 4 septembre 2019

***dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté /
bromure de glycopyrronium***

**TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon
pressurisé**

Boîte de 1 inhalateur contenant 120 bouffées (CIP : 34009 301 092 5 0)

**TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon
pressurisé**

Boîte de 1 inhalateur contenant 60 bouffées (CIP : 34009 301 092 4 3)

Laboratoire CHIESI

Code ATC	R03AL09 (formotérol, glycopyrronium bromide et béclométhasone)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. »¹

¹ La demande de prise en charge du laboratoire est plus restreinte que l'indication octroyée par l'AMM qui comprend le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action.

SMR	Modéré dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.
ASMR	Prenant en compte : La démonstration de la supériorité de la triple association TRIMBOW (formotérol, glycopyrronium et béclométhasone) comparativement à l'association d'un LABA/LAMA (ULTIBRO à base d'indacatérol et glycopyrronium) sur la survenue d'exacerbations modérées à sévères (critère de jugement principal), Les différences modestes d'efficacité entre les deux groupes dont la pertinence clinique est difficile à établir, la Commission considère que TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO sévère.
ISP	TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	TRIMBOW est une association fixe triple, à base de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + LAMA. L'escalade vers une trithérapie CSI/LAMA/LABA doit être réservée aux patients qui continuent à présenter des exacerbations sous un traitement par LABA/LAMA. TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.
Recommandations de la Commission	► Demande de données La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018) : « La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW 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 TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. » ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues compte-tenu du risque de mésusage de cette association fixe.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/11/2017 Extension de l'indication (échec d'une bithérapie LAMA/LABA) : 23/01/2019	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	R R03 R03A R03AL R03AL09	Système respiratoire Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes Adrénergiques pour inhalation Adrénergiques en association avec anticholinergiques Formotérol, glycopyrronium bromide et béclométasone

02 CONTEXTE

TRIMBOW est une association fixe d'un corticostéroïde inhalé (CSI), dipropionate de béclométasone [DPB], d'un agoniste bêta-2 adrénergique de longue durée d'action (LABA), fumarate de formotérol dihydraté [FF] et d'un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA), bromure de glycopyrronium [BG] administrée sous forme de deux inhalations deux fois par jour.

TRIMBOW a été évalué le 21 mars 2018 par la commission de la Transparence dans le « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ». Ses conclusions ont été :

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

Dans son avis, la commission de la Transparence a également :

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

Le 23 janvier 2019, TRIMBOW a obtenu une extension de son indication d'AMM dans le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA.

Le laboratoire sollicite l'inscription de TRIMBOW sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés aux collectivités dans cette extension d'indication uniquement dans le traitement continu de la BPCO sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA.

Le laboratoire sollicite en parallèle la réévaluation de TRIMBOW dans son autre indication, à savoir le traitement continu de la BPCO sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante

par l'association d'un CSI et d'un LABA (avis du 21 mars 2018). Cette évaluation fait l'objet d'un avis séparé.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action ».

Cet avis concerne le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. »

05 BESOIN MEDICAL

La BPCO est, selon la définition du GOLD², « une maladie fréquente, qui peut être prévenue et traitée, caractérisée par la persistance de symptômes respiratoires et une gêne à l'écoulement de l'air secondaires à des anomalies des voies aériennes et/ou des alvéoles résultant d'une exposition importante à des particules ou gaz nocifs ».

Pour les patients, la BPCO est une source majeure de handicap par la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les manifestations extra-respiratoires qu'elle entraîne. Les exacerbations de BPCO représentent la complication la plus fréquente, parfois mortelle, de la maladie. D'après le comité GOLD, l'évaluation de la sévérité de la BPCO doit prendre en compte la sévérité de l'obstruction bronchique selon le VEMS, critère historique de classement de la BPCO par stade de sévérité³ mais aussi des critères cliniques tels que l'ampleur de la dyspnée, l'impact de la BPCO sur l'état de santé général et le nombre d'exacerbations.

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

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO restent rares. D'après un rapport de la Direction générale de la santé (DGS) de 2007 dressant la situation épidémiologique de la BPCO en France, les données françaises et internationales convergent vers une prévalence de 6 à 10 % de la population adulte de plus de 40 ans⁴, soit rapporté à la population française entre 2 et 3,4 millions de personnes. Les formes sévères représenteraient 10 à 15 % des cas soit entre 200 000

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

³ Stade I léger : VEMS $\geq$ 80 % de la valeur prédite ; Stade II modéré : 50 % $\leq$ VEMS < 80 % valeur prédite ; Stade III sévère : 30 % $\leq$ VEMS < 50 % valeur prédite ; Stade IV très sévère : VEMS < 30 % valeur prédite

⁴ Direction générale de la santé. Etude épidémiologique sur la BPCO. Rapport final. Paris: DGS; 2007. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_2007-2.pdf.

et 500 000 personnes. La BPCO est une cause importante de morbidité chronique et de mortalité dans le monde entier. En France, d'après une estimation de Santé Publique France, environ 18 000 décès ont été liés à la BPCO en 2014⁵.

La prise en charge de la BPCO repose sur :

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

D'après les recommandations GOLD 2019 et de la SPLF^{6,7}, le traitement pharmacologique de la BPCO se fait par paliers, en fonction de la sévérité, des symptômes prédominants de BPCO (dyspnée, exacerbations) et de la réponse au traitement.

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

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

Compte-tenu de l'efficacité symptomatique modeste des bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés actuellement disponibles, et du poids de santé publique que représente la BPCO par sa fréquence, le handicap et la mortalité qui lui sont associés, le besoin médical dans le traitement de la BPCO sévère est partiellement couvert par les alternatives disponibles (associations triples libres ou fixes de CSI, de LABA et de LAMA).

⁵ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-insuffisance-respiratoire-chronique/Surveillance-epidemiologique-de-la-broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-de-l-insuffisance-respiratoire-chronique-en-France> [consulté le 29/01/2019]

⁶ Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48.

⁷ Zysman M et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de la bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Proposition de la Société de pneumologie de langue française. Revue des Maladies Respiratoires 2016;33:831-940.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW 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 avec un LABA.

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
LAMA					
SEEBRI BREEZHALER 44 µg (glycopyrronium) Novartis Pharma	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	24/07/2013 Inscription	Important	ASMR V	Oui
SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose (tiotropium) Boehringer Ingelheim		03/02/2016 RI	Important	NA	Oui
INCRUSE 55 µg (umécliclinium) GlaxoSmithKline		20/01/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui
Associations fixes CSI/LABA					
DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) Teva Santé	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	04/03/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée	14/12/2014 EI	Modéré	ASMR V	Oui
INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	17/02/2016 EI	Modéré	ASMR V	Oui
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	08/03/2017 RI et EI	Modéré	NA	Oui
SYMBICORT RAPIHALER	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents	30/11/2016	Modéré	ASMR V	Oui

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i>	d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	Inscription			
AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µg/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>Sandoz SAS</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	16/12/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Non
SALMESON 500 µg/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>Medipha Santé SAS</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	16/12/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	22/02/2017 RI	Modéré	NA	Oui
AERIVIO SPIROMAX 50 µg/500 µg (salmétérol / fluticasone) <i>Teva Santé</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbation répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	03/05/2017 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
RELVAR ELLIPTA 92/22 µg REVINTY ELLIPTA 92/22 µg (vilanterol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	17/12/2014 08/03/2017 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
Associations fixes LABA/LAMA					
ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg (indacatérol / glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	25/10/2017 Réévaluation	Modéré	ASMR V	Oui
ANORO 55/22 µg (vilanterol / uméclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i>		07/09/2016 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>		07/09/2016 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
Associations fixes CSI/LABA/LAMA					
TRELEGY 92/55/22 µg (fluticasone / umeclidinium / vilanterol) <i>Chiesi, France</i>	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA	21/03/2018 Inscription 10/04/2019 Réévaluation+EI	Modéré dans la BPCO sévère	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* : Spécialité pour laquelle il existe des génériques ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde ; * : arrêté d'inscription au remboursement de l'EI non encore paru

06.1 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.

07 PRISE EN CHARGE A L'ETRANGER

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser la date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Autriche	Oui (février 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Belgique	Oui (mars 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Croatie	Oui (mai 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
République Tchèque	Oui (novembre 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Danemark	Oui (août 2017) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA Remboursement conditionnel
Estonie	Oui (janvier 2019) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA chez le patient sévère uniquement
Finlande	Oui (novembre 2017)	Post CSI-LABA
Allemagne	Oui (octobre 2017) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Grèce	En cours	Post CSI-LABA
Hongrie	Oui (septembre 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Italie	Oui (septembre 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA conditionné à une prescription par un spécialiste
Lituanie	Oui (septembre 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Norvège	Oui (octobre 2017) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Slovaquie	Oui (mai 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Slovénie	Oui (mai 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Espagne	Oui (juin 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Suède	Oui (septembre 2017) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Pays Bas	Oui (décembre 2017) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Turquie	Oui (octobre 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA
Royaume-Uni	Oui (août 2018) En cours dans l'EI	Post CSI-LABA chez le patient sévère uniquement

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'extension d'indication de TRIMBOW chez les patients traités de façon non satisfaisante par l'association d'un LABA/LAMA repose sur l'étude TRIBUTE, étude randomisée, double aveugle de 12 mois dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'association fixe TRIMBOW (association triple LABA [FF] /LAMA [BG] /CSI [DPB])⁸ comparativement à l'association fixe ULTIBRO BREEZHALER (bithérapie LABA [indacatérol]/LAMA [BG]) sur le taux d'exacerbations modérées ou sévères chez des patients atteints de BPCO sévère.

8.1.1 Méthodes de l'étude TRIBUTE

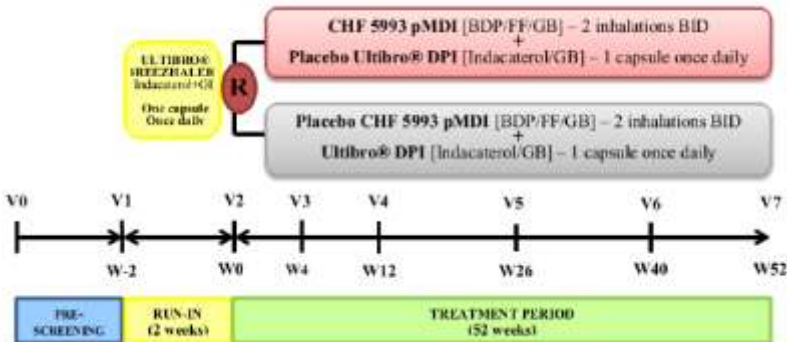
Référence	Etude TRIBUTE Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084.
Clinicaltrials.gov	NCT02579850
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association DPB/FF/BG versus l'association fixe indacatérol/BG en termes de taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement
Type de l'étude	Etude de phase IIIb, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, double placebo et en deux bras parallèles, versus l'association fixe indacatérol/BG La randomisation était stratifiée sur le pays et le niveau d'obstruction bronchique
Date et durée de l'étude	29 mai 2015 (1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient) – 10 juillet 2017 (dernière visite du dernier patient) Etude conduite dans 187 centres dans 17 pays (aucun patient inclus en France)
Principaux critères d'inclusion	Patients : - Agés d'au moins 40 ans, fumeurs ou ex-fumeurs et avec un antécédent de tabagisme d'au moins 10 paquets-années ; - Avec un diagnostic de BPCO sévère ou très sévère selon les critères GOLD 2014 (avec un volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] post-bronchodilatateur < 50 % de la valeur théorique et un rapport VEMS/capacité vitale forcée [CVF] post-bronchodilatateur < 0,7) ; - Avec des antécédents documentés d'au moins une exacerbation au cours des 12 mois précédent le screening⁹ ; - Traités par une double association (CSI/LABA, CSI/LAMA ou LABA/LAMA) ou uniquement par un LAMA depuis au moins 2 mois avant le screening (triple thérapie non autorisée) ; - Symptomatiques à la visite de pré-inclusion avec un score COPD <i>assessment test</i> (CAT) $\geq 10$¹⁰
Principaux critères de non inclusion	Patients ayant : - Un diagnostic d'asthme nécessitant un traitement par corticoïdes (oraux ou inhalés) - Une affection respiratoire autre qu'une BPCO qui pourrait avoir un impact sur l'efficacité du traitement de l'étude selon l'avis de l'investigateur - Un traitement par CSI (>3 jours) ou antibiotiques (>7 jours) pour une exacerbation, un

⁸ FF/BG/DPB = fumarate de formotérol dihydraté/bromure de glycopyrronium/dipropionate de béclométazone

⁹ Une exacerbation était définie par une aggravation prolongée de l'état du patient (dyspnée, toux et/ou production d'expectoration/purulence), au-delà des variations normales quotidiennes, d'apparition rapide et nécessitant soit un changement du traitement régulier chez un patient avec une BPCO sous-jacente, comprenant la prescription de corticostéroïdes systémiques et/ou d'antibiotiques, soit l'hospitalisation du patient. Un passage aux urgences pour une exacerbation de BPCO était considéré comme acceptable pour remplir ce critère. Les exacerbations étaient classées comme modérées ou sévères selon la définition de l'EMA :

- Modérée : exacerbation nécessitant un traitement par corticostéroïde par voie systémique et/ou des antibiotiques
- Sévère : exacerbation nécessitant une hospitalisation du patient ou conduisant au décès

¹⁰ Le CAT (COPD *assessment test*) est un questionnaire auto-administré visant à évaluer les symptômes et la qualité des patients ; il inclut 8 items cotés de 0 (je suis très heureux) à 5 (je suis très triste) ; Le score peut être compris entre 0 et 40 ; Un patient est considéré comme symptomatique avec nécessité d'une optimisation de la prise en charge pour un score CAT ≥ 10

	traitement antibiotique pour une infection des voies respiratoires basses, un traitement par inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 au cours des 4 semaines précédant le screening ou pendant la période de run-in, - Une exacerbation au cours de la période de « run-in » - Une oxygénothérapie à long terme (au moins 12 heures par jour)
Schéma de l'étude	 BDP : dipropionate de béclométhasone ; b.i.d. : deux fois par jour ; DPI : poudre pour inhalation en gélule ; FF : fumarate de formotérol ; GB : bromure de glycopyrronium ; pMDI : aérosol doseur pressurisé ; R : randomisation ; V = visite ; W = semaine. Le Breezhaler correspond au Handihaler. Source : Figure 1 du rapport de l'étude TRIBUTE.
Traitements étudiés	Les patients étaient randomisés pour recevoir soit : • la triple association DPB/FF/BG (87 µg/5 µg/9 µg) (TRIMBOW) en aérosol doseur pressurisé (forme spray), à la posologie de deux inhalations deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 400/24/50 µg ; • ou la double association indacatérol/BG (85 µg/43 µg) (ULTIBRO BREEZHALER), poudre pour inhalation en gélule, à la posologie d'une gélule une fois par jour
Critère de jugement principal	Taux d'exacerbations modérées et sévères évaluées par l'investigateur sur 52 semaines de traitement
Critères de jugement secondaires	13 critères de jugements secondaires exploratoires ont été définis : - Délai de survenue de la première exacerbation modérée à sévère - Taux d'exacerbations sévères sur les 52 semaines de traitement - Délai de survenue de la première exacerbation sévère - Taux d'exacerbations modérées sur les 52 semaines de traitement - Variation du VEMS matinal pré-dose à chaque visite et sur toute la période de traitement par rapport à la valeur à l'inclusion - Patients répondeurs en termes de VEMS matinal pré-dose (définie par une variation $\geq$ 100 ml par rapport à baseline) à S26 et S52 - Variation de la CVF matinale pré-dose à chaque visite et sur toute la période de traitement par rapport à la baseline - Evolution du score <i>EXACT-Respiratory Symptoms</i> (E-RS¹¹), qui dérive du score EXACT-PRO (ne prend en compte que les questions 1 à 11 de ce score) - Evolution du score CAT¹⁰ entre la valeur à l'inclusion et la fin du traitement - Variation par rapport à la valeur à l'inclusion du pourcentage de jour sans prise de traitement de secours et de l'utilisation de traitement de secours en moyenne (en nombre de pulvérisations/jour) Dont 3 critères exploratoires évaluant la qualité de vie - Evolution sur le score total SGRQ (« <i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i> »¹²) et par domaine à chaque visite et sur toute la période par rapport à la valeur à l'inclusion - Patients répondeurs en termes de SGRQ (définie par une amélioration du score total par rapport à la valeur à l'inclusion de plus de 4 points – i.e. diminution du score), à S26 et S52 - L'état de santé selon l'échelle visuelle analogique l'EQ-5D-3L
Taille de l'échantillon	Il a été prévu de randomiser 1 534 patients (767 par groupe) pour détecter un ratio de 0,80 entre les groupes sur le critère principal avec une puissance de 85% et risque α bilatéral de 0,05 :

¹¹ Le score ERS (*EXACT-Respiratory Symptoms*) comprend 14 items couvrant les domaines suivants : dyspnée, toux, expectorations, symptômes pulmonaires et état général. Le score s'étend de 0 à 100, les scores les plus élevés correspondent aux patients les plus sévères.

¹² Le SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) est un questionnaire de qualité de vie composé de 76 items développés pour mesurer l'état de santé en cas d'obstruction chronique des voies aériennes. Trois catégories sont évaluées dans le questionnaire SGRQ : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie).

	• Un modèle binomial négatif pour le taux d'exacerbations • Un paramètre de dispersion égal à 0,56 • Un taux d'exacerbations dans le bras de la double association de 0,90 (correspondant à un taux d'exacerbations de 0,72 dans le groupe de la triple association)
Méthode d'analyse des résultats	<u>Méthode d'analyse statistique pour le critère principal :</u> Le nombre d'exacerbations modérées et sévères a été analysé à partir d'un modèle binomial négatif prenant en compte le traitement, le pays, le nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente, la sévérité de l'obstruction et le statut tabagique comme effets fixes et le temps passé par le patient dans l'étude comme pondération. Le taux d'exacerbations ajusté dans chaque bras et le ratio ajusté avec les IC₉₅ ont été estimés à partir de ce modèle. L'analyse du critère principal a été réalisée sur la population en ITT modifiée La supériorité de la triple association DPB/FF/BG par rapport à la double association indacatérol/BG était démontrée si la borne supérieure de l'IC₉₅ du ratio ajusté pour les exacerbations était inférieure à 1. <u>Méthode d'analyses statistiques pour les critères secondaires :</u> L'analyse des critères secondaires était non hiérarchisée. Le délai de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère et le délai de survenue de la première exacerbation sévère ont été analysés à partir d'un modèle des risques proportionnels de Cox. <u>Analyses en sous-groupes exploratoires :</u> Des analyses en sous-groupes sur le critère des exacerbations modérées et sévères et sur le critère du VEMS matinal pré-dose ont été réalisées dans la population ITT en fonction : de la sévérité de l'obstruction, du statut tabagique, du sexe, du taux d'éosinophiles sanguins <u>Populations d'analyse :</u> Trois populations d'analyse étaient définies : - Population de tolérance : définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement - Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une évaluation de l'efficacité après l'inclusion - Population per protocol (PP) : définie par l'ensemble des patients de la population ITT modifiée n'ayant pas de déviation majeure au protocole L'analyse principale étant une analyse de supériorité, les analyses pour l'efficacité ont été réalisées sur la population ITT modifiée. Ces analyses ont été répétées sur la population PP comme analyses de sensibilité.

8.1.2 Résultats de l'étude TRIBUTE

► Effectifs

Au total, 1 532 patients ont été randomisés dans l'étude TRIBUTE :

- Bras association triple DPB/FF/BG : n=764 ;
- Bras association double indacatérol/BG : n=768.

La majorité des patients a terminé l'étude (85,8 %) quel que soit le bras. La proportion de patients ayant arrêté le traitement était de 12,8 % (n=98) dans le bras DPB/FF/BG et de 15,6 % (n=120) dans le bras indacatérol/BG principalement suite à un retrait de consentement (cf. figure 1).

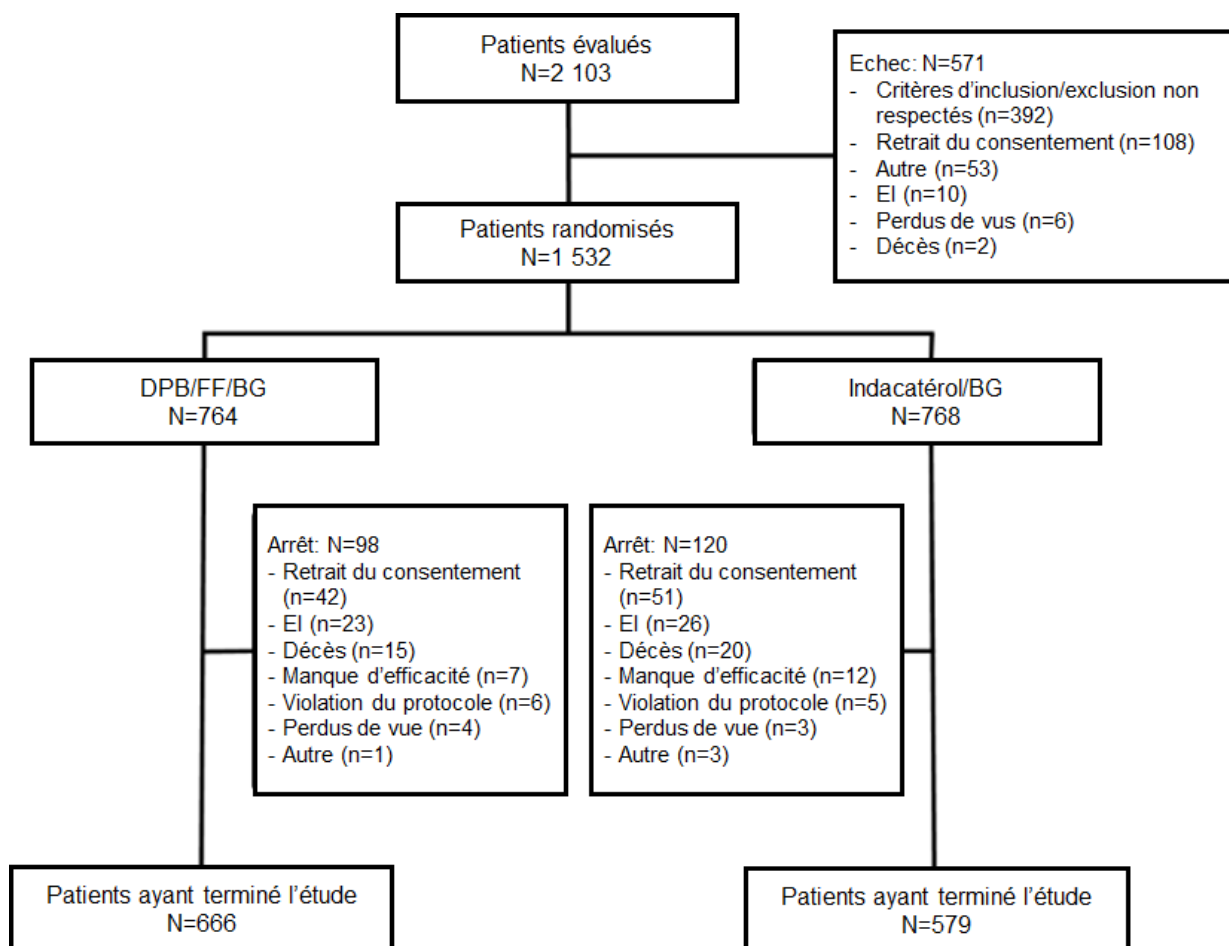


Figure 1. Disposition des patients (étude TRIBUTE). Source : Figure 2 du rapport de l'étude TRIBUTE

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Les patients étaient majoritairement des hommes (71,8 %). L'âge moyen des patients était de 64,5 (± 7,7 ans). Le délai moyen depuis le diagnostic de la BPCO était de 8 ans (± 5,7). Le nombre moyen d'exacerbations rapportées au cours de l'année précédant l'inclusion était de 1,2 quel que soit le groupe. La proportion de patients ayant eu 2 exacerbations au cours de l'année précédant l'inclusion était de 15,4 %. Tous les patients étaient soit des anciens fumeurs soit des fumeurs actifs avec un nombre moyen de 39,9 paquets-années. La durée moyenne du tabagisme était de 38,3 ans.

Près de 85 % des patients recevaient un traitement par une bithérapie LABA/CSI (60 %) ou LABA/LAMA (25 %). Aucun patient n'avait reçu de triple association avant d'être inclus dans l'étude.

Tableau 1. Caractéristiques de patients à l'inclusion (population de tolérance)

Caractéristiques	Groupe DPB/FF/BG N=764	Groupe Indacatérol/BG N=768
Age, classe d'âge, n (%)		
< 65 ans	389 (50,9)	376 (49,0)
65-74 ans	294 (38,5)	312 (40,6)
≥ 75 ans	81 (10,6)	80 (10,4)
Sexe, n (%)		
Homme	548 (71,7)	552 (71,9)
Femme	216 (28,3)	216 (28,1)
Délai depuis le 1^{er} diagnostic de BPCO, année		
Névalué	764	768
Moyenne ± ET	8,16 ± 5,76	7,99 ± 5,64
Min.-max.	1,1 - 41,4	1,1 - 40,3
Caractéristiques prédominantes de la BPCO^a, n (%)		
Bronchite chronique	434 (56,8)	421 (54,8)
Emphysème	227 (29,7)	235 (30,6)
Bronchite chronique et emphysème	103 (13,5)	112 (14,6)
Nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente		
Névalué	764	768
Moyenne	1,2	1,2
Min.-max.	1 - 6	1 - 4
1, n (%)	612 (80,1)	626 (81,5)
2, n (%)	124 (16,2)	112 (14,6)
≥ 3, n (%)	28 (3,7)	30 (3,9)
Délai depuis la dernière exacerbation documentée, mois		
Névalué	764	768
Moyenne ± ET	5,31 ± 2,82	5,45 ± 2,84
Min.-max.	0,2 - 12,0	0,3 - 12,0
Traitement pour la BPCO reçu à l'inclusion dans l'étude, n (%)		
CSI/LABA	467 (61,1)	465 (60,5)
CSI/LAMA	36 (4,7)	24 (3,1)
LABA/LAMA	183 (24,0)	199 (25,9)
LAMA	77 (10,1)	80 (10,4)
Donnée manquante	1 (0,1)	0
Utilisation d'une chambre d'inhalation avant l'étude, n (%)		
Oui	123 (16,1)	133 (17,3)
Non	641 (83,9)	635 (82,7)
Tabagisme au screening, n (%)		
Ancien fumeur	413 (54,1)	436 (56,8)
Fumeur actuel	351 (45,9)	332 (43,2)
Durée du tabagisme, année		
Névalué	764	768
Moyenne ± ET	38,7 ± 10,9	38,0 ± 10,6
Min.-max.	6 - 66	10 - 67
Nombre de paquet-années		
Névalué	764	768
Moyenne ± ET	39,91 ± 20,81	39,80 ± 20,14
Min.-max.	10,0 - 240,0	10,0 - 147,0
VEMS, L		
Névalué	761	767
Moyenne ± ET	1,122 ± 0,364	1,130 ± 0,387
Min.-max.	0,31 - 2,44	0,27 - 2,53
CVF, L		
Névalué	761	767
Moyenne ± ET	2,757 ± 0,810	2,697 ± 0,828
Min.-max.	0,88 - 5,73	0,86 - 5,12
Score CAT à l'inclusion		
Névalué	763	768
Moyenne ± ET	19,1 ± 5,7	19,5 ± 5,9
Min.-max.	3 - 38	3 - 40
Score Total SGRQ à l'inclusion		
Névalué	763	768
Moyenne ± ET	47,61 ± 14,31	47,70 ± 15,14
Min.-max.	9,9 - 99,3	2,7 - 92,8

ET : écart-type ; source : rapport de l'étude TRIBUTE

► Critère de jugement principal évalué par l'investigateur (analyse en population ITT modifiée)

Le nombre de patients du bras DPB/FF/BG présentant une exacerbation modérée à sévère a été significativement plus faible comparativement au nombre de patients du bras indacatérol/BG : respectivement 273 patients (35,7 %) versus 288 patients (37,5 %) (cf. Tableau 2).

Tableau 2. Critère principal d'efficacité sur les exacerbations modérées et sévères (population ITT modifiée)

		Groupe DPB/FF/BG N=764	Groupe Indacatérol/BG N=768
Durée total de suivi des patients (patients années)		717,97	707,36
Exacerbations modérées et sévères	Patients, n(%)	273 (35,7)	288 (37,5)
	Exacerbations, n	433	485
	Taux d'exacerbations par patient et par an	0,603	0,686
	Taux ajusté d'exacerbations par patient et par an [IC ₉₅]	0,504 [0,447 ; 0,569]	0,595 [0,530 ; 0,668]
	Rapport des taux ajustés [IC ₉₅] p	0,848 [0,723 ; 0,995] 0,043	

Source : rapport de l'étude TRIBUTE

Analyses de sensibilité sur le critère de jugement principal :

L'analyse per protocole n'a pas permis de montrer une différence statistiquement significative entre les groupes DPB/FF/BG et indacatérol/BG avec un taux annuel ajusté d'exacerbations par patient de 0,486 IC₉₅ [0,430 ; 0,551] versus 0,573 IC₉₅ [0,508 ; 0,645] et un rapport entre les deux groupes de 0,849 (IC₉₅ [0,721 ; 1,000], p = 0,050).

► Critères de jugement secondaires

En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests sur les critères secondaires, les résultats du tableau 3 sont considérés comme exploratoires.

Hormis une différence modeste entre les deux groupes sur la variation du VEMS matinal pré-dose et du score de qualité de vie SGRQ, aucune différence significative n'a été constatée pour tous les autres critères secondaires analysés (taux de répondeurs au VEMS, taux de répondeurs au score SGRQ, sous-groupes des exacerbations modérées/sévères, symptômes ou utilisation de médication symptomatique).

Tableau 3. Critères secondaires exploratoires d'efficacité (population ITT modifiée)

Critères secondaires		Groupe DPB/FF/BG N=764	Groupe Indacatérol/BG N=768
Exacerbations			
Exacerbations sévères	Rapport des taux ajustés [IC ₉₅]	0,787 [0,551 ; 1,125]	
Exacerbations modérées	Rapport des taux ajustés [IC ₉₅]	0,866 [0,723 ; 1,037]	
Fonction respiratoire			
Variation du VEMS matinal pré-dose, en moyenne par rapport à l'inclusion	Différence moyenne ajustée (L) [IC ₉₅]	+ 0,022 L [0,004 ; 0,040]	
Répondeur VEMS matinal pré-dose à S26	OR [IC ₉₅]	1,176 [0,921 ; 1,503]	
Répondeur VEMS matinal pré-dose à S52	OR [IC ₉₅]	1,190 [0,913 ; 1,550]	
Variation de la CVF matinale pré-dose en moyenne par rapport à l'inclusion	Différence moyenne ajustée (L) [IC ₉₅]	+ 0,024 L [-0,010 ; 0,058]	
Symptômes et qualité de vie			
Variation du score SGRQ en moyenne par rapport à l'inclusion	Différence moyenne ajustée [IC ₉₅]	-1,68 [-2,55 ; -0,81]	
Répondeur SGRQ à S26	OR [IC ₉₅]	1,130 [0,915 ; 1,395]	
Répondeur SGRQ à S52	OR [IC ₉₅]	1,220 [0,985 ; 1,511]	
Variation des symptômes nocturnes (EXACT-PRO) en moyenne par rapport à l'inclusion	Différence moyenne ajustée [IC ₉₅]	-0,02 [-0,06 ; 0,03]	
Variation du score E-RS en moyenne par rapport à l'inclusion	Différence moyenne ajustée [IC ₉₅]	-0,31 [-0,70 ; 0,08]	
Utilisation des médicaments de secours			
Variation du % de jours sans utiliser de médicaments de secours par rapport à l'inclusion	Différence moyenne ajustée [IC ₉₅]	-1,36 % [-4,28 ; 1,56]	
Variation du nombre moyen de pulvérisations par jour de traitement de secours par rapport à l'inclusion	Différence moyenne ajustée [IC ₉₅]	-0,05 [-0,20 ; 0,10]	

08.2 Qualité de vie

L'étude TRIBUTE (étude de supériorité en double aveugle comparant DPB/FF/BG à l'association LABA/LAMA [indacatérol/BG]) a inclus une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire SGRQ en tant que critère secondaire exploratoire. Les données montrent que la différence observée entre les deux groupes sur la qualité de vie est inférieure au seuil considéré comme cliniquement pertinent. De même, le pourcentage de répondeurs (diminution du score total SGRQ d'au moins 4 unités par rapport à l'inclusion) n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude TRIBUTE

Au total, 764 patients ont reçu au moins une dose de l'association DPB/FF/BG et 768 ont reçu au moins une dose de indacatérol/BG.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable a été de 64,1 % dans le bras DPB/FF/BG et de 67,2 % dans le bras indacatérol/BG respectivement.

Au cours de l'étude TRIBUTE, 5,6 % des patients du groupe DPB/FF/BG (n=43) et 4,8 % des patients (n=37) du groupe indacatérol/BG ont eu un événement indésirable considéré comme lié au traitement. Le plus fréquemment rapporté dans le groupe DPB/FF/BG était une candidose orale (12 patients dans le groupe DPB/FF/BG versus 7 dans le groupe indacatérol/BG). Les autres effets rapportés chez au moins trois patients dans le groupe DPB/FF/BG étaient une sécheresse buccale (3 patients versus 6), une dysphonie (3 versus 1) et des spasmes musculaires (3 patients versus 3). Il s'agit d'effets indésirables connus des CSI, LABA et LAMA. La majorité des événements indésirables étaient d'intensité faible à modérée et a été résolue avant la fin de l'étude.

Un total de 16 patients (2,1 %) du groupe DPB/FF/BG et 21 patients du groupe indacatérol/BG ont eu un événement indésirable ayant conduit au décès. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Risque de pneumonie :

Une pneumonie (confirmée par radiographie thoracique/scanner ou examen microbactériologique) a été rapportée chez 28 patients (3,7 % des patients ; 32 événements) du bras DPB/FF/BG et chez 27 patients (3,5 % des patients ; 29 événements) du bras indacatérol/BG.

Aucun des événements graves de pneumonie (18 patients du bras DPB/FF/BG et 17 patients du bras indacatérol/BG) n'a été considéré comme lié au traitement. Il n'a pas été montré de différence significative entre les 2 groupes sur la survenue de pneumonies avec un taux de pneumonie pour 1 000 patients de 44,6 dans le bras DPB/FF/BG et de 41,0 dans le bras indacatérol/BG.

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

TRIMBOW fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen.

Tableau 4. Synthèse des risques identifiés importants, des risques potentiels importants et des informations manquantes

Risques identifiés importants	Aucun
Risques potentiels importants	Evénements cardio et cérébrovasculaires
Informations manquantes	Aucun

8.3.3 Données issues des PSUR et du RCP

Entre le 31 juillet 2017 (1^{ère} mise sur le marché de TRIMBOW) et le 16 juillet 2018 (fin de la période de référence du dernier PSUR fourni), un total de 304 455 flacons de TRIMBOW a été vendu dans le monde.

L'analyse des données de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence de signal susceptible de modifier le profil de tolérance de TRIMBOW. Le profil de tolérance connu de TRIMBOW n'est pas modifié.

8.3.4 Données issues du RCP

Le RCP a fait l'objet de quelques actualisations basées sur l'actualisation des données de pharmacovigilance et les effets indésirables signalés dans les RCP d'au moins un des composants de cette association fixe. Le tableau récapitulatif des effets indésirables listés au RCP est présenté ci-après.

Tableau 5. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence ²
Infections et infestations	Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale ¹ , infection des voies urinaires ¹ , rhinopharyngite ¹	Fréquent
	Grippe ¹ , mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne ¹ , sinusite ¹ , rhinite ¹ , gastroentérite ¹ , candidose vulvovaginale ¹	Peu fréquent
	Mycoses des voies respiratoires basses	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Granulopénie ¹	Peu fréquent
	Thrombopénie ¹	Très rare
Affections du système immunitaire	Dermatite allergique ¹	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Rare
Affections endocriniennes	Inhibition des fonctions surrénaliennes ¹	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
	Baisse de l'appétit	Rare
Affections psychiatriques	Impatiences ¹	Peu fréquent
	Hyperactivité psychomotrice ¹ , troubles du sommeil ¹ , anxiété, syndrome dépressif ¹ , agression ¹ , troubles du comportement (principalement chez l'enfant) ¹	Fréquence indéterminée
	Insomnie	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie ¹ , hypoesthésie ¹	Peu fréquent
	Hypersomnie	Rare
Affections oculaires	Vision floue ¹ (voir également rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée
	Glaucome ¹ , cataracte ¹	Très rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Inflammation de la trompe d'Eustache ¹	Peu fréquent
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie ¹ , palpitations	Peu fréquent
	Angor (stable ¹ et instable), extrasystoles ventriculaires ¹ , tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale	Rare
Affections vasculaires	Hyperhémie ¹ , bouffée vaso-motrice ¹ , hypertension artérielle	Peu fréquent
	Hématome	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie	Fréquent
	Toux, toux productive ¹ , irritation de la gorge, épistaxis ¹	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal ¹ , douleur oropharyngée, érythème pharyngé, inflammation du pharynx, gorge sèche	Rare
	Dyspnée ¹	Très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ¹ , bouche sèche, dysphagie ¹ , nausées, dyspepsie ¹ , sensation de brûlure des lèvres ¹ , caries dentaires ¹ , stomatite (aphteuse)	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ¹ , urticaire ¹ , prurit, hyperhidrose ¹	Peu fréquent
	Angioœdème ¹	Rare
Affections musculosquelettiques et du	Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses ¹ , douleur musculosquelettique du thorax ¹	Peu fréquent

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence ²
tissu conjonctif	Retard de croissance ¹	Très rare
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie, rétention urinaire, néphrite ¹	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹	Peu fréquent
	Asthénie	Rare
	Œdèmes périphériques ¹	Très rare
Investigations	Protéine C-réactive augmentée ¹ , numération plaquettaire augmentée ¹ , acides gras libres augmentés ¹ , insuline sanguine augmentée ¹ , acidocétose ¹ , diminution de la cortisolémie ¹	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle ¹ , diminution de la pression artérielle ¹	Rare
	Diminution de la densité osseuse ¹	Très rare

¹ Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de TRIMBOW ; ² La fréquence des réactions indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA.

08.4 Résumé & discussion

L'extension d'indication de TRIMBOW (DPB/BG/FF 87/5/9 µg), triple association fixe d'un CSI/LAMA/LABA (DPB/FF/BG) dans le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA repose sur les résultats de l'étude TRIBUTE, étude de supériorité de 52 semaines, randomisée, double aveugle ayant comparé TRIMBOW à une association LABA/LAMA (indacatérol/BG [ULTIBRO] BREEZHALER) sur le taux d'exacerbations modérées à sévères.

Efficacité :

Au total, 1 532 patients adultes atteints de BPCO sévère ont été randomisés dans l'étude TRIBUTE : dont 764 dans le groupe association triple DPB/FF/BG et 768 dans le groupe association double indacatérol/BG.

Le nombre de patients du bras DPB/FF/BG présentant une exacerbation modérée ou sévère a été significativement plus faible comparativement au nombre de patients du bras indacatérol/BG à 52 semaines, avec un taux annuel ajusté d'exacerbations par patient de 0,504 IC₉₅ [0,447 ; 0,569] versus 0,595 IC₉₅ [0,530 ; 0,668] respectivement et un rapport entre les deux groupes de 0,848 (IC₉₅ [0,723 ; 0,995], $p = 0,043$, population ITTmodifiée) (critère de jugement principal). Les résultats de l'analyse de sensibilité par protocole étaient non significatifs.

Les critères secondaires d'efficacité ainsi que de qualité de vie ont fait l'objet d'analyses exploratoires et montrent :

- l'absence de différence entre les groupes DPB/FF/BG et indacatérol/BG sur les critères secondaires évaluant les exacerbations ;
- une différence modeste entre les deux groupes sur la variation du VEMS matinal pré-dose par rapport à l'inclusion mais l'absence de différence sur le pourcentage de patients répondeurs (variation du VEMS ≥ 100 ml) ;
- une amélioration mineure, inférieure au seuil considéré comme cliniquement pertinent, de la qualité de vie sur le score total SGRQ ; une absence de différence sur le pourcentage de patients répondeurs (diminution du score total SGRQ d'au moins 4 unités par rapport à l'inclusion).

Effets indésirables :

Le profil de tolérance de TRIMBOW est cohérent avec celui connu des trois principes actifs de cette association fixe. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude TRIBUTE étaient les suivants : une candidose orale, une sécheresse buccale, une toux, des spasmes musculaires, une hypertension, une gorge sèche, une dysphonie et une irritation de la gorge. Depuis la commercialisation de TRIMBOW, aucun effet indésirable inattendu n'a été identifié.

Dans son rapport d'évaluation, l'EMA a émis des réserves sur la qualité des données rapportées et les procédures d'audit mises en œuvre par le laboratoire pour l'étude TRIBUTE sans pour autant remettre en cause ses résultats¹³.

Discussion :

- L'association fixe triple TRIMBOW (DPB/FF/BG) permet une simplification du traitement chez des patients atteints de BPCO sévère pour lesquels une triple thérapie inhalée associant deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) et un CSI est indiquée.
- Cette association triple fixe (DPB/FF/BG) a été statistiquement plus efficace que la bithérapie fixe ULTIBRO BREEZHALER, associant LABA/LAMA (indacatérol/BG) sur le taux d'exacerbations modérées à sévères (critère de jugement principal) dans une étude de 52 semaines chez des patients atteints de BPCO sévère répondant de façon non satisfaisante à une bithérapie ou monothérapie. Les différences observées entre les deux groupes étaient modestes et leur pertinence clinique difficile à établir, d'autant qu'aucune différence significative n'a été retrouvée sur la majorité des critères secondaires.
- L'absence de donnée comparative versus une autre trithérapie libre ou fixe ne permet pas de privilégier TRIMBOW à ce stade de la stratégie thérapeutique. L'intérêt d'une association fixe comparativement à la prise séparée des principes actifs sur l'observance et l'efficacité reste à démontrer.
- Les données de tolérance des études cliniques et les données de pharmacovigilance recueillies depuis la commercialisation de TRIMBOW n'ont pas montré de nouveau signal.
- Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TRIMBOW sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie.

08.5 Programme d'études

Une étude de phase III (2015-000716-18) est en cours de réalisation chez les patients asthmatiques et donnera lieu à une nouvelle indication de TRIMBOW. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité de DPB/FF/BG versus DPB/FF chez des patients asthmatiques.

¹³ Public assessment report du 13 décembre 2018. www.ema.europa.eu

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La Commission rappelle :

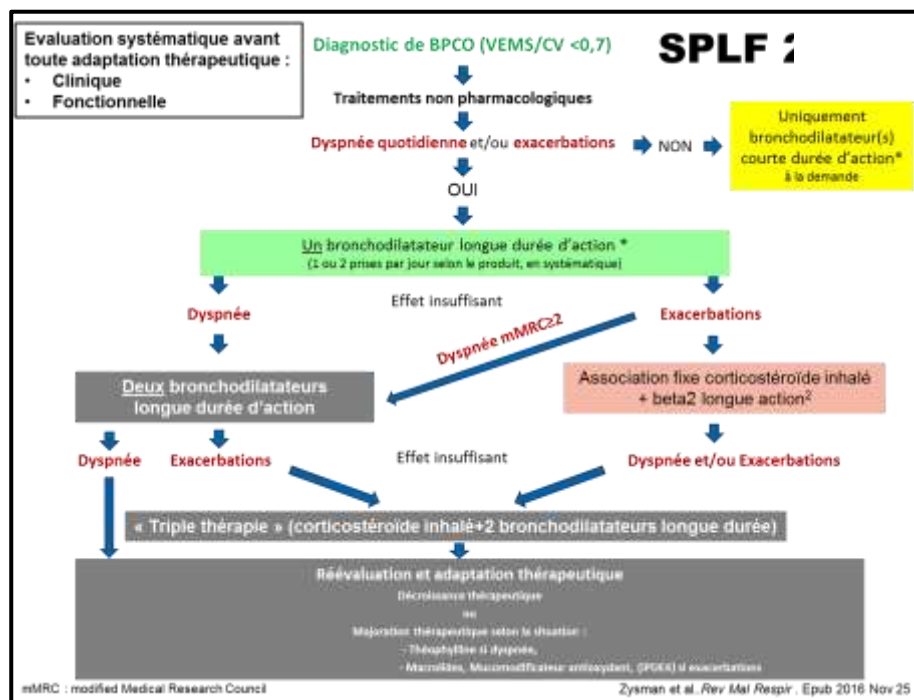
- l'importance d'accompagner les patients dans une prise en charge globale de la BPCO incluant le sevrage tabagique, l'activité physique et l'éducation thérapeutique,
- que l'observance, la technique d'utilisation du dispositif d'inhalation, les comorbidités et l'évolution de la fonction respiratoire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

La stratégie thérapeutique recommandée par la SPLF⁶ en 2016 est la suivante :

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

Il est à noter que les recommandations GOLD 2019² incluent le taux d'éosinophiles sanguins dans la prise de décision du traitement pharmacologique pour les patients. Considérant qu'un traitement par CSI n'aurait pas ou peu d'effet chez les patients ayant un taux d'éosinophiles < 100 cellules/ μ L, l'ajout d'un CSI devrait être réservée aux patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 100 cellules/ μ L.

Figure 2. Algorithme thérapeutique recommandé par la SPLF⁴



Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

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

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

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▶ TRIMBOW entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO.
- ▶ TRIMBOW associe deux bronchodilatateurs de longue durée d'action, formotérol (LABA) et glycopyrronium (LAMA) et un corticoïde inhalé, béclométasone. Cette triple association fixe a démontré sa supériorité par rapport à l'association d'un LAMA et d'un LABA sur la survenue d'exacerbations, la qualité de vie et le VEMS. Toutefois, les différences observées étaient modestes. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques représentées par les CSI, les LABA et les LAMA utilisés en triple association fixe ou libre sont nombreuses.
- ▶ TRIMBOW est une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA. L'escalade vers une trithérapie LABA/LAMA/CSI doit être réservée aux patients qui continuent à présenter des exacerbations sous un traitement par LABA/LAMA.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
Compte tenu :
 - de la gravité de la maladie,
 - de sa prévalence élevée,
 - du besoin médical partiellement couvert par les CSI et les bronchodilatateurs actuellement disponibles,
 - de l'absence de réponse supplémentaire de TRIMBOW au besoin médical en l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRIMBOW sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de TRIMBOW sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie

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

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de la triple association TRIMBOW (formotérol, glycopyrronium et béclométhasone) comparativement à l'association d'un LABA/LAMA (ULTIBRO à base d'indacatérol et glycopyrronium) sur la survenue d'exacerbations modérées à sévères (critère de jugement principal),
- les différences modestes d'efficacité entre les deux groupes dont la pertinence clinique est difficile à établir,

la Commission considère que TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO sévère.

010.3 Population cible

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

Selon les données issues de la base de données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires extrapolées à la population française, 530 000 à 560 000 patients avaient reçu au moins une délivrance de l'association LABA/LAMA en 2015¹⁴.

En l'absence de données épidémiologiques fiables, la cohorte française Colibri-BPCO est utilisée pour estimer le pourcentage de patients non contrôlés par une bithérapie LABA/LAMA, en faisant l'hypothèse que ces données sont transposables à la population française de patients atteints de BPCO. Une extraction des données de la cohorte française Colibri-BPCO¹⁵ de patients atteints de BPCO vus en consultation chez un pneumologue a été effectuée le 3 juillet 2017 afin de décrire le profil des patients ayant des exacerbations malgré une bithérapie LABA/LAMA. Dans cette cohorte, 133 patients ont eu au moins 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère dans l'année, sur les 451 traités par une bithérapie LABA/LAMA, soit 29,5 %. Rapporté à la population française traitée par une association LABA/LAMA selon les données de l'EGB, cela représente 155 000 à 165 000 patients.

L'extraction de la cohorte Colibri-BPCO a également permis d'estimer à 50 % la proportion de patients BPCO sévères à très sévères (GOLD III ou IV) parmi les patients non contrôlés par une bithérapie LABA/LAMA soit 78 000 à 82 000 patients.

Cette estimation présente plusieurs limites :

- Elle ne tient pas compte du mésusage connu des associations fixes inhalées (à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie par bronchodilatateur de longue durée d'action) dans la BPCO^{16,17,18} ;

¹⁴ Avis de transparence d'ANORO et SPIOLTO du 7 septembre 2016

¹⁵ Kelkel E, Herengt F, Ben Saidane H, Veale D, Jeanjean C, Pison C, Aguilaniu B. COLIBRI: Improving clinical practice and producing relevant scientific data. Rev Mal Respir 2016;33(1): 5-16.

¹⁶ Direction générale de la santé. Etude épidémiologique sur la BPCO. Rapport final. Paris: DGS; 2007. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_2007-2.pdf.

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

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

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

► Demandes de données

La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018) :

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

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

► Autres demandes

La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association CSI/LAMA/LABA dans la population des patients atteints de BPCO.

¹⁷ Jébrak G, Burgel PR, Caillaud D, Deslée G, Brinchault G, Chanez P, et al. Évolution des traitements de fond entre 2001 et 2012 chez les patients atteints de BPCO en France. Impact de la mise à disposition des anticholinergiques de longue durée d'action. *Revue des Maladies Respiratoires* 2017;34(5):535-43.

¹⁸ Brusselle G et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Oct 15.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 mars 2018

Date d'examen par la Commission : 13 décembre 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 10 janvier 2018
a fait l'objet d'une audition le 21 mars 2018*

***dipropionate de béclo mé tasone / fumarate de formotérol dihydraté /
bromure de glycopyrronium***

**TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon
pressurisé**

Boîte de 1 inhalateur contenant 120 bouffées (CIP : 34009 301 092 5 0)

**TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon
pressurisé**

Boîte de 1 inhalateur contenant 60 bouffées (CIP : 34009 301 092 4 3)

Laboratoire CHIESI

Code ATC	R03AL09 (Formotérol, glycopyrronium bromide et béclo mé tasone)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	Faible dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <u>sévère</u> 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 Insuffisant dans le traitement continu de la BPCO <u>modérée</u> 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
ASMR	Prenant en compte : - la démonstration de la supériorité de TRIMBOW comparativement à une association béclométasone/formotérol (ICS + LABA) sur le VEMS, la survenue d'exacerbations et la qualité de vie avec cependant des différences modestes ; - la démonstration de la non-infériorité de TRIMBOW comparativement une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilantérol et de la prise séparée de tiotropium sur la qualité de vie à 26 semaines, la Commission considère que TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO.
ISP	TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	TRIMBOW est une association fixe qui représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée. La Commission rappelle qu'au stade de la bithérapie, l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est à réserver aux patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative associée. Chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC ≥ 2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.
Recommandations de la Commission	► Demande de données La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW 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 TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	17/07/2017 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03A Adrénérgiques pour inhalation R03AL Adrénérgiques en association avec anticholinergiques R03AL09 Formotérol, glycopyrronium bromide et béclométazone

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités de la spécialité TRIMBOW (béclométazone 87 µg/ formotérol 5 µg/ glycopyrronium 9 µg), une association fixe de trois molécules : un corticoïde inhalé, un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action et un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action.

TRIMBOW a obtenu une AMM dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Il s'agit de la première triple association fixe inhalée dans le traitement de la BPCO. Pour rappel, à ce jour, seules des associations fixes doubles (bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action + bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action ou corticoïde inhalé + bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action) ont été évaluées par la Commission et proposées au remboursement (cf. paragraphe comparateurs cliniquement pertinents).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour.
Pour une utilisation correcte de TRIMBOW, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte.
Il sera recommandé au patient de se rincer la bouche avec de l'eau sans l'avaler ou encore se brosser les dents après l'inhalation. »

La BPCO est, selon la définition du GOLD¹, « une maladie fréquente, qui peut être prévenue et traitée, caractérisée par la persistance de symptômes respiratoires et une gêne à l'écoulement de l'air secondaires à des anomalies des voies aériennes et/ou des alvéoles résultant d'une exposition importante à des particules ou gaz nocifs ».

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

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

La BPCO une cause importante de morbidité chronique et de mortalité dans le monde entier. En France, environ 18 000 décès étaient liés à la BPCO en 2014².

La prise en charge de la BPCO repose sur :

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

D'après les recommandations GOLD et de la SPLF^{3,4}, le traitement pharmacologique de la BPCO se fait par paliers, en fonction de la sévérité et de la réponse au traitement (cf. chapitre stratégie thérapeutique).

Les bronchodilatateurs inhalés bêta-2 agonistes de longue durée d'action (LABA) et anticholinergiques de longue durée d'action (LAMA) sont le principal traitement symptomatique de la BPCO chez les patients ayant une dyspnée quotidienne et/ou des exacerbations. En cas de symptômes persistants malgré un traitement de fond bien conduit par un bronchodilatateur en monothérapie et après avoir éliminé une autre cause d'efficacité thérapeutique insuffisante, une bithérapie de deux bronchodilatateurs (LABA + LAMA) ou d'un LABA et d'un corticoïde inhalé (ICS) peut être proposée. Une triple thérapie associant un LABA, un LAMA et un ICS ne doit s'envisager qu'en cas d'échec de la bithérapie.

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

¹ Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - 2018 report [en ligne]. : Global initiative for chronic obstructive lung disease ; 2018. Disponible sur : <http://goldcopd.org>

² Surveillance épidémiologique de la broncho-pneumopathie chronique obstructive et de l'insuffisance respiratoire chronique en France. Dossier thématique de Santé publique France. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-insuffisance-respiratoire-chronique/Surveillance-epidemiologique-de-la-broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-de-l-insuffisance-respiratoire-chronique-en-France>

³ Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48.

⁴ Zyman M, Chabot F, Devillier P et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de la bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Proposition de la Société de pneumologie de langue française. Revue des Maladies Respiratoires 2016;33 :831-940

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

TRIMBOW est la première triple association fixe composée d'un ICS, d'un LABA et d'un LAMA autorisée en France.

Les médicaments comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW sont les ICS, les LABA et les LAMA lorsqu'ils sont utilisés en triple association libre (cf. Tableau 1).

Les ICS n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la BPCO lorsqu'ils sont utilisés seuls.

Tableau 1 : Comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW ayant une AMM dans le traitement symptomatique de la BPCO

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
Associations fixes LABA + ICS					
DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) Teva Santé	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.	04/03/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.	14/12/2014 EI	Modéré	ASMR V	Oui
INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.	17/02/2016 EI	Modéré	ASMR V	Oui
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	08/03/2017 RI et EI	Modéré	NA	Oui
SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	30/11/2016 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µg/50 µg/dose (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

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
SALMESON 500 µg/50 µg/dose (salmétérol / 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 (salmétérol / 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 (salmétérol / 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 (vilantérol / fluticasone) GlaxoSmithKline	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	17/12/2014 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
REVINTY ELLIPTA 92/22 µg (vilantérol / fluticasone) GlaxoSmithKline	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	08/03/2017 Inscription	Modéré	ASMR V	Non (attente publication JO)
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.		Modéré (25/10/2017)	ASMR V	Oui
BRIMICA GENUAIR 340/12 µg (formotérol / aclidinium) Menarini			Insuffisant (16/03/2016)	NA	Non
ANORO 55/22 µg (vilantérol / uméclidinium) GlaxoSmithKline			Modéré (07/09/2016)	ASMR V	Oui
SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) Boehringer Ingelheim			Modéré (07/09/2016)	ASMR V	Oui

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
LAMA					
BRETARIS GENUAIR 322 µg (aclidinium) <i>Menarini</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO.	17/04/2013 Inscription	Insuffisant	NA	Non
EKLIRA GENUAIR 322 µg (aclidinium) <i>Almirall</i>		17/04/2013 Inscription	Insuffisant	NA	Non
SEEBRI BREEZHALER 44 µg (glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>		24/07/2013 Inscription	Important	ASMR V	Oui
SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose (tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>		03/02/2016 RI	Important	NA	Oui
INCRUSE 55 µg (uméclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i>		20/01/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu ; EI : Extension d'indication ; ICS : Corticostéroïdes inhalés ; LABA : bêta-2 agoniste de longue durée d'action ; LAMA : Anticholinergique de longue durée d'action ; NA : Non applicable ; SMR : Service Médical Rendu ; RI : Renouvellement d'inscription* : Spécialité pour laquelle il existe des génériques

► Conclusion

Les comparateurs sont les ICS, les LABA et les LAMA lorsqu'ils sont utilisés en triple association libre.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser la date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Royaume-Uni	Oui (02/08/2017)	Indication AMM
Allemagne	Oui (01/09/2017)	Indication AMM
Pays-Bas	Evaluation en cours	-
Belgique	Dossier non déposé à ce jour	-
Espagne	Dossier non déposé à ce jour	-
Italie	Evaluation en cours	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité clinique de TRIMBOW (béclométasone 87 µg/ formotérol 5 µg/ tiotropium 9 µg) sous forme de solution pour inhalation administrée deux fois par jour a été évaluée au cours de trois études chez des patients ayant une BPCO sévère :

- une étude de 12 mois de supériorité versus une double association fixe béclométasone/formotérol 87/5 µg administrée à la dose de deux inhalations deux fois par jour sur la fonction pulmonaire et la dyspnée (étude TRILOGY, 1 368 patients) ;
- une étude de 12 mois de supériorité versus tiotropium 18 µg administré à la dose d'une inhalation par jour sur la réduction des exacerbations. L'étude comprenait également un groupe comparateur dans lequel les patients étaient traités par une triple association libre béclométasone/formotérol 87/5 µg (2 inhalations x 2/jour) + tiotropium 18 µg (1 inhalation/jour) (étude TRINITY, 2 691 patients)
- une étude en ouvert ayant comparé TRIMBOW à une triple association libre fluticasone/vilantérol 92/22 µg + tiotropium 18 µg (1 inhalation/jour) pendant 6 mois sur la qualité de vie (étude TRISTAR, 1 157 patients).

08.1 Efficacité

8.1.1 TRIMBOW versus formotérol/béclométasone (étude TRILOGY)

8.1.1.1 Méthodes

	Etude TRILOGY ⁵
Objectifs principaux	Démontrer la supériorité de l'association béclométasone/formotérol/tiotropium <i>versus</i> l'association composée de béclométasone/formotérol sur la fonction pulmonaire et la dyspnée chez les patients avec une BPCO sévère ou très sévère
Méthode	Etude de phase III internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle et en 2 groupes parallèles versus comparateur actif
Cadre et de lieu de l'étude	159 centres répartis dans 14 pays (pas de centres en France)
Critères d'inclusion	Patients : 1. âgés d'au moins 40 ans,

⁵ Singh D et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. Lancet. 2016 Sep 3;388:963-73

	- avec un diagnostic de BPCO (critères GOLD 2013) depuis au moins 12 mois avant la visite de screening, - fumeurs ou ex-fumeurs ayant arrêté de fumer au moins 6 mois avant la visite de screening et avec un antécédent de tabagisme d'au moins 10 paquets-années⁶ - avec un VEMS post-bronchodilatateur < 50 % de la valeur théorique et un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 0,7 au cours des 30 minutes suivant l'administration de 4 bouffées (4 x 100 µg) de salbutamol - avec des antécédents documentés d'au moins une exacerbation⁷ au cours des 12 mois précédant le screening - traités par une double association depuis au moins 2 mois avant le screening avec un ICS/LABA ou un ICS/LAMA ou LABA/LAMA ou traités uniquement par un LAMA depuis au moins 2 mois avant le screening - symptomatiques à la visite de screening avec un score <i>COPD assessment test</i> (CAT) ≥ 10 et un score focal <i>Baseline dyspnea index</i> (BDI) ≤ 10 (le score focal BDI devait être confirmé à la randomisation).
Schéma de l'étude	Le schéma illustre le déroulement de l'étude TRILOGY. À la visite V0 (W-2), les patients subissent un screening. À la visite V2 (W0), ils sont randomisés (R) dans deux groupes : le groupe BDP/FF/GB 100/6/12.5 - 2 inhalations BID (groupe rouge) et le groupe BDP/FF 100/6 - 2 inhalations BID (groupe grise). Le traitement dure 52 semaines, jusqu'à la visite V7 (W52). Une phase de pré-screening (2 semaines) précède la randomisation, et une phase de run-in (2 semaines) suit la randomisation. DPB : Dipropionate de béclométhasone ; FF : Fumarate de formotérol ; BG : Bromure de glycopyrronium ; BID : deux fois par jour. Source : rapport de l'étude TRILOGY.
Traitements étudiés	Les patients étaient randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir : - la triple association dipropionate de béclométhasone (DPB)/ fumarate de formotérol (FF)/ bromure de glycopyrronium (BG) 100/6/12,5 µg* en aérosol (forme spray) à la posologie de deux inhalations deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 400/24/50 µg ; - ou la double association DPB/FF 100/6 µg* en aérosol (forme spray), à la posologie de deux inhalations deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 400/24 µg. * dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal)
Critères de jugement	Les critères de jugement principaux étaient (analyse hiérarchisée) : - Variation du VEMS matinal pré-dose à S26 rapport à l'inclusion - Variation du VEMS 2 heures post-dose à S26 par rapport à l'inclusion - Sévérité de la dyspnée évaluée par le score focal TDI⁸ à S26 Les mesures dites « pré-doses » étaient réalisées juste avant la prise du traitement.

⁶ Paquet-années = (nombre de cigarettes consommées par jour multiplié par le nombre d'années de tabagisme)/20

⁷ Une exacerbation était définie par une aggravation prolongée de l'état du patient (dyspnée, toux et/ou production d'expectoration/purulente), au-delà des variations normales quotidiennes, d'apparition rapide et nécessitant soit un changement du traitement régulier chez un patient avec une BPCO sous-jacente, comprenant la prescription de corticostéroïdes systémiques et/ou d'antibiotiques, soit l'hospitalisation du patient. Par ailleurs, un passage aux urgences pour une exacerbation de BPCO était considéré comme acceptable pour remplir ce critère.

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

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

⁸ Le score TDI (« *Transition Dyspnoea Index* ») permet d'évaluer les variations de la dyspnée par rapport à l'état initial. Il évalue : le handicap lié à la dyspnée (réduction fonctionnelle), qui détermine l'impact de la dyspnée sur la capacité à réaliser certaines activités, le type de tâches qui entraînent une dyspnée, l'importance de l'effort : niveau d'effort nécessaire pour provoquer une dyspnée. Le score TDI est compris entre -3 (détérioration majeure) et +3 (amélioration majeure) pour chaque domaine. Le score focal TDI correspond à la somme du score TDI pour chaque domaine et est donc compris entre -9 et +9. Les répondeurs sont les sujets ayant une variation TDI ≥ 1 unité.

	Les mesures dites « post-doses » étaient réalisées 2 heures après la prise du traitement. Les critères de jugement secondaires incluaient la variation du VEMS pré-dose à chaque visite et la variation moyenne sur la période de traitement, la réponse au VEMS pré-dose (≥ 100 mL) aux semaines 26 et 52; la variation du VEMS post-dose à chaque visite, le score TDI à chaque visite et la réponse TDI (score TDI ≥ 1) aux semaines 26 et 52, le score total SGRQ⁹ à chaque visite et la réponse SGRQ (amélioration ≥ 4) aux semaines 26 et 52, la fréquence des exacerbations modérées à sévères.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un total de 1 304 patients (652 patients par groupe) devait être randomisé afin d'avoir 1 088 patients évaluable à S26 (544 patients dans chaque groupe), en prenant en compte un taux de patients non-évaluable de 16,5 % à cette date d'évaluation. Cette taille d'effectif permettait d'assurer une puissance globale de 85 % environ pour l'analyse principale d'efficacité, notamment : une différence moyenne de 60 mL en faveur de DPB/FF/BG sur la variation du VEMS matinal pré-dose par rapport à l'inclusion, une différence moyenne de 70 mL en faveur de DPB/FF/BG sur la variation du VEMS post-dose par rapport à l'inclusion, une différence moyenne de 0,6 unité en faveur de DPB/FF/BG sur le score focal TDI.
Méthode d'analyse statistique	Un modèle linéaire mixte à mesures répétées a été utilisé pour les critères principaux afin de traiter les données manquantes. Les variables prises en compte dans les effets fixes étaient les suivantes : traitement, visite, interaction entre le traitement et la visite, pays, nombre d'exacerbations au cours de la précédente année, sévérité de l'obstruction et statut tabagique. Les critères principaux ont été évalués selon une procédure d'analyse hiérarchique dans l'ordre suivant : 1) variation du VEMS matinal pré-dose à S26 par rapport à l'inclusion, 2) variation VEMS 2 heures post-dose à S26 par rapport à l'inclusion, 3) score focal TDI à S26.

8.1.1.2 Résultats

Disposition des patients

Au total, 1 368 patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement par DPB/FF/BG (n = 687), soit un traitement DPB/FF (n = 681). La majorité des patients a terminé l'étude et a réalisé les visites prévues au protocole (87,6 % dans le groupe DPB/FF/BG et 85 % dans le groupe DPB/FF).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Les patients étaient majoritairement des hommes (75,8 %) et avaient un âge moyen de $63,6 \pm 8,1$ ans. Le délai moyen depuis le diagnostic de la BPCO était 7,7 ans. La majorité des patients avait une bronchite chronique seule (48,9 %) ou un emphysème seul (30,5 %) comme phénotype principal de BPCO.

Le nombre moyen d'exacerbations rapportées au cours de la précédente année était de $1,2 \pm 1,5$ (min. : 1 ; max. : 6) quel que soit le groupe. La proportion de patients ayant eu 2 exacerbations ou plus au cours de la précédente année était de 19,3 %.

Tous les patients étaient soit des anciens fumeurs (53 %) ou des fumeurs actifs (47 %) avec un nombre moyen de paquets années de 39,5. La durée moyenne du tabagisme était de 38,9 ans.

A l'inclusion dans l'étude, la majorité des patients (73,7 %) recevaient une association LABA/ICS, 14,7 % une association de bronchodilatateurs LABA/LAMA, 11,1 % une monothérapie par LAMA et seulement 1,5 % les patients de chaque groupe recevaient une association ICS/LAMA.

⁹ Le questionnaire SGRQ (« St George respiratory questionnaire ») est un questionnaire de qualité de vie composé de 76 items développés pour mesurer l'état de santé en cas d'obstruction chronique des voies aériennes. Trois catégories sont évaluées dans le questionnaire SGRQ : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie).

Critères de jugement principaux (analyse hiérarchisée)

- Variation du VEMS matinal pré-dose à S26 rapport à l'inclusion

La différence moyenne ajustée entre les deux groupes sur la variation du VEMS matinal pré-dose a été statistiquement significative en faveur des patients du groupe DPB/FF/BG comparativement au groupe DPB/FF (81 mL, IC95 [52 ; 109], $p < 0,001$).

- Variation du VEMS 2 heures post-dose à S26 par rapport à l'inclusion

La différence moyenne ajustée sur la variation du VEMS 2 heures post-dose à S26 par rapport à l'inclusion a été statistiquement significative et en faveur du groupe DPB/FF/BG comparativement au groupe DPB/FF (117 mL, IC95 [86 ; 147], $p < 0,001$).

- Sévérité de la dyspnée évaluée par le score focal TDI à S26

La différence moyenne ajustée entre les deux groupes sur le score focal de dyspnée TDI à S26 n'a pas été significative (0,21, IC95 [-0,08 ; 0,51], NS).

Tableau 2 : Résultats sur les critères principaux de l'étude TRILOGY

		DPB/FF/BG N=687	DPB/FF N=680
Variation du VEMS matinal pré-dose à S26			
Inclusion	Névalué Moyenne $\pm$ ET	686 1,096 $\pm$ 0,381	679 1,094 $\pm$ 0,393
Variation par rapport à l'inclusion	Névalué Moyenne ajustée [IC ₉₅] p	642 0,082 [0,062 ; 0,102] <0,001	616 0,001 [-0,019 ; 0,021] 0,922
DPB/FF/BG vs. DPB/FF	Moyenne ajustée [IC ₉₅] p	0,081 [0,052 ; 0,109] <0,001	
Variation du VEMS 2 heures post-dose à S26			
Inclusion	Névalué Moyenne $\pm$ ET	686 1,096 $\pm$ 0,381	679 1,094 $\pm$ 0,393
Variation par rapport à l'inclusion	Névalué Moyenne ajustée [IC ₉₅] p	631 0,261 [0,240 ; 0,283] < 0,001	609 0,145 [0,123 ; 0,166] < 0,001
DPB/FF/BG vs. DPB/FF	Moyenne ajustée [IC ₉₅] p	0,117 [0,086 ; 0,147] <0,001	
Variation du score focal TDI à S26			
Score focal BDI à l'inclusion	Névalué Moyenne $\pm$ ET	687 5,27 $\pm$ 1,81	680 5,45 $\pm$ 1,82
Score focal TDI à S26	Névalué Moyenne ajustée [IC ₉₅] p	642 1,71 [1,50 ; 1,92] <0,001	619 1,50 [1,29 ; 1,71] <0,001
DPB/FF/BG vs. DPB/FF	Différence moyenne ajustée [IC ₉₅] p	0,21 [-0,08 ; 0,51] 0,160	

Source : rapport de l'étude TRILOGY.

Critères de jugement secondaires

Une synthèse des résultats sur les critères secondaires est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3. Résultats sur les critères secondaires

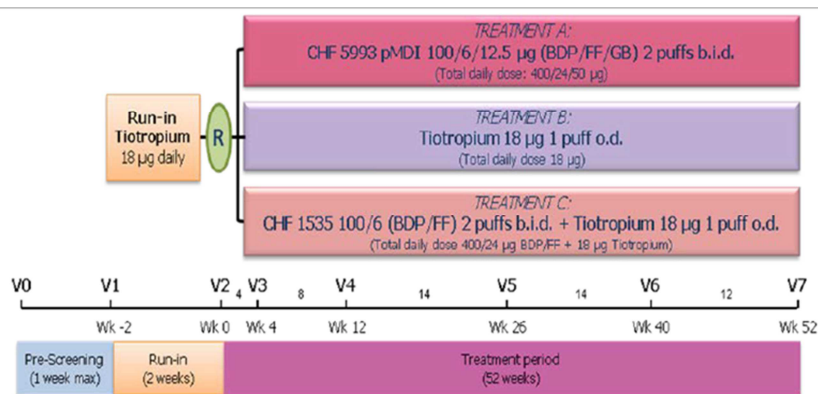
		DPB/FF/BG N=687	DPB/FF N=680
Fonction respiratoire			
Variation du VEMS matinal pré-dose, en moyenne par rapport à l'inclusion à S52	Différence moyenne ajustée (L) [IC ₉₅] p	0,063 [0,032 ; 0,094] <0,001	
Répondeur VEMS matinal pré-dose à S26	N (%)	287 (42)	165 (24)
	OR [IC ₉₅] p	2,299 [1,817 ; 2,910] <0,001	
Répondeur VEMS matinal pré-dose à S52	N (%)	259 (38)	158 (23)
	OR [IC ₉₅] p	2,061 [1,621 ; 2,620] <0,001	
Dyspnée			
Score focal TDI à S52	Différence moyenne ajustée [IC ₉₅] p	0,21 [-0,10 ; 0,53] 0,186	
Répondeur TDI à S26	N (%)	394 (57)	352 (52)
	OR [IC ₉₅] p	1,280 [1,029 ; 1,594] 0,027	
Répondeur TDI à S52	N (%)	370 (54)	354 (52)
	OR [IC ₉₅] p	1,093 [0,877 ; 1,362] 0,430	
Qualité de vie			
Variation score SGRQ à S26 par rapport à l'inclusion	Différence moyenne ajustée [IC ₉₅] p	-1,33 [-2,66 ; 0,01] 0,051	
Variation score SGRQ à S52 par rapport à l'inclusion	Différence moyenne ajustée [IC ₉₅] p	-1,69 [-3,20 ; -0,17] 0,029	
Répondeur SGRQ à S26	N (%)	321 (47)	246 (36)
	OR [IC ₉₅] p	1,521 [1,211 ; 1,911] <0,001	
Répondeur SGRQ à S52	N (%)	297 (43)	244 (36)
	OR [IC ₉₅] p	1,327 [1,060 ; 1,661] 0,014	
Exacerbations			
Taux d'exacerbations modérées et sévères	N (%) de patients avec exacerbations	214 (31)	240 (35)
	Taux ajusté d'exacerbation par patient et par an	0,410	0,530
	Rapport des taux ajustés [IC ₉₅] p	0,773 [0,647 ; 0,924] 0,005	

8.1.2 Etude TRIMBOW versus tiotropium (étude TRINITY)

8.1.2.1 Méthodes

Etude TRINITY (TRIPLE 6) ¹⁰	
Objectif principal	Démontrer la supériorité de béclométazone/formotérol/tiotropium <i>versus</i> tiotropium sur le taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement
Méthode	Etude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée (2:2:1), en double aveugle, double placebo et en 3 groupes parallèles versus comparateur actif

¹⁰ Vestbo J et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2017 Apr 3. pii: S0140-6736(17)30188-5.

Cadre et de lieu de l'étude	224 centres répartis dans 15 pays (pas de centres en France)
Critères d'inclusion	Les critères d'inclusion étaient superposables à ceux de l'étude TRILOGY ¹¹ .
Schéma de l'étude	 Source : rapport de l'étude TRINITY.
Traitements étudiés	A la suite de la période de « run-in », les patients étaient randomisés pour recevoir : - la triple association DPB/FF/BG 100/6/12,5 µg* en aérosol (forme spray), à la posologie de deux inhalations deux fois par jour (matin et soir), soit une dose quotidienne de 400/24/50 µg ; - tiotropium 18 µg seul à la posologie d'une inhalation une fois par jour le matin. - la triple association libre composée de la double association DPB/FF 100/6 µg* en aérosol (forme spray), à la posologie de deux inhalations deux fois par jour (matin et soir), soit une dose quotidienne de 400/24 µg et du tiotropium 18 µg (1 inhalation une fois par jour le matin) * dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal)
Co critères de jugement principaux	Les critères de jugement principaux étaient : - le taux d'exacerbations modérées ou sévères⁷ au cours des 52 semaines de traitement. - l'évolution du VEMS matinal pré-dose à S52 par rapport à l'inclusion
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un total de 2 580 patients devait être randomisé (1 032 dans le groupe DPB/FF/BG, 1 032 dans le groupe tiotropium et 516 dans le groupe DPB/FF + tiotropium) afin de montrer, avec une puissance globale de 80 % : un rapport de 0,8 entre le groupe DPB/FF/BG et le groupe tiotropium sur le taux d'exacerbations modérées et sévères, une différence moyenne de 60 mL sur la variation du VEMS matinal pré-dose à S52, la non-infériorité de DPB/FF/BG par rapport à DPB/FF + tiotropium sur la variation du VEMS matinal pré-dose à S52 (seuil de non-infériorité de -50 mL)
Méthode d'analyse statistique	Le taux ajusté d'exacerbations et leur ratio ont été analysés à partir d'un modèle binomial négatif prenant en compte le traitement, le pays, le nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente, la sévérité de l'obstruction et le statut tabagique au screening comme effets fixes et le temps passé dans l'étude comme pondération. La supériorité de DPB/FF/BG par rapport à tiotropium était démontrée en cas RR statistiquement significatif ($p < 0,05$). La comparaison entre les différents groupes de traitement a été conduite selon la procédure d'analyse hiérarchique dans l'ordre suivant : 1. supériorité de DPB/FF/BG, association fixe, vs. tiotropium sur le taux exacerbations modérées et sévères à S52 2. supériorité de DPB/FF/BG, association fixe, versus tiotropium sur la variation du VEMS matinal pré-dose à S52 par rapport à baseline (avec $p < 0,05$), 3. non-infériorité de DPB/FF/BG, association fixe, versus DPB/FF + tiotropium sur la variation du VEMS matinal pré-dose à S52 par rapport à l'inclusion (seuil de non-infériorité de -50mL).

¹¹ Avoir un score focal Baseline dyspnea index (BDI) ≤ 10 était un critère d'inclusion de TRILOGY mais pas de TRINITY

8.1.2.2 Résultats

Disposition des patients

Au total, 2 691 patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement (DPB/FF/BG : 1 078 ; tiotropium : 1 075 ; DPB/FF + tiotropium : 538). La majorité des patients a terminé l'étude et a réalisé les visites prévues au protocole (91,5 % dans le groupe DPB/FF/BG, 85 % dans le groupe tiotropium et 92,2 % dans le groupe DPB/FF + tiotropium).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les trois groupes. Les patients étaient majoritairement des hommes (76,6 %) et avaient un âge moyen de 63,2 ans. Le délai moyen depuis le diagnostic de la BPCO était compris entre $7,8 \pm 5,4$ et $8,2 \pm 6,1$ ans. La majorité des patients avait une bronchite chronique seule (50,4 %) ou un emphysème seul (27,2 %) comme phénotype principal de BPCO.

Une majorité de patient avait eu une seule exacerbation au cours de l'année précédente (79,7 %). Tous les patients étaient soit des anciens fumeurs (52 %) ou des fumeurs actifs (48 %) avec un nombre moyen de paquets années de 38,2. La durée moyenne du tabagisme était de 37,6 ans.

A l'inclusion dans l'étude, la majorité des patients (73,7 %) recevait une association LABA/ICS, 12,0 % une association de bronchodilatateurs LABA/LAMA, 11,1 % une monothérapie par LAMA et 3,2 % une association ICS/LAMA.

Critères de jugement principaux

- **Taux d'exacerbations modérées ou sévères au cours des 52 semaines de traitement versus tiotropium**

Il y a eu moins d'exacerbations modérées ou sévères dans le groupe DPB/FF/BG comparativement au groupe tiotropium (taux annualisé ajusté de 0,46 dans le groupe DPB/FF/BG et de 0,57 dans le groupe tiotropium ; rapport des taux ajustés = 0,801, IC95 [0,693 ; 0,925], $p=0,003$). La supériorité de l'association fixe DPB/FF/BG a été démontrée par rapport à tiotropium sur ce critère de jugement (cf. tableau 4).

Tableau 4. Résultats sur les exacerbations

		DPB/FF/BG N= 1077	Tiotropium N=1074	DPB/FF + Tiotropium N=538
Taux d'exacerbations modérées ou sévères				
N (%) de patients avec exacerbations		351 (32,6)	383 (35,7)	167 (31,0)
Taux ajusté d'exacerbation par patient et par an		0,457	0,571	0,452
Rapport des taux ajustés [IC95] P	DPB/FF/BG versus tiotropium	0,801 [0,693 ; 0,925] 0,003		
	DPB/FF/BG versus DPB/FF + tiotropium	1,013 [0,846 ; 1,214] 0,887		
	DPB/FF + tiotropium versus tiotropium	0,790 [0,661 ; 0,944] 0,010		

- **Variation du VEMS matinal pré-dose à S52 par rapport à l'inclusion versus tiotropium**

La différence moyenne ajustée entre le groupe DPB/FF/BG et le groupe tiotropium sur la variation du VEMS matinal pré-dose a été significative en faveur du groupe DPB/FF/BG (61 mL, IC95 [37 ; 86], $p < 0,001$). La supériorité de l'association fixe DPB/FF/BG a été démontrée par rapport à tiotropium sur ce critère de jugement.

- **Variation du VEMS matinal pré-dose à S52 par rapport à l'inclusion versus F/B + tiotropium (analyse de non-infériorité)**

La différence moyenne ajustée entre la triple association DPB/FF/BG et la triple association libre DPB/FF + tiotropium sur la variation du VEMS matinal pré-dose n'était pas significative (2 mL ;

IC95 [-29 ; 32], NS). La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les deux groupes étant supérieure au seuil de non-infériorité défini dans le protocole (-50 mL), la non-infériorité de la triple association DPB/FF/BG par rapport à la triple association libre DPB/FF + tiotropium a été démontrée.

Critères de jugement secondaires

TRIMBOW a été supérieur au tiotropium sur l'amélioration de la qualité de vie mesurée par le score total SGRQ (critère de jugement exploratoire). Le pourcentage de patients « répondeurs » a été de 45,9 % dans le groupe TRIMBOW versus 39,4 % dans le groupe tiotropium à 52 semaines (OR=1,33 [1,11 ; 1,59] ; p = 0,01). Il y a eu plus de répondeurs dans le groupe ayant reçu la triple association libre béclométhasone/ formotérol + tiotropium comparativement à TRIMBOW à 26 semaines, mais aucune différence entre les deux groupes n'était retrouvée à 52 semaines.

08.2 Qualité de vie : étude TRIMBOW versus fluticasone/vilantérol + tiotropium (étude TRISTAR)

8.2.1 Méthodologie

TRISTAR est une étude de phase IIIb, internationale, randomisée en deux groupes parallèles et en ouvert. Son objectif principal était de démontrer la non-infériorité de la triple association DPB/FF/BG versus la triple association libre fluticasone/vilantérol + tiotropium sur la qualité de vie évaluée par le questionnaire de Saint-George⁹ (SGRQ) après 26 semaines de traitement. Cette étude est exploratoire en raison du caractère ouvert pour l'évaluation de la qualité de vie.

Les critères d'inclusion étaient superposables à ceux des études TRILOGY et TRINITY.

Les patients étaient randomisés pour recevoir soit :

- un traitement par la triple association DPB/FF/BG (87/5/9 µg, 2 pulvérisations deux fois par jour ; forme spray) ;
- un traitement par la triple association libre fluticasone/vilantérol (92/22 µg, poudre pour inhalation, 1 pulvérisation une fois par jour) + tiotropium (18 µg, poudre pour inhalation, Handihaler, 1 pulvérisation une fois par jour).

La non-infériorité de DPB/FF/BG par rapport à fluticasone/vilantérol + tiotropium était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à 4 unités, correspondant à la différence minimale cliniquement pertinente pour le score total SGRQ.

8.2.2 Résultats

Disposition des patients

Un total de 1 157 patients a été randomisé pour recevoir DPB/FF/BG (n=578), ou fluticasone/vilantérol + tiotropium (n=579). Les patients avaient un âge moyen de 63,9 ± 7,7 ans et 75,5 % des patients étaient des hommes. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables entre les groupes.

La population PP était composée de 1 116 patients (559 dans le groupe DPB/FF/BG et 557 patients dans le groupe fluticasone/vilantérol + tiotropium).

Résultats sur le critère principal

La non-infériorité de DPB/FF/BG a été démontrée par rapport à la triple association libre fluticasone/vilantérol + tiotropium sur la qualité de vie évaluée par le score SGRQ. La différence moyenne ajustée à la 26^{ème} semaine par rapport à l'inclusion était de 1,00 (IC95 [-0,64 ; 2,64], p=0,231) dans la population PP. Les résultats ont été confirmés dans la population ITT (différence moyenne ajustée de 1,04, IC95 [-0,56 ; 2,65], p=0,204).

08.3 Effets indésirables

Au total, 2 004 patients ont été traités en administrations répétées par l'association TRIMBOW (béclométasone 87 µg/ formotérol 5 µg/ glycopyrronium 9 µg) à la posologie de 2 inhalations 2 fois par jour.

8.3.1 Données issues des études cliniques TRILOGY et TRINITY

L'incidence des événements indésirables liés au traitement a été faible quel que soit le groupe de traitement (2,9 % des patients du groupe DPB/FF/BG, 2,1 % des patients du groupe DPB/FF, 3,1 % des patients du groupe tiotropium, 5 % des patients du groupe DPB/FF + tiotropium).

Les événements les plus fréquemment rapportés étaient une sécheresse buccale, des spasmes musculaires, une candidose orale et une dysphonie (cf. tableau 5).

Risques spécifiques :

Pneumonies : une pneumonie a été rapportée chez 3 % des patients du groupe DPB/FF/BG, 2,6 % des patients du groupe DPB/FF, 2,2 % du groupe DPB/FF + tiotropium et 1,8 % des patients du groupe tiotropium. Le taux de pneumonies pour 1 000 patients par an a été de 32,94 dans le groupe DPB/FF/BG, 28,80 dans le groupe DPB/FF, 20,47 dans le groupe tiotropium et 25,24 dans le groupe DPB/FF + tiotropium. Aucun des événements de pneumonie rapportés dans les deux études pivot n'a été considéré comme lié au traitement.

Effets cardiovasculaires : les modifications de la pression artérielle, du rythme cardiaque, de l'intervalle QT étaient modestes et comparables entre les groupes. Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs pour 1 000 patients par an a été de 21,56 dans le groupe DPB/FF/BG, 25,60 dans le groupe DPB/FF, de 23,54 dans le groupe tiotropium et 13,59 dans le groupe DPB/FF + tiotropium.

Tableau 5. Événements indésirables considérés comme liés au traitement – données regroupées des études TRILOGY et TRINITY

n (%)	DPB/FF/BG N= 1 764	DPB/FF N= 680	Tiotropium N=1 076	DPB/FF + tiotropium N= 537
Au moins un EI	51 (2,9)	14 (2,1)	33 (3,1)	27 (5,0)
Affections gastro-intestinales	9 (0,5)	2 (0,3)	11 (1,0)	10 (1,9)
Sécheresse buccale	9 (0,5)	2 (0,3)	10 (0,9)	10 (1,9)
Modification de la salive	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Infections et infestations	14 (0,8)	2 (0,3)	4 (0,4)	4 (0,7)
Candidose orale	9 (0,5)	2 (0,3)	2 (0,2)	3 (0,6)
Infection fongique orale	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Laryngite fongique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Infection respiratoire basse	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Infection respiratoire basse fongique	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Candidose oro-pharyngée	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Pharyngite	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Infection respiratoire	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Infection respiratoire haute				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	7 (0,4)	2 (0,3)	7 (0,7)	6 (1,1)
Dysphonie	4 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,2)	3 (0,6)
Douleur oro-pharyngée	1 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,2)
Toux	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,2)
Dyspnée	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,2)
Irritation de la gorge	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,2)
	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)

n (%)	DPB/FF/BG N= 1 764	DPB/FF N= 680	Tiotropium N=1 076	DPB/FF + tiotropium N= 537
BPCO ^a	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Inflammation pharyngée				
Affections musculo-squelettiques et systémique	11 (0,6)	4 (0,6)	0 (0,0)	3 (0,6)
Spasme musculaire	11 (0,6)	3 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,6)
Myalgie	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Affections du système nerveux	2 (0,1)	3 (0,4)	4 (0,4)	4 (0,7)
Céphalée	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	2 (0,4)
Hypersomnie	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Somnolence	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,2)
Tremblement	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,2)
Affections cardiaques	6 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,6)
Fibrillation auriculaire	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Palpitations	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Tachycardie sinusale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,4)
Angine de poitrine	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Angine instable	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rythme nodal	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bradycardie sinusale	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Extrasystoles supraventriculaires	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachycardie	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

BG : bromure de glycopyrronium ; DPB : dipropionate de béclo mé tasone ; FF : fumarate de formotérol dihydraté. Source : Tableau 23 du Clinical Overview de TRIMBOW.

8.3.2 Données issues de l'étude TRISTAR

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés étaient une candidose orale (7 patients du groupe DPB/FF/BG et 3 patients du groupe fluticasone/vilantérol + tiotropium) et une sécheresse buccale (2 patients et 6 patients respectivement).

08.4 Résumé & discussion

L'efficacité clinique de TRIMBOW, triple association fixe de béclo mé tasone 87 µg/ formotérol 5 µg/ glycopyrronium 9 µg (ICS + LABA+ LAMA) sous forme de solution pour inhalation administrée deux fois par jour a été évaluée au cours de trois études cliniques de phase III chez des patients atteints de BPCO :

- une étude de 12 mois de supériorité versus une double association fixe béclo mé tasone/ formotérol 87/5 µg administré à la dose de deux inhalations deux fois par jour sur la fonction pulmonaire et la dyspnée (étude TRILOGY, 1 368 patients) ;
- une étude de 12 mois de supériorité versus tiotropium 18 µg administré à la dose d'une inhalation par jour sur la réduction des exacerbations. L'étude comprenait également un groupe comparateur dans lequel les patients étaient traités par une triple association béclo mé tasone/ formotérol 87/5 µg (2 inhalations x 2/jour) + tiotropium 18 µg (1 inhalation/jour) (étude TRINITY, 2 691 patients) pour une analyse non infériorité ;
- une étude en ouvert de 6 mois de non-infériorité versus une triple association fluticasone/vilantérol + tiotropium sur la qualité de vie (étude TRISTAR, 1 157 patients).

Dans les trois études, les patients avaient une bronchoconstriction sévère à très sévère (VEMS à l'inclusion < 50 % de la valeur prédite, rapport VEMS/CVF < 0,7), un score de symptôme CAT ≥ 10 et avaient présenté au moins une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédente.

Résultats sur les exacerbations :

Dans l'étude TRILOGY, le taux d'exacerbations modérées à sévères a été réduit dans le groupe TRIMBOW comparativement à l'association fixe béclométasone/ formotérol (critère secondaire) : le taux ajusté d'exacerbations était de 0,41 exacerbations par patient par an dans le groupe TRIMBOW versus 0,53 dans le groupe béclométasone/ formotérol (rapport des taux ajustés = 0,773, IC95 [0,647 ; 0,924], $p=0,005$) ;

Dans l'étude TRINITY, le taux d'exacerbations modérées à sévères a également été réduit dans le groupe TRIMBOW comparativement au tiotropium (critère principal) : 0,46 événements par patient par an dans le groupe TRIMBOW versus 0,57 dans le groupe tiotropium (rapport des taux ajustés = 0,801, IC95 [0,693 ; 0,925], $p=0,003$).

Aucune différence n'a été observée entre TRIMBOW et la triple association béclométasone/ formotérol + tiotropium sur le taux d'exacerbations.

Une majorité des patients (> 70 %) avait eu une exacerbation unique au cours de l'année précédant l'entrée dans les deux études.

Résultats sur la dyspnée :

Dans l'étude TRILOGY, TRIMBOW n'a pas été différent de l'association béclométasone/ formotérol sur la dyspnée mesurée par le score TDI à la 26ème semaine (différence moyenne ajustée = 0,21 ; $p = 0,160$). Il s'agissait du dernier critère principal de l'analyse hiérarchique TRILOGY.

Une analyse des patients « répondeurs » a montré que le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration cliniquement pertinente (score focal supérieur ou égal à 1) au bout de 26 semaines était significativement plus élevé dans le groupe traité par TRIMBOW que dans le groupe traité par l'association béclométasone/formotérol (57,4 % versus 51,8 % ; $p = 0,027$).

Le score TDI n'a pas été mesuré dans l'étude TRINITY.

Résultats sur la qualité de vie :

Dans l'étude TRILOGY, l'amélioration de la qualité de vie (mesurée d'après le score total SGRQ, critère de jugement exploratoire) a été supérieure dans le groupe traité par TRIMBOW comparativement au groupe traité par l'association fixe béclométasone/ formotérol. Le pourcentage de patients « répondeurs » (amélioration ≥ 4 points) a été de 46,7 % dans le groupe TRIMBOW versus 36,2 % dans le groupe béclométasone/ formotérol à 26 semaines (OR=1,52 IC95 [1,21 ; 1,91] $p < 0,001$) et de 43,2 % dans le groupe TRIMBOW versus 35,9 % dans le groupe béclométasone/ formotérol à 52 semaines (OR=1,33 [1,06 ; 1,66] ; $p = 0,01$).

Dans l'étude TRINITY, TRIMBOW a également été supérieur au tiotropium sur l'amélioration de la qualité de vie mesurée par le score total SGRQ (critère de jugement exploratoire). Le pourcentage de patients « répondeurs » a été de 45,9 % dans le groupe TRIMBOW versus 39,4 % dans le groupe tiotropium à 52 semaines (OR=1,33 [1,11 ; 1,59] ; $p = 0,01$). Il y a eu plus de répondeurs dans le groupe ayant reçu la triple association libre béclométasone/ formotérol + tiotropium comparativement à TRIMBOW à 26 semaines, mais aucune différence entre les deux groupes n'était retrouvée à 52 semaines.

Dans l'étude TRISTAR, TRIMBOW a été non-inférieur à la triple association libre fluticasone/vilantérol + tiotropium sur l'amélioration de la qualité de vie mesurée par le score SGRQ. Ces résultats sont considérés comme exploratoires dans la mesure où cette étude a été réalisée en ouvert.

Résultats sur la fonction respiratoire :

TRIMBOW a été supérieur à l'association béclométasone/ formotérol (étude TRILOGY) et au tiotropium (étude TRINITY) sur le VEMS matinal pré-dose à 26 semaines et 52 semaines. Les différences observées étaient modestes, comprises entre 51 mL et 81 mL.

TRIMBOW a été non inférieur à la triple association libre béclométasone/ formotérol + tiotropium sur la variation du VEMS pré-dose.

Effets indésirables :

Le profil de tolérance de TRIMBOW est cohérent avec celui connu des trois principes actifs de cette association. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment ont été la candidose buccale (survenue chez 0,5 % des sujets exposés), les crampes musculaires (0,5 %) et la bouche sèche (0,5 %). Aucun événement indésirable inattendu n'a été mis en évidence.

Discussion :

- L'association fixe TRIMBOW permet une simplification du traitement chez des malades sévères nécessitant une triple thérapie inhalée associant deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA +LAMA) et un corticoïde inhalé. L'intérêt sur l'observance d'une association fixe comparativement à la prise séparée des principes actifs reste à démontrer ;
- Dans l'étude TRILOGY, TRIMBOW a été statistiquement supérieur à une association LABA + ICS sur la fonction pulmonaire, la survenue d'exacerbations et la qualité de vie. Les différences observées étaient modestes. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes sur la dyspnée ;
- Dans l'étude TRISTAR, la non-infériorité de TRIMBOW comparativement à une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilantérol et de la prise séparée de tiotropium a été démontrée sur la qualité de vie à 26 semaines ;
- Dans l'étude TRINITY, TRIMBOW a été plus efficace qu'une monothérapie par tiotropium. Cependant, le choix de tiotropium comme comparateur en monothérapie ne correspond pas aux recommandations qui réservent la trithérapie aux patients en échec d'une bithérapie ;
- D'après les recommandations actuelles⁴, lorsqu'une bithérapie doit être prescrite, à l'exception des patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative, c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée. La Commission regrette l'absence d'une étude d'efficacité comparativement à une bithérapie LABA + LAMA ;
- Sur la base des données d'efficacité et de tolérance et des traitements inhalés déjà disponibles dans la prise en charge de la BPCO, il n'est pas attendu d'impact de TRIMBOW sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients.

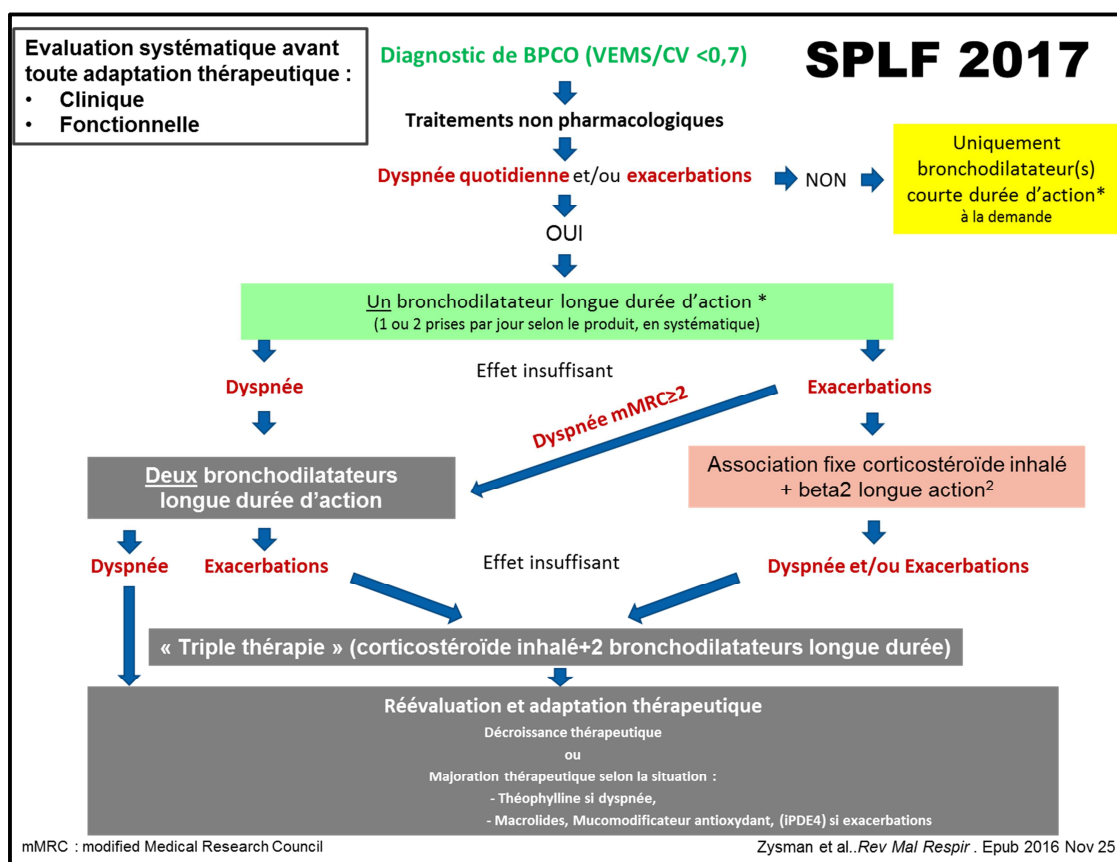
09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique recommandée par la SPLF en 2016³ est la suivante :

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

- La trithérapie (LABA + LAMA + ICS) est indiquée en cas de persistance d'exacerbations malgré une bithérapie.
- Dans tous les cas, une évaluation clinique et fonctionnelle est proposée 1 à 3 mois après modification du traitement puis tous les 3 à 12 mois selon la sévérité de la BPCO.

Figure 1. Algorithme thérapeutique recommandé par la SPLF³



Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

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

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

La Commission rappelle qu'au stade de la bithérapie, l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est à réserver aux patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative associée. Chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC ≥ 2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▶ TRIMBOW entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO.
- ▶ TRIMBOW est une association fixe de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action, le formotérol (LABA) et le glycopyrronium (LAMA) et d'un corticoïde inhalé, béclométasone. Cette triple association fixe a démontré sa supériorité par rapport à l'association d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste de longue durée d'action et d'un corticoïde inhalé sur la fonction pulmonaire, la survenue d'exacerbations et la qualité de vie. Toutefois, les différences observées étaient modestes. Le rapport efficacité/effets indésirables est donc moyen.
- ▶ TRIMBOW est une première triple association fixe inhalée. Les alternatives thérapeutiques représentées par les ICS, les LABA et les LAMA utilisés en triple association libre sont nombreuses.
- ▶ TRIMBOW est une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
Compte tenu :
 - du besoin médical partiellement couvert par les corticoïdes inhalés et les bronchodilatateurs actuellement disponibles,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

Le service médical rendu par TRIMBOW est insuffisant dans le traitement de la BPCO modérée 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRIMBOW sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ».

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 15 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de TRIMBOW comparativement à une association béclométasone/formotérol (ICS + LABA) sur le VEMS, la survenue d'exacerbations et la qualité de vie avec cependant des différences modestes ;
- la démonstration de la non-infériorité de TRIMBOW comparativement une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilantérol et de la prise séparée de tiotropium sur la qualité de vie à 26 semaines,

la Commission considère que TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO.

010.3 Population cible

La population cible de TRIMBOW correspond aux patients atteints de BPCO sévère susceptibles de bénéficier d'une triple thérapie LABA + LAMA + ICS en cas d'effet insuffisant d'une bithérapie par LABA + ICS.

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO restent rares. D'après un rapport de la Direction générale de la santé (DGS) de 2007 dressant la situation épidémiologique de la BPCO en France, les données françaises et internationales convergent vers une prévalence de 6 à 10 % de la population adulte de plus de 40 ans¹², soit rapporté à la population française entre 2 et 3,4 millions de personnes. Les formes sévères représenteraient 10 à 15 % des cas soit entre 200 000 et 500 000 personnes.

Dans une cohorte de patients vus en consultation par des pneumologues en ville ou à l'hôpital entre 2012 et 2014, entre 47 % et 62 % des patients au stade GOLD 3 ou 4 recevaient une association fixe de LABA + ICS¹³. Dans cette cohorte, près de 70 % des patients traités par LABA + ICS étaient symptomatiques (score DIRECT ≥ 12 ou mMRC ≥ 2) et/ou exacerbateurs fréquents (au moins 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère dans l'année) (analyse non publiée fournie par un industriel). Si on applique ces pourcentages au nombre de malades atteints de BPCO au stade sévère, cela représenterait entre 67 000 et 221 000 personnes symptomatiques malgré un traitement par LABA + ICS.

Il s'agit vraisemblablement d'une surestimation. Dans le rapport de la DGS¹², il était observé une utilisation large des associations fixes (à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie par bronchodilatateur de longue durée d'action). De plus, les données issues de la cohorte de patients suivis en pneumologie correspondent à une période antérieure à l'arrivée des associations fixes LABA + LAMA qui sont devenues le traitement de choix au stade de la double thérapie pour les patients ayant une dyspnée significative (mMRC ≥ 2)¹³.

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

¹² Direction générale de la santé. Etude épidémiologique sur la BPCO. Rapport final. Paris: DGS; 2007. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_2007-2.pdf.

¹³ Kelkel, E., Herengt, F., Ben Saidane, H., Veale, D., Jeanjean, C., Pison, C., Aguilaniu, B. (2016). COLIBRI: Improving clinical practice and producing relevant scientific data. *Rev Mal Respir*, 33(1), 5-16.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► Demande de données

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

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues.