

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

béclométasone/formotérol/glycopyrronium

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

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023

- Bronchopneumopathie chronique obstructive
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans le « traitement continu de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action ».

Avis défavorable au remboursement dans le « traitement continu de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticoïde 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 ».

| | |
|--|--|
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) est une association fixe triple de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + CSI ou LABA + LAMA.</p> <p>L'évolution vers une trithérapie CSI/LAMA/LABA doit être réservée aux patients qui continuent à avoir des exacerbations ou des symptômes sous un traitement par LABA/CSI ou LABA/LAMA.</p> <p>Une décroissance ou une permutation thérapeutique est réalisée en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles < 300/µl OU absence d'exacerbation dans l'année.</p> <p>TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.</p> |
| Service médical rendu (SMR) | <p>MODERE dans l'indication concernant la BPCO sévère</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication concernant la BPCO modérée</p> |

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)

La Commission estime que les données fournies ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans les avis précédents du 18 septembre 2019.

Recommandations particulières

Compte tenu :


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

la Commission estime que :

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

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| 1. Contexte | 4 |
| 2. Indications | 5 |
| 3. Posologie | 6 |
| 4. Comparateurs cliniquement pertinents | 6 |
| 4.1 Médicaments | 6 |
| 4.2 Comparateurs non médicamenteux | 11 |
| 5. Rappel des précédentes évaluations | 11 |
| 5.1 Inscription dans la BPCO modérée à sévère (21 mars 2018) | 11 |
| 5.2 Extension chez les patients non contrôlés par CSI/LAMA (18 septembre 2019) | 11 |
| 5.3 Réévaluation chez les patients non contrôlés par CSI/LABA (18 septembre 2019) | 12 |
| 5.4 Audition concernant la prescription initiale par un pneumologue (18 mars 2020) | 13 |
| 5.5 Extension dans l'asthme (7 juillet 2021) | 13 |
| 6. Analyse des données disponibles | 14 |
| 6.1 Nouvelles données d'efficacité | 14 |
| 6.2 Nouvelles données de tolérance | 14 |
| 6.3 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT | 14 |
| 6.4 Résumé & discussion | 18 |
| 7. Place dans la stratégie thérapeutique | 20 |
| 8. Conclusions de la Commission | 24 |
| 8.1 Service médical rendu | 24 |
| 8.2 Amélioration du Service Médical Rendu | 25 |
| 9. Autres recommandations de la Commission | 25 |
| 10. Informations administratives et réglementaires | 27 |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Juin 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation à la demande de la Commission (avis du 21 mars 2018) à la suite des résultats, fournis par le laboratoire, de deux études post-inscription de TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon (béclométasone / formotérol / glycopyrronium).

De plus, la Commission a sollicité le laboratoire par courrier du 8 mars 2023 afin de réévaluer la restriction de la prescription initiale par un pneumologue dans le cadre du traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive de TRIMBOW (forme solution et forme poudre). Le laboratoire n'a pas fourni de donnée complémentaire pour cette demande de la Commission.

Indications, service médical rendu (SMR) et amélioration du service médical rendu (ASMR)

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée à TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), solution pour inhalation le 17/07/2017 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 β-agoniste à longue durée d'action (LABA).

Une extension d'indication aux patients ayant une BPCO modérée à sévère non traités de façon satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (LAMA) le 23/01/2019.

La Commission de la Transparence a rendu ses avis concernant les indications ci-dessus :

- Dans son avis¹ du 21/03/2018, la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) faible et une amélioration du service médical rendu (ASMR) V uniquement dans le traitement de la BPCO **sévère** non traitée de façon satisfaisante par l'association d'un **CSI+LABA**.
- Dans ses avis² du 18/09/2019, la Commission a octroyé un SMR **modéré** et un **ASMR V** uniquement dans le traitement de la **BPCO sévère** non traitée de façon satisfaisante par l'association **CSI+LABA ou LABA+LAMA**.

Le service médical rendu par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) solution pour inhalation est **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la **BPCO modérée**.

TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) solution pour inhalation a obtenu l'AMM, le 14 janvier 2021, dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthmes qui ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un LABA et un CSI administré à une dose moyenne et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. Dans cette indication, la Commission a estimé que le SMR était modéré et que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). Cette indication n'est pas concernée par cet avis.

Enfin, dans son avis du 7 juillet 2021, la Commission a estimé que TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation, est un complément de gamme de la forme solution pour inhalation en flacon pressurisé. Le SMR de cette forme galénique est similaire à celui de la forme en solution, et une ASMR V a été octroyée à la forme poudre pour inhalation.

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2842287/fr/trimbow-87-g/5-g/9-g-bromure-de-glycopyrronium/-dipropionate-de-beclometasone/-fumarate-de

² Haute Autorité de Santé - TRIMBOW (bromure de glycopyrronium/béclométasone/formotérol) (has-sante.fr)

Études post-inscription

Dans l'avis d'inscription du 21 mars 2018, il est indiqué « la Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW [*en solution*] 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. »

Dans son avis du 18 septembre 2019 concernant une extension d'indication (cf. infra), la Commission a maintenu sa demande. Et dans son courrier du 1^{er} octobre 2018, la Commission de la Transparence précisait « 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) », et que la réalisation d'une étude sur base de données pouvait être considérée.

Cadre de la prescription

En 2019, à l'instar de son avis de 2018, la Commission a recommandé que la prescription initiale de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) solution pour inhalation soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association CIS/LAMA/LABA chez les patients atteints de BPCO.

En complément, la Commission souhaitait une analyse fondée sur le Système National des Données de Santé (SNDS) visant à évaluer le niveau de conformité de l'utilisation de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) par rapport à la recommandation de prescription de la Commission, notamment le pourcentage de prescriptions initiales délivrées par des médecins généralistes, ainsi que les caractéristiques des patients qui reçoivent une première prescription de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) par un médecin autre qu'un pneumologue.

Le 18 mars 2020, le laboratoire CHIESI a été auditionné par la Commission à la suite du courrier du 26 novembre 2019 par lequel les ministres compétents ont notifié au laboratoire leur intention de suivre la recommandation de la Commission émise dans son avis du 18 septembre 2019.

Dans son avis du 7 juillet 2021, le même cadre de prescription a été limité par la Commission à la forme en poudre pour inhalation.

À ce jour, le champ du remboursement de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), solution et poudre pour inhalation, dans la BPCO sévère est subordonné à la prescription initiale par un pneumologue.

2. Indications

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

« Traitement continu de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticoïde 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 (voir rubrique 5.1 [*du RCP*] pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations). »

Asthme :

« Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthmes ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré à une dose moyenne et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. »

3. Posologie

Cf. RCP

4. Comparateurs cliniquement pertinents

4.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) sont les spécialités utilisées pour le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

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

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

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR | Prise en charge |
|---|--|---|-------------|------|-----------------|
| LAMA | | | | | |
| SEEBRI BREEZHALER 44 µg (glycopyrronium) Novartis Pharma | Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes ayant une BPCO | 24/07/2013 Inscription 20/03/2019 RI | Important | V | Oui |
| SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose (tiotropium) Boehringer Ingelheim | | 03/02/2016 RI | Important | NA | Oui |
| TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg (tiotropium) Biogaran | | 16/02/2022 Inscription | Important | V | Non |
| TIOTROPIUM VIATRIS 18 µg (tiotropium) Viartis Santé | | 09/03/2022 Inscription | Important | V | Non |
| INCRUSE 55 µg (uméclidinium) GlaxoSmithKline | | 20/01/2016 Inscription | Important | V | Oui |
| EKLIRA GENUAIR 322 µg (bromure d'aclidinium) Covis Pharma Europe B.V. | | 16/06/2020 Réévaluation | Important | V | Non |
| BRETARIS GENUAIR 322 µg (bromure d'aclidinium) Menarini | | 17/04/2013 Inscription | Insuffisant | NA | Non |

Associations fixes CSI/LABA

| | | | | | |
|--|--|-------------------------------|--------|----|-----|
| DUORESP SPIROMAX 160/4,5µg/dose et 320/9µg/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 | 03/04/2015 Inscription | Modéré | 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 | 17/12/2014 EI dans la BPCO | Modéré | 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 ayant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action | 17/02/2016 EI dans la BPCO | Modéré | V | Oui |
| SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca | Traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu | 08/03/2017 RI et EI | Modéré | NA | Oui |
| GIBITER EASYHALER 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) Menarini | BPCO sévère (VEMS post-bronchodilatateur < 70 %) et antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement régulier par bronchodilatateur | 22/11/2017 Inscription | Modéré | V | Oui |
| SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca | Traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu | 30/11/2016 Inscription | Modéré | 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 | V | Non |

| | | | | | |
|---|---|---|--------|----|-----|
| SALMESON 500 µg/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) Medipha Santé SAS | | 16/12/2015 Inscription | Modéré | V | Oui |
| SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) GlaxoSmithKline | | 22/02/2017 RI | Modéré | NA | Oui |
| AERIVIO SPIROMAX 50 µg/500 µg (salméterol / fluticasone) Teva Santé | | 03/05/2017 Inscription | Modéré | V | Oui |
| RELVAR ELLIPTA 92/22 µg REVINTY ELLIPTA 92/22 µg (vilanterol / fluticasone) GlaxoSmithKline | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu | 17/12/2014 08/03/2017 Inscription | Modéré | V | Oui |
| PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ARROW AIRMASTER 500 µg/50 µg/dose (fluticasone/ salmétérol) Arrow | En traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu. | 05/01/2022 Inscription | Modéré | V | Non |
| PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BIOGARAN AIRMASTER 500µg/50 µg/dose (fluticasone/ salmétérol) Biogaran | En traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu. | 27/10/2021 Inscription | Modéré | V | Oui |

Associations fixes LABA/LAMA

| | | | | | |
|--|--|----------------------------|--------|---|-----|
| ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg (indacatérol / glycopyrronium) Novartis Pharma | Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO. | 25/10/2017 Réévaluation | Modéré | V | Oui |
| ANORO 55/22 µg | | 07/09/2016 | Modéré | V | Oui |

| | | | | | |
|--|--|----------------------------|--------|---|-----|
| (vilanterol / uméclidinium) GlaxoSmithKline | | Inscription | | | |
| SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) Boehringer Ingelheim | | 07/09/2016 Inscription | Modéré | V | Oui |
| BRIMICA GENUAIR DUAKLIR GENUAIR 340/12 µg (formotérol / aclidinium) Covis Pharma Europe B.V. | | 16/06/2020 Réévaluation | Modéré | V | Non |

Associations fixes CSI/LABA/LAMA

| | | | | | |
|--|---|--|----------------------------|---|-----|
| TRELEGY ELLIPTA/ELEBRATO ELLIPTA 92/55/22 µg (fluticasone / umeclidinium /vilanterol) GlaxoSmithKline | Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA. | 21/03/2018 Inscription 10/04/2019 Réévaluation + EI | Modéré dans la BPCO sévère | V | Oui |
| TRIXEO AEROSPHERE 5/7,2/160 µg (formotérol/glycopyrronium/budesonide) AstraZeneca | Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou l'association d'un LABA et d'un LAMA. | 10/03/2021 Inscription | Modéré dans la BPCO sévère | V | Oui |
| TRYDONIS 87/5/9 µg (béclométasone / formoterol / glycopyrronium) Chiesi | Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA. | 21/11/18 Inscription 11/12/19 Extension 18/03/20 Réévaluation | Modéré dans la BPCO sévère | V | Oui |

4.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux.

Conclusion

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

5. Rappel des précédentes évaluations

5.1 Inscription dans la BPCO modérée à sévère (21 mars 2018)

| | |
|--|--|
| 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 (libellé) | 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. Insuffisant 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 (libellé) | Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none">– 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/vilanterol 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. |
| Études demandées | 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 inhérentes à la prise en charge | La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues. |

5.2 Extension chez les patients non contrôlés par CSI/LAMA (18 septembre 2019)

| | |
|---|--|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 18 septembre 2019 (Extension d'indication) |
| 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 bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. » |
| SMR (libellé) | <p>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.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.</p> |
| ASMR (libellé) | <p>Prenant en compte :</p> <p>La démonstration de la supériorité de la triple association TRIMBOW (formotérol, glycopyrronium et béclométasone) 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),</p> <p>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.</p> |
| Études demandées | La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018) |
| Demandes 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 CSI/LAMA/LABA dans la population des patients atteints de BPCO. |

5.3 Réévaluation chez les patients non contrôlés par CSI/LABA (18 septembre 2019)

| | |
|---|--|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 18 septembre 2019 (Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire) |
| 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 corticostéroïdes inhalés et bêta-2 agoniste de longue durée d'action. » |
| SMR (libellé) | <p>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 bêta-2 agoniste de longue durée d'action.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.</p> |
| ASMR (libellé) | Sans objet. |
| Études demandées | La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018). |
| Demandes 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. |

5.4 Audition concernant la prescription initiale par un pneumologue (18 mars 2020)

| | |
|---|--|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 18 mars 2020 (Audition sollicitée par l'entreprise) |
| 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 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. » |
| Demandes 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 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. |

5.5 Extension dans l'asthme (7 juillet 2021)

| | |
|---|--|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 7 juillet 2021 (Extension d'indication) |
| Indication | « Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. » |
| SMR (libellé) | Modéré. |
| ASMR (libellé) | TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose moyenne ou forte de CSI et un LABA, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente. |
| Études demandées | La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018). |
| Demandes inhérentes à la prise en charge | <p>Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.</p> <p>En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.</p> <p>La Commission rappelle que les patients éligibles à TRIMBOW ont un asthme sévère (palier 4 ou 5), insuffisamment contrôlé, avec des symptômes respiratoires permanents, très invalidants et nécessitent parfois un recours aux soins d'urgence. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. D'autre part, la persistance de l'obstruction bronchique (VEMS/CVF < 70%) peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire. La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme afin de préserver au mieux la fonction respiratoire.</p> |

De plus, ces patients nécessitent une prise en charge optimisée impliquant :

- de confirmer le diagnostic d'asthme sévère et d'éliminer un diagnostic différentiel via une exploration exhaustive ;
- d'évaluer l'observance du traitement, celle-ci constituant un des piliers du contrôle de l'asthme et notamment des exacerbations ;
- l'adhérence à un traitement de contrôle de l'asthme à long terme est faible en vie réelle (moins de 60 %) ;
- de vérifier et de corriger la technique d'inhalation dans les cas où celle-ci n'est pas bonne, une éducation thérapeutique suffisante étant un élément essentiel dans la prise en charge ;
- de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes ou toxiques domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées ;

Enfin, la prise en charge de ces patients sévères nécessite parfois l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pendant une période de durée significative, et il convient d'évaluer régulièrement et précisément leur intérêt au regard des effets indésirables de ces traitements au long cours, tout en recherchant la dose minimale efficace.

Compte tenu de ces éléments, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIMBOW soit réalisée en concertation avec un pneumologue.

6. Analyse des données disponibles

6.1 Nouvelles données d'efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique évaluant l'efficacité n'a été fournie.

6.2 Nouvelles données de tolérance

Le laboratoire a fourni les résultats des données internationales de pharmacovigilance fournies sont issus du dernier rapport périodique (PSUR) relatif à TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) solution pour inhalation couvrant la période du 17 janvier 2021 au 16 juillet 2021.

Il n'y a pas de variation en cours concernant la tolérance de cette spécialité.

Les données fournies ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) solution pour inhalation.

6.3 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

Le laboratoire a fourni les résultats de deux études :

- L'étude TRIMBOW-COLIBRI qui concerne une cohorte de patients extraits de COLIBRI-BPCO, outil web d'aide à la consultation pour les pneumologues français libéraux et hospitaliers impliqués dans la prise en charge de la BPCO, porté par l'Association pour la Complémentarité des Connaissances et des Pratiques de la Pneumologie (aCCPP). Cette cohorte est construite uniquement sur les données de pneumologues ; la conformité à la recommandation de prescription initiale par un pneumologue ne peut donc pas y être évaluée.
- L'étude TRIMBOW-EGB, portant sur la base de données EGB (Échantillon Généraliste des Bénéficiaires), permettant de décrire la spécialité du médecin instaurant le traitement ainsi que d'autres paramètres dans la pratique clinique.

6.3.1 Méthode

- L'étude **TRIMBOW-COLIBRI** fondée sur un suivi longitudinal prospectif et observationnel d'une cohorte de patients traités par des pneumologues utilisant l'outil d'aide à la consultation COLIBRI-BPCO.

COLIBRI est une interface digitale de consultation visant à guider le pneumologue dans la prise en charge des patients BPCO. Les informations saisies via cette interface de consultation constituent une base de données longitudinales qui s'apparente à une cohorte. La cohorte COLIBRI a débuté en 2012 et inclut à ce jour, plus de 5 000 patients atteints de BPCO et 3 500 patients avec des pathologies pulmonaires interstitielles. Lors de l'étude, la base de données COLIBRI-BPCO comprenait 169 médecins pneumologues travaillant dans des hôpitaux (78%) ou des praticiens privés (22%) sur le territoire métropolitain français.

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

La population des patients ayant servi de base à l'évaluation est constituée des **100** patients ayant eu une instauration de traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) entre le 1^{er} juillet 2018 et le 19 avril 2021. La date index correspond à la date d'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) pour chaque patient.

Deux autres groupes de patients ont été comparés :

- la population « Trithérapie libre » constituée des patients (n=401) recevant entre le 1^{er} juillet 2018 et le 19 avril 2021 un traitement associant un CSI, LABA et LAMA en plusieurs inhalateurs ;
- la population « Trithérapie potentielle » (n=198) constituée des patients éligibles au sens de l'AMM à une trithérapie par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) entre le 1^{er} juillet 2018 et le 19 avril 2021 mais n'ayant reçu ni TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) ni toute autre trithérapie (fixe ou libre) associant des composés différents de ceux de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium). Les patients éligibles à TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) ont été définis par ceux :
 - traités par une bithérapie LABA/LAMA ou LABA/CSI,
 - ayant une BPCO modérée à sévère définie par un VEMS < 80% et symptomatique, définie par un mMRC ≥ 2 (échelle de dyspnée modifiée du *Medical Research Council*) ou un score CAT ≥ 10 (*COPD Assessment Test*) ou des exacerbations fréquentes.

- L'étude **TRIMBOW-EGB**, =une étude rétrospective non-interventionnelle fondée sur l'EGB, échantillon représentatif au 1/97ème par sexe et par âge de la population résidant en France et bénéficiant de l'Assurance maladie.

La population de l'étude comprend tous les patients de l'EGB, qui ont reçu une première délivrance de traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) entre le 1^{er} juillet 2018 et le 31 décembre 2020, et âgés d'au moins 40 ans lors de l'instauration, soit **238** patients.

La date index correspond à la date de première délivrance de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium).

Pour chaque patient, les données de l'EGB disponibles 5 ans avant la date index ont été exploitées afin de pouvoir disposer notamment des antécédents et des comorbidités du patient. La date de fin de sélection des patients correspond à la date de fin d'étude, soit le 31 décembre 2020. Aucune donnée postérieure à cette date n'a été exploitée.

L'analyse de la spécialité du prescripteur a été effectuée globalement ainsi que selon des sous-populations définies selon le traitement de prise en charge de la BPCO dans les 6 mois précédant l'instauration du traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) :

- patients traités par une trithérapie libre LABA/LAMA/CSI (n=108) ;
- patients traités par une bithérapie LABA/CSI (n=58) ;
- patients traités par une bithérapie LABA/LAMA (n=20) ;
- patients traités par aucune des trois thérapies LABA/LAMA/CSI, LABA/CSI, LABA/LAMA (n=52).

6.3.2 Résultats

6.3.2.1 Caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium)

- Caractéristiques démographiques et comorbidités

Dans les deux études, les instaurations de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) concernent environ 6 hommes pour 4 femmes (65,5% des instaurations concernent des hommes dans l'EGB et 60% dans COLIBRI). Lors de l'instauration l'âge moyen des patients était de 68,5 ($\pm 10,8$) ans dans l'EGB et 67,3 ($\pm 9,1$) ans dans COLIBRI.

La quasi-totalité des patients (96,0%) ont été fumeurs au cours de leur vie et 45,7% avaient un statut de fumeur actif lors de l'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium). Le nombre moyen de paquets-années était de 44,4 \pm 22,2 (source : COLIBRI).

Environ 2/3 des patients souffraient de diabète ou de maladie cardiovasculaire à l'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) (source : COLIBRI).

Dans l'EGB, 65,5% des patients traités par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) avaient un **marqueur indirect de la BPCO**, défini par la délivrance répétée de médicaments utilisés dans le traitement de la BPCO associée à une hospitalisation ou une ALD liée à un diagnostic de BPCO pour un patient âgé de plus de 40 ans.

- Caractéristiques de la BPCO à l'inclusion

Dans la cohorte COLIBRI, sur les 86 patients (sur 100) disposant de données permettant d'évaluer la sévérité de l'obstruction bronchique : environ **94% (n=81) des patients débutant un traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) avaient une forme modérée à très sévère** de BPCO (GOLD II à IV) , répartis en BPCO modérée (GOLD II, n=29 soit 33,7%), BPCO sévère (GOLD III, n=35 soit 40,7%) et BPCO très sévère (GOLD IV, n=17 soit 19,8%).

Le groupe de la classification GOLD ABCD permet de mesurer l'intensité des symptômes de la BPCO, et notamment de la dyspnée. Ceci nécessite de disposer des données relatives à l'échelle mMRC de la dyspnée, au test CAT et au nombre d'exacerbations annuelles des patients.

Parmi les 100 patients du groupe, 62 disposaient de l'ensemble des données (VEMS, CAT, mMRC et nombre d'exacerbations) permettant de les classer à la fois selon la sévérité et le niveau de contrôle de leur BPCO. Au total, **36 des 62 patients (58,1%) présentaient une forme sévère (GOLD III ou IV) non contrôlée (GOLD B, C et D) (en vert dans le Tableau 1), c'est-à-dire respectant les critères de remboursement, soit un mésusage de 41,9%.**

Parmi les 21 patients (33,9%) à forme modérée (GOLD II), donc hors du cadre du remboursement, 20 (95% des GOLD II) étaient non contrôlés concernant les symptômes et 9 patients (14,5%) étaient à risque d'exacerbations.

On peut noter que les patients dans le groupe thérapie libre avaient des caractéristiques similaires à celles du groupe TRIMBOW concernant la proportion de patients ayant une BPCO sévère et très sévère et la présence de symptômes (GOLD B, C et D), soit 84% des patients dans le groupe thérapie libre et 94% dans le groupe TRIMBOW.

Tableau 1 : classification des patients TRIMBOW la classification GOLD

| Classification GOLD | | Symptômes et exacerbations | | | | |
|---------------------|-----------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-------------|
| | | A, faible risque, peu de symptômes | B, faible risque symptômes fréquents | C, risque accru, peu de symptômes | D, risque accru, symptômes fréquents | Total |
| Sévérité | I, légère | 0 (0,0%) | 1 (1,6%) | 0 (0,0%) | 1 (1,6%) | 2 (3,2%) |
| | II, modérée | 1 (1,6%) | 11 (17,7%) | 1 (1,6%) | 8 (12,9%) | 21 (33,9%) |
| | III, sévère | 1 (1,6%) | 15 (24,2%) | 0 (0,0%) | 12 (19,4%) | 28 (45,2%) |
| | IV, très sévère | 2 (3,2%) | 2 (3,2%) | 0 (0,0%) | 7 (11,3%) | 11 (17,7%) |
| | Total | 4 (6,5%) | 29 (46,8%) | 1 (1,6%) | 28 (45,2%) | 62 (100,0%) |

- Histoire de la maladie

D'après l'EGB, dans les 5 années précédant l'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), près d'un patient sur 2 (46,2%) a été hospitalisé en lien avec sa BPCO et près de 8 patients sur 10 ont été hospitalisés toutes causes confondues.

- Description des traitements délivrés avant l'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) :
 - environ **un patient sur deux était déjà sous trithérapie libre** CSI/LAMA/LABA (45,4% dans l'EGB et 52,0% dans COLIBRI) ;
 - près d'un tiers étaient sous une bithérapie associant CSI/LABA ou LABA/LAMA (32,8% dans l'EGB et 30,0% dans COLIBRI) ;
 - environ 2 patients sur 10 (21,8% dans l'EGB et 18,0% dans COLIBRI) n'étaient traités par aucune des trois thérapies CSI/LAMA/LABA, CSI/LABA, LABA/LAMA.

- La sévérité de la maladie

Parmi les 62 patients pour lesquels l'évaluation est possible selon les données disponibles dans la cohorte COLIBRI :

- **32 (51,6%) patients entraient dans le champ du remboursement** de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) selon les critères de sévérité (forme sévère de la maladie) et niveau de contrôle et de traitement antérieur (bithérapie ou trithérapie) ;
- 4 (6,5%) patients étaient hors du champ de remboursement pour le critère de traitement antérieur uniquement ;
- 20 (32,3%) patients étaient hors champ pour le critère de sévérité et niveau de contrôle uniquement ;
- 6 (9,7%) patients étaient hors champ du remboursement pour tous les critères.

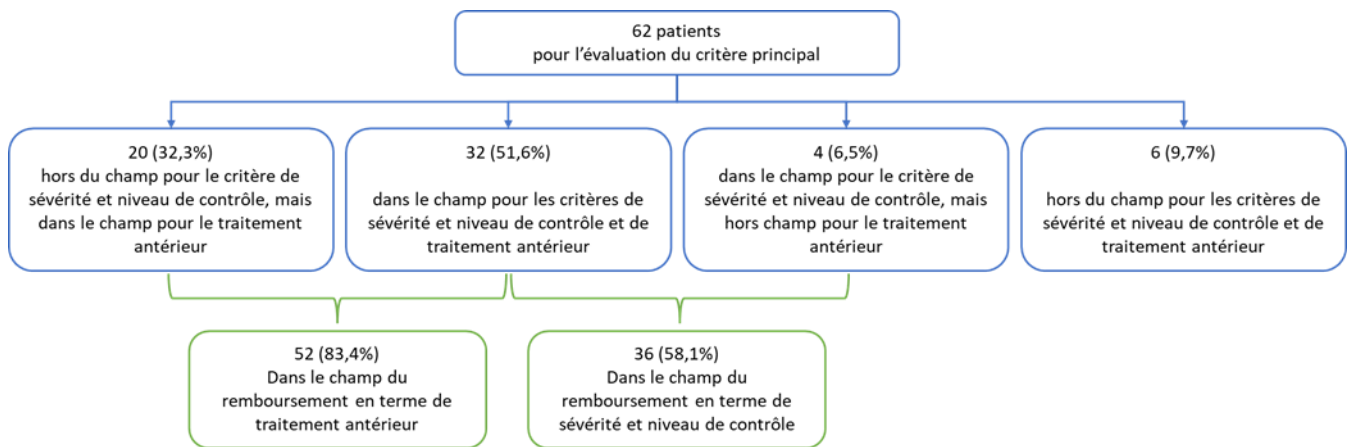


Figure 1 : Synthèse des patients dans et hors du champ du remboursement (étude TRIMBOW-COLIBRI)

6.3.2.2 La répartition des prescripteurs

Parmi les 238 patients de l'étude EGB, la **prescription initiale** de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) a été réalisée pour **57,1% (n=136) des patients par un médecin pneumologue, 36,6% (n=87) par un médecin généraliste** et 6,3% (n=15) par un médecin d'une autre spécialité médicale.

6.3.2.3 Caractéristiques des patients ayant une première prescription de TRIMBOW par un médecin généraliste

Les caractéristiques des patients ayant une instauration de traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) par un médecin généraliste n'étaient pas très différents de ceux ayant une instauration par un pneumologue (source TRIMBOW-EGB) selon les critères suivants :

- âge, antécédents et comorbidités ;
- marqueurs de la BPCO : 62,1% (n=54/87) des patients chez le médecin généraliste et 67,6% (n=92/136) et chez le pneumologue ;
- environ 45% des patients recevaient déjà une association triple libre, instauré par un pneumologue ou un médecin généraliste (MG) ;
- exacerbations ou risque d'exacerbations de la BPCO : 51,7% (n=45/87) des patients chez le médecin généraliste et 58,1% (n=79/136) des patients chez le pneumologue ;
- admissions à l'hôpital : toutes causes 81,6% (n=71/87) des patients chez le médecin généraliste et 77,9% (n=106/136) chez le pneumologue, et respectivement pour l'admission en lien avec la BPCO 47,1% (n=41) et 42,6% (n=58).

6.4 Résumé & discussion

Dans son avis relatif à la demande d'inscription de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) du 21 mars 2018, comme dans ses avis du 18 septembre 2019, dans l'indication du traitement de la BPCO, la Commission avait demandé des données complémentaires :

« 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. »

Pour réponse, le laboratoire a fourni les résultats TRIMBOW-COLIBRI qui concerne une cohorte de patients extraits de COLIBRI-BPCO, et ceux de l'étude TRIMBOW-EGB portant sur la base de données de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires. TRIMBOW-COLIBRI concerne des patients suivis par pneumologue hospitalier alors que TRIMBOW-EGB concernent des patients suivis en ville, principalement par des MG, mais aussi par des pneumologues.

Le laboratoire n'a pas fourni de donnée complémentaire concernant la réévaluation du cadre de prescription pour les deux spécialités TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), en solution et en poudre pour inhalation.

→ Résultats des études post-inscription

La population de COLIBRI est constituée des **100** patients ayant eu une instauration de traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) entre le 1er juillet 2018 et le 19 avril 2021.

La population de l'étude de l'EGB a reçu une première délivrance de traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) entre le 1er juillet 2018 et le 31 décembre 2020, et âgés d'au moins 40 ans lors de l'instauration, soit **238** patients.

À l'instauration du traitement, les populations de l'EGB et de COLIBRI sont similaires concernant le sexe (environ 60-65% d'hommes), âgées d'environ 68 ans. D'après l'EGB, près d'un patient sur 2 a été hospitalisé en lien avec sa BPCO dans les 5 années précédant l'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium).

Parmi les 62 patients de la cohorte COLIBRI pour lesquels l'évaluation est possible selon les données disponibles:

- 36 (58,1%) présentaient une forme sévère (GOLD III ou IV) non contrôlée (GOLD B, C et D) ;
- 32 patients (51,6%) patients entraient dans le champ du remboursement de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) selon les critères de sévérité et niveau de contrôle et de traitement antérieur.

Le mésusage sur ces critères de la BPCO est donc d'environ 48%.

Concernant le prescripteur, les résultats de l'EGB chez les 238 patients instaurant un traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), la **prescription initiale** de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) a été réalisée pour **57,1% (n=136) des patients par un médecin pneumologue** et 36,6% (n=87) par un médecin généraliste, **soit un non-respect de cette recommandation de la Commission de 42,9%.**

Concernant les antécédents de traitement, avant l'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), **selon les 2 cohortes, environ un patient sur deux était déjà sous trithérapie libre CSI/LAMA/LABA.**

→ Discussion

Il est rappelé que la Commission a estimé que le SMR est modéré uniquement dans le traitement continu de la BPCO sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI associé à un LABA ou un LAMA.

Et le SMR est insuffisant dans le traitement continu de la BPCO modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par ces deux types d'association CSI/LABA ou CSI/LAMA.

Or les données de COLIBRI montrent **qu'environ seulement un patient sur 2 (51,6%) a des critères qui correspondent au champ du remboursement** concernant la sévérité de la BPCO, son contrôle et le traitement antérieur.

Et, d'après les données de l'EGB, **un peu plus d'un patient sur 2 (57,1%) des patients a une instauration de traitement par un pneumologue** alors que la prise en charge de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), dans le traitement de la BPCO, est subordonnée à une prescription initiale par un médecin pneumologue.

Compte tenu du fait que les sources relatives au remboursement concernant la maladie et la qualité du prescripteur sont différentes, on peut estimer **que le mésusage sur l'ensemble des critères est au minimum de l'ordre de 42,9%**.

Les données observées doivent être interprétées en tenant compte de plusieurs limites :

- Le nombre de sujets inclus dans chacune des cohortes est faible (100 dans COLIBRI et 238 dans l'EGB) ;
- Dans la cohorte COLIBRI :
 - les données pour les critères sur la sévérité et le contrôle de la maladie sont disponibles uniquement chez 62 patients sur 100 ;
 - les résultats sont fournis par 169 pneumologues volontaires de 33 départements français parmi lesquels les pneumologues hospitaliers représentent 78% des pneumologues. Les données peuvent donc être entachées d'un biais de sélection, tant du côté des médecins que de celui des patients.
- Dans la cohorte EGB :
 - les résultats sur la typologie du médecin instaurant le traitement ne portent que sur l'analyse des médecins ayant instauré TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) lors d'une consultation de ville ; cette restriction peut donc générer un biais, tant en termes de prescripteur que de profil des patients.
 - un biais de classification des patients diagnostiqués BPCO avec d'autres maladies respiratoires est noté. En effet, la classification des patients est effectuée sur les codages diagnostics attribués, en particulier lors des hospitalisations. Des codages indirects de diagnostic, d'exacerbations ou de risques d'exacerbations, ont été utilisés, tels que la dispensation de médicaments (antibiotiques ou corticoïdes per os), hospitalisation avec diagnostic principal ou associé de « Bronchite Chronique Obstructive » (ou « bronchite muco-purulente ou simple »).
 - la base de données ne collige pas les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires ; ce qui ne permet pas de préciser la sévérité de la maladie.
- La transposabilité des résultats sur un faible effectif dans chacune des cohortes, avec des données parcellaires à la population traitée à ce jour n'est donc pas assurée, notamment au regard de la population cible estimée (environ 80 000 patients) et des données de ventes de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium).

7. Place dans la stratégie thérapeutique

La Commission rappelle :

- l'importance d'accompagner les patients dans une prise en charge globale de la BPCO incluant le sevrage tabagique, l'activité physique et l'éducation thérapeutique ;
- que l'observance, la technique d'utilisation du dispositif d'inhalation, les comorbidités et l'évolution de la fonction respiratoire doivent être systématiquement évalués avant toute adaptation thérapeutique ;

- qu'en cas d'efficacité insuffisante ou d'effet indésirable, une décroissance thérapeutique et en particulier l'arrêt des corticostéroïdes inhalés doit être envisagée.

La stratégie thérapeutique s'appuie sur les recommandations établies dans le parcours de soins actualisé par la HAS³, de la SPLF⁴ et GOLD⁵.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

³ Guide du parcours de soins - Bronchopneumopathie chronique obstructive [en ligne]. Saint-Denis la Plaine: Haute autorité de santé (HAS); Juin 2014 Actualisation Novembre 2019 [consulté le 02/02/2023]. Disponible sur : app_323_guide_bpco_actu_2019_vf.pdf (has-sante.fr)

⁴ Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable. Position de la SPLF Actualisation 2021 [consulté le 2/02/2023]. Disponible sur : <http://splf.fr/optimisation-du-traitement-medicamenteux-des-patients-atteints-de-bpco-en-etat-stable-position-de-la-splf-actualisation-2021/>

⁵ GOLD report. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. Actualisation 2023. [consulté le 2/02/2023]. Disponible sur : [2023 GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD \(goldcopd.org\)](https://goldcopd.org/)

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

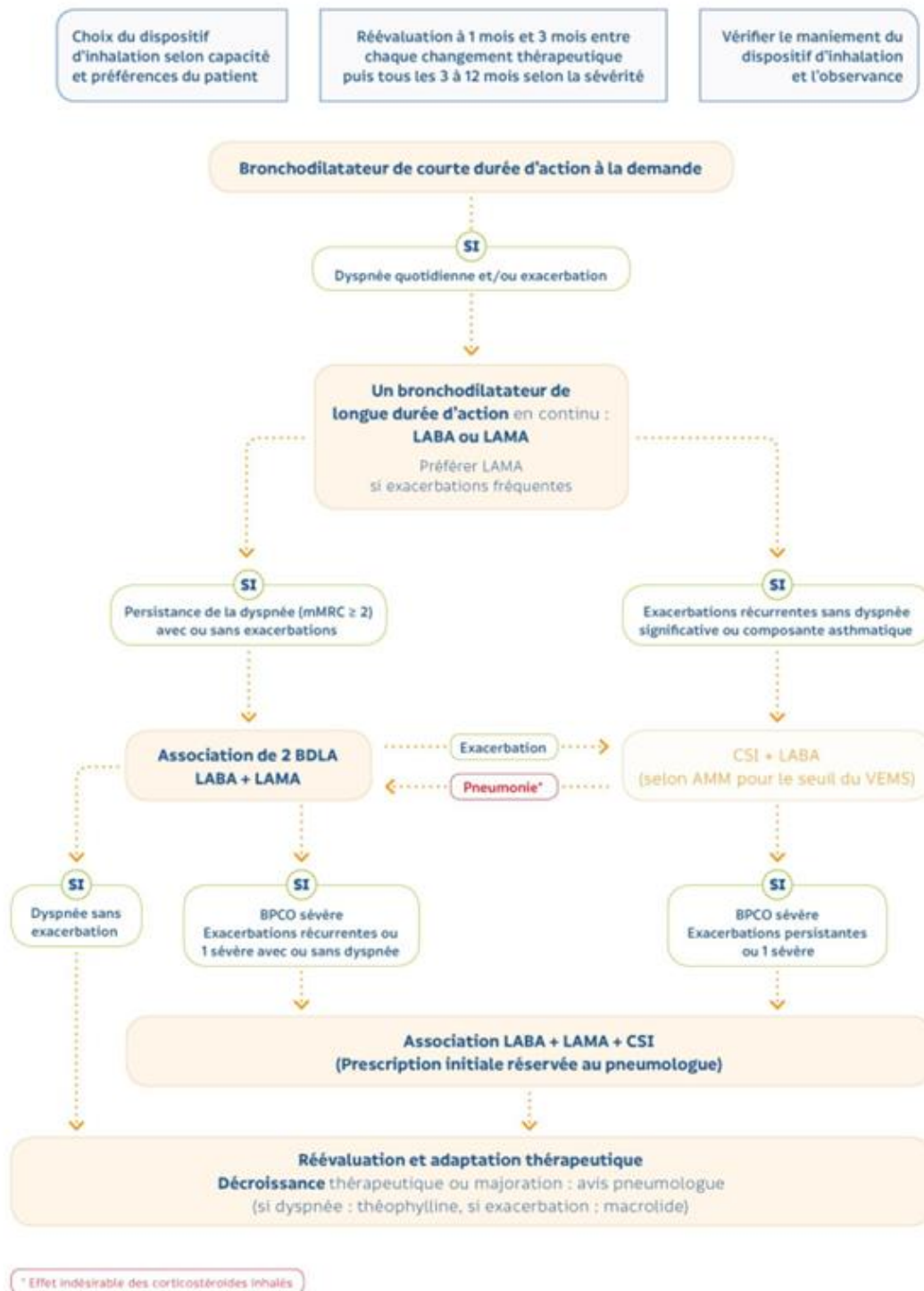


Figure 2 : Traitement médicamenteux de la BPCO à l'état stable (D'après « Guide du parcours de soins », HAS. Cet algorithme ne prend pas en compte la suppression de la restriction de la prescription initiale réservée au pneumologue)

→ Place de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) dans la stratégie thérapeutique

TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) est une association fixe triple de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO **sévère** traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + CSI ou LABA + LAMA.

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

Une décroissance ou une permutation thérapeutique est réalisée en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles < 300/µl OU absence d'exacerbation dans l'année.

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

8. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime que les données disponibles ne modifient pas le service médical rendu de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) :

8.1 Service médical rendu

- ➔ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ➔ TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) est un médicament à visée symptomatique.
- ➔ TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) associe deux bronchodilatateurs de longue durée d'action, le formotérol (LABA) et le glycopyrronium (LAMA) ainsi qu'un corticoïde inhalé, la béclométasone (CSI), recommandés en association dans la prise en charge de la BPCO sévère. Cette triple association fixe a démontré sa supériorité par rapport à l'association d'un LAMA et d'un LABA et à l'association d'un CSI à un LABA sur la survenue d'exacerbations, l'amélioration de la fonction respiratoire (évolution du VEMS), la qualité de vie. 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 un traitement de 3^e intention chez les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association LABA/LAMA ou LABA/CSI. L'escalade vers une trithérapie LABA/LAMA/CSI doit être réservée aux patients qui continuent à présenter des exacerbations sous bithérapies.
- ➔ Les données fournies ne sont pas de nature à modifier les précédentes évaluations concernant l'intérêt pour la santé publique : TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

Le service médical rendu par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) reste 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 au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement continu de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticoïde 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 et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement continu de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) modéré chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticoïde 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.

8.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission estime que les données fournies ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans les avis précédents du 18 septembre 2019.

9. Autres recommandations de la Commission

Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

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

S'agissant du stade avancé de la maladie, la Commission indique que les patients éligibles à TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) et TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) ont :

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

Les recommandations GOLD et SPLF privilégient de plus l'ajout d'un CSI à la double bronchodilatation (LABA/LAMA) dans le cadre d'une triple association, telle que TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium).

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

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

Compte tenu :

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

la Commission estime que :

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

10. Informations administratives et réglementaires

| | |
|---|--|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 13 décembre 2022. Date d'examen : 7 juin 2023. Date d'adoption : 21 juin 2023. |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) |
| Expertise externe | Non |
| Présentations concernées | TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé – Boîte de 1 inhalateur contenant 120 doses (CIP : 34009 301 092 5 0) – Boîte de 1 inhalateur contenant 60 doses (CIP : 34009 301 092 4 3) TRIMBOW 88 µg/5 µg/9 µg, poudre pour inhalation – Boîte de 1 inhalateur contenant 120 inhalations (CIP : 34009 302 246 8 7) – Boîte de 3 inhalateur contenant 120 inhalations (CIP : 34009 302 247 0 0) |
| Demandeur | CHIESI SAS |
| Listes concernées | Boîtes de 1 inhalateur contenant 120 doses (solution) et boîtes de 1 et 3 inhalateurs contenant 120 doses (poudre) : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) et Collectivités (CSP L.5123-2) Boîte de 1 inhalateur contenant 60 doses (solution): Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Forme solution : Date initiale (procédure d'octroi) : 17/07/2017 (procédure centralisée) : Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA. Date des rectificatifs et teneur : 23/01/2019, extension d'indication : Traitement continu de la bronchopneumopathie obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA. 14/01/2021, extension d'indication : Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthmes ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et un corticoïdes inhalée administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme en cours de l'année précédente. Forme poudre : 07/04/2021 (procédure centralisée) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |
| Code ATC | R03AL09 |

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



Traitements non pharmacologiques

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

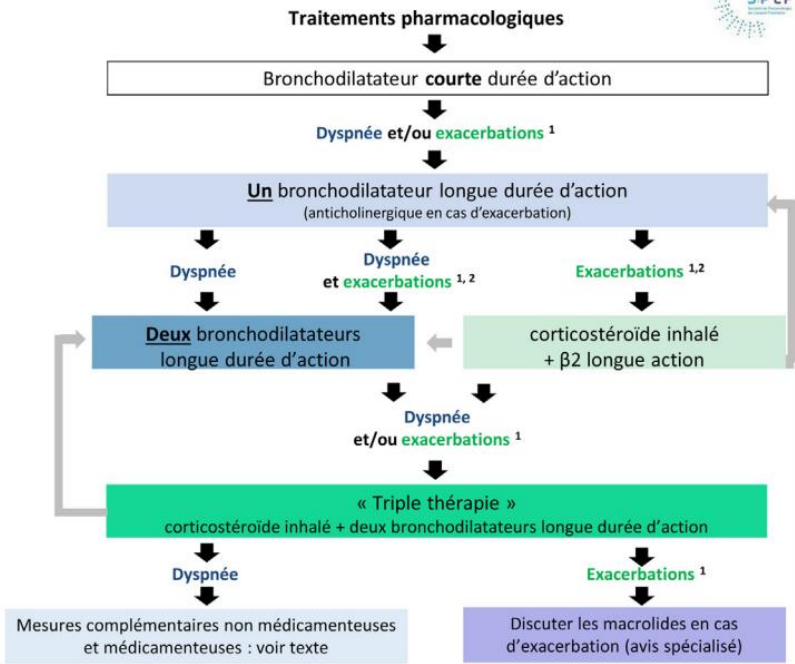
- Avant adaptation thérapeutique**
- Evaluation clinique, fonctionnelle, imagerie
 - Optimisation traitements non pharmacologiques
 - Education thérapeutique (utilisation des dispositifs)

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

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

¹ ≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 exacerbation sévère dans l'année précédente

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





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

07 JUILLET 2021

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

TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation
Extension d'indication

TRIMBOW 172 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation
Inscription

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta 2 agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et des exacerbations, la réduction de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, tout en limitant les effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA). Ces traitements ont été initialement utilisés seuls ; cependant la stratégie combinant un bêta-2 agoniste inhalé de longue durée d'action (LABA) mais de court délai d'action (formotérol) à un corticoïde inhalé est maintenant également recommandée ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA). D'autres médicaments ont une place limitée, soit du fait de la modicité de leur taille d'effet (les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast), soit du fait de leur faible marge thérapeutique (la théophylline à libération prolongée). Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. La stratégie d'adaptation des traitements est définie par le GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention).

L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose modérée et de LABA (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose forte et de LABA, avec au besoin l'adjonction d'un LAMA (tiotropium) ou d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

Dans tous ces cas, le traitement de la crise à privilégier est celui d'une association formotérol/corticoïde inhalé de faible dose.

Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant une éventuelle escalade thérapeutique, il convient d'éliminer un diagnostic différentiel, d'évaluer l'observance du traitement, de vérifier et de corriger éventuellement la technique d'inhalation, de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées.

Les patients insuffisamment contrôlés avec un traitement de fond par une association CSI /LABA à dose moyenne ou forte aux paliers 4 et 5 du GINA ont les options de traitement suivantes, en plus d'optimiser l'observance du traitement et la modification des facteurs de risque :

- augmentation de la dose de CSI (palier 4) ;
- ajout d'un LAMA ;
- corticothérapie orale ;
- ajout d'une biothérapie selon le phénotype.

Au palier 5, il est important de pouvoir moduler les doses de CSI en fonction des besoins du patient. On utilise alors les différents dosages des associations CSI/LABA.

Place du médicament

TRIMBOW est une triple association fixe de :

- un corticoïde inhalé (CSI) : le dipropionate de béclométhasone, moyenne ou forte dose
- un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) : le fumarate de formotérol dihydraté,
- un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) : le bromure de glycopyrronium.

Ce médicament est une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère, aux paliers 4 ou 5 selon la classification GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une

dose forte de CSI et d'un LABA, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

TRIMBOW a été étudié dans des essais où le traitement de la crise ne pouvait se faire que par salbutamol, SABA seul, ce qui a comme conséquence que le traitement des symptômes chez les patients traités par cette trithérapie ne pourra faire appel qu'à un bêta 2 agoniste de courte durée d'action, ce qui n'est plus l'option préférentielle dans l'asthme, que ce soit aux paliers 4 ou 5. Pour rappel, l'option préférentielle de prise en charge des patients repose sur la stratégie dite « MART » (Maintenance And Reliever Therapy), qui permet un traitement de fond et des symptômes à l'aide de la même association (faible dose de CSI + formotérol), et dont l'efficacité a été démontrée sur les exacerbations. Le schéma utilisé avec TRIMBOW se prive de l'impact positif sur les exacerbations, apporté par la stratégie MART.

► Recommandations particulières

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

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

La Commission rappelle que les patients éligibles à TRIMBOW ont un asthme sévère (palier 4 ou 5), insuffisamment contrôlé, avec des symptômes respiratoires permanents, très invalidants et nécessitent parfois un recours aux soins d'urgence. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. D'autre part, la persistance de l'obstruction bronchique (VEMS/CVF < 70%) peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire. La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme afin de préserver au mieux la fonction respiratoire.

De plus, ces patients nécessitent une prise en charge optimisée impliquant :

- de confirmer le diagnostic d'asthme sévère et d'éliminer un diagnostic différentiel via une exploration exhaustive ;
- d'évaluer l'observance du traitement, celle-ci constituant un des piliers du contrôle de l'asthme et notamment des exacerbations ; l'adhérence à un traitement de contrôle de l'asthme à long terme est faible en vie réelle (moins de 60 %) ;
- de vérifier et de corriger la technique d'inhalation dans les cas où celle-ci n'est pas bonne, une éducation thérapeutique suffisante étant un élément essentiel dans la prise en charge ;
- de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes ou toxiques domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées ;

Enfin, la prise en charge de ces patients sévères nécessite parfois l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pendant une période de durée significative, et il convient d'évaluer régulièrement et précisément leur intérêt au regard des effets indésirables de ces traitements au long cours, tout en recherchant la dose minimale efficace.

Compte tenu de ces éléments, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIMBOW soit réalisée en concertation avec un pneumologue.

| | |
|---------------------------------------|--|
| Motif de l'examen | Inscription du dosage 172 µg/5 µg/9 µg Extension d'indication pour le dosage 87 µg/ 5µg/9 µg |
| Indication concernée | Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalée administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. |
| SMR | MODERE |
| ASMR | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'association fixe triple dipropionate de béclométhasone/ fumarate de formotérol/bromure de glycopyrronium à dose moyenne ou forte, comparativement à une bithérapie LABA/CSI à dose moyenne ou forte sur la fonction pulmonaire, en termes de variation du VEMS à 26 semaines (co-critère de jugement principal) dans deux études randomisées en double aveugle, <p>mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la faible pertinence clinique à la fois du choix de ce critère principal et de la quantité d'effet (différence observée de +57 mL ou +73 mL de variation de VEMS à 26 semaines, selon les études), - la démonstration d'une efficacité, modeste, sur le taux d'exacerbations modérées et sévères à 52 semaines seulement dans l'étude ayant évalué la dose moyenne, la différence par rapport à la bithérapie ayant été non significative dans l'étude ayant évalué la dose forte ; - l'absence de donnée robuste sur le contrôle de l'asthme (score ACQ-7 à 26 semaines), ce critère ayant été évalué de façon exploratoire ; - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, celle-ci ayant aussi été évaluée de façon exploratoire, - le besoin médical partiellement couvert par les alternatives existantes <p>la Commission de la Transparence considère que TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose moyenne ou forte de CSI et un LABA, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.</p> |
| ISP | TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>TRIMBOW est une triple association fixe de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un corticoïde inhalé (CSI) : le dipropionate de béclométhasone, moyenne ou forte dose - un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) : le fumarate de formotérol dihydraté, - un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) : le bromure de glycopyrronium. <p>Ce médicament est une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère, aux paliers 4 ou 5 selon la classification GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de CSI et d'un LABA, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.</p> <p>TRIMBOW a été étudié dans des essais où le traitement de la crise ne pouvait se faire que par salbutamol, SABA seul, ce qui a comme conséquence que le traitement des symptômes chez les patients traités par cette trithérapie ne pourra faire appel qu'à un bêta 2 agoniste de courte durée d'action, ce qui n'est plus l'option préférentielle dans l'asthme, que ce soit aux paliers 4 ou 5. Pour rappel, l'option préférentielle de prise en charge des patients repose sur la stratégie dite « MART » (<i>Maintenance And Reliever Therapy</i>), qui permet un traitement de fond et des symptômes à l'aide de la même association (faible dose de CSI + formotérol), et dont l'efficacité a été démontrée sur les exacerbations. Le schéma utilisé avec</p> |

| | |
|-------------------------|--|
| | TRIMBOW se prive de l'impact positif sur les exacerbations, apporté par la stratégie MART. |
| Population cible | la population cible susceptible de bénéficier de TRIMBOW est difficile à évaluer avec précision, ne pourra dépasser 198 500 patients. |
| Recommandations | <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.</p> <p>En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.</p> <p>La Commission rappelle que les patients éligibles à TRIMBOW ont un asthme sévère (paliers 4 ou 5), insuffisamment contrôlé, avec des symptômes respiratoires permanents, très invalidants et nécessitent parfois un recours aux soins d'urgence. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. D'autre part, la persistance de l'obstruction bronchique (VEMS/CVF < 70%) peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire. La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme afin de préserver au mieux la fonction respiratoire.</p> <p>De plus, ces patients nécessitent une prise en charge optimisée impliquant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de confirmer le diagnostic d'asthme sévère et d'éliminer un diagnostic différentiel via une exploration exhaustive ; - d'évaluer l'observance du traitement, celle-ci constituant un des piliers du contrôle de l'asthme et notamment des exacerbations ; l'adhérence à un traitement de contrôle de l'asthme à long terme est faible en vie réelle (moins de 60 %) ; - de vérifier et de corriger la technique d'inhalation dans les cas où celle-ci n'est pas bonne, une éducation thérapeutique suffisante étant un élément essentiel dans la prise en charge ; - de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes ou toxiques domestiques, environnement professionnel...), et les pathologies associées ; <p>Enfin, la prise en charge de ces patients sévères nécessite parfois l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pendant une période de durée significative, et il convient d'évaluer régulièrement et précisément leur intérêt au regard des effets indésirables de ces traitements au long cours, tout en recherchant la dose minimale efficace.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIMBOW soit réalisée en concertation avec un pneumologue.</p> |

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de TRIMBOW (dipropionate de béclo mé tasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) au dosage de 87µg/5µg/9µg et de 172µg/5µg/9µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente ».

A noter que le dosage 87 µg/5 µg/9 µg est déjà inscrit dans l'indication de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Il s'agit donc d'une extension d'indication pour ce dosage et d'une première inscription pour le dosage de 172 µg/ 5 µg/9 µg.

TRIMBOW est une association fixe d'un corticostéroïde inhalé (CSI), le dipropionate de béclo mé tasone [DPB], d'un agoniste bêta-2 adrénergique de longue durée d'action (LABA), le fumarate de formotérol dihydraté [FF] et d'un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA), le bromure de glycopyrronium [BG]. Cette association fixe est administrée sous forme solution pour inhalation en flacon pressurisé, à la dose de deux inhalations deux fois par jour.

TRIMBOW a obtenu l'AMM dans l'asthme chez l'adulte le 14 janvier 2021.

Pour rappel, TRIMBOW 87 µg/5µg/9µg a été évalué par la Commission dans le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. La Commission a octroyé à TRIMBOW un 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.

02 INDICATIONS

► Pour le dosage de TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg

« Bronchopneumopathie chronique obstructive

Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations).

Asthme

Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthmes ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. »

► Pour le dosage de TRIMBOW à 172 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé

« Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthmes ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré à une dose élevée, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. »

03 POSOLOGIE

« Posologie Adultes

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

La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour.

Il doit être recommandé aux patients de prendre Trimbow tous les jours, même quand ils sont asymptomatiques. Un bêta-2-agoniste inhalé de courte durée d'action devra être utilisé pour le soulagement immédiat des symptômes d'asthme survenant entre les prises de Trimbow.

Asthme

Le choix du dosage pour l'initiation du traitement (Trimbow (87/5/9 microgrammes ou 172/5/9 microgrammes), sera déterminé en fonction de la sévérité de l'asthme, du traitement précédent, notamment de la corticothérapie inhalée, ainsi que du niveau de contrôle des symptômes de l'asthme au moment de l'initiation du traitement et du risque d'exacerbation.

Réduction progressive de la dose

L'état clinique du patient sera réévalué régulièrement par le médecin afin de vérifier que les doses de béclométhasone/formotérol/glycopyrronium restent optimales. La dose ne sera modifiée que sur avis médical. La dose minimale efficace maintenant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme doit toujours être recherchée.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus).

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale légère à modérée : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2).
Insuffisance hépatique En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Asthme

La sécurité et l'efficacité de Trimbow dans la population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie inhalée.

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 (voir « Instructions d'utilisation »). Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. L'inhalateur est muni, à l'arrière, d'un compteur, ou indicateur de doses, mentionnant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. »

04 BESOIN MEDICAL

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène, dont la prévalence est estimée en France entre 5 et 6,7 % de la population âgée de 15 ans et plus¹. L'asthme est caractérisé par une hyperréactivité des voies respiratoires qui s'exprime par des épisodes récidivants de strictions bronchiques sibilantes, de dyspnée, d'oppression thoracique, de toux et d'expectoration. Ces symptômes sont associés généralement à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est réversible, spontanément ou sous traitement par bronchodilatateur. Ces symptômes s'expriment de façon variable en fréquence et en intensité selon les patients, mais aussi dans le temps pour un même patient. L'asthme est une maladie évolutive pouvant exposer à des événements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA) ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA). D'autres médicaments ont une place limitée, soit du fait de la modicité de leur taille d'effet (les antagonistes des récepteurs des leucotriènes [montélukast], soit du fait de leur faible marge thérapeutique (la théophylline à libération prolongée).

Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement simultané de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

Selon l'ERS/ATS² et la SPLF³, l'asthme sévère est un asthme qui a nécessité :

- un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de l'escalade thérapeutique de la classification GINA⁴ (c'est-à-dire une association de corticostéroïdes inhalés à forte dose et

¹ IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

² Chung et al. International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343-73.

³ Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslee G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Societe de Pneumologie de Langue Francaise (SPLF) (Full length text). Rev Mal Respir. 2016;33:279-325.

⁴ Global initiative for asthma: <https://ginasthma.org/>

- de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action +/- un autre traitement de fond) sur les 12 mois précédents
- ou des corticostéroïdes *per os* plus de 50 % des 12 mois précédents et qui demeure non contrôlé malgré ce traitement ou s'aggrave en cas de réduction de ce traitement.

L'asthme non contrôlé ou réfractaire est défini par au moins l'un des critères suivants :

- un mauvais contrôle des symptômes : ACQ > 1,5, ACT < 20 ;
- des exacerbations fréquentes sévères : au moins deux cures de corticostéroïdes systémiques (d'au moins 3 jours chacune) au cours de l'année précédente ;
- des exacerbations graves : au moins une hospitalisation, séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente ;
- une obstruction bronchique : un VEMS (Volume Maximal Expiré en 1 Seconde) pré-bronchodilatateur < 80% de la valeur théorique.

Cette définition exclut les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance ou de comorbidités/facteurs aggravants tels qu'une obésité ou une rhinosinusite chronique.

Chez les patients ayant un asthme sévère, les symptômes respiratoires sont permanents et invalidants. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. D'autre part, la persistance de l'obstruction bronchique (VEMS/CVF < 70%) peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire. La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme afin de préserver au mieux la fonction respiratoire.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité⁵.

Ainsi le GINA 2021 précise pour les paliers 4 et 5 (asthme sévère) :

- le contrôle de l'asthme des patients au palier 4 pour le traitement d'entretien et de secours repose préférentiellement sur l'association CSI/LABA à dose moyenne. Le traitement est à adapter en fonction des besoins du patient ; on peut augmenter les doses de CSI.
- pour le palier 5, le traitement d'entretien repose préférentiellement sur l'association CSI/LABA à forte dose. On peut également ajouter un LAMA, une corticothérapie orale ou un traitement biologique selon le phénotype.
- le traitement des crises se fait de manière préférentielle par une association CSI/LABA de court *délati* d'action (comme le formotérol), cette option ayant démontré induire une diminution de la fréquence des exacerbations. Cette option de traitement des crises est donc à privilégier (« option 1 »), en particulier quand la compliance au traitement de fond est imparfaite (ce qui est souvent le cas) ; l'option 2 (utilisation pour la crise d'un SABA seul), ne peut être envisagée que si la compliance au traitement de fond par CSI est correcte.

Malgré les traitements actuellement disponibles, un pourcentage non négligeable de patients n'a pas un contrôle optimal de la maladie. En France, selon les données de l'IRDES⁶, seuls 39 % des patients asthmatiques présentaient un asthme contrôlé, 46 % un asthme partiellement contrôlé et 15 % un asthme totalement non contrôlé. La proportion de patients non contrôlés selon l'auto-questionnaire ACT était similaire dans l'étude EUCOAST (EUropean COst of ASthma Treatment), menée en 2010 en médecine générale, avec une forte proportion de patients non-contrôlés (45,8 %) ⁷.

En conséquence, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (associations libres de bronchodilatateur bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA), d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action

⁵ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2021.

⁶ IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

⁷ Doz, M., Chouaid, C., Com-Ruelle, L. et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med* 13, 15 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-15>

(LAMA) et d'un corticoïde inhalé (CSI). Il persiste un besoin à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés et qui améliorent la qualité de vie des patients.

05 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW (dipropionate de béclo mé tasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) sont les spécialités indiquées dans le traitement continu de l'asthme chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé (CSI) et un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA).

Il s'agit des associations d'un CSI à forte dose, d'un LABA et d'un LAMA utilisés en triple association libre (association CSI/LABA + LAMA, le bromure de tiotropium) dans le traitement continu de l'asthme chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par un traitement continu par une association de dose forte de CSI à un LABA :

> LAMA

- Bromure de tiotropium : SPIRIVA RESPIMAT 2,5µg/dose

> CSI (à forte dose) / LABA

- Béclo mé tasone / formotérol

- o INNOVAIR (200 µg/6 µg)
- o FORMODUAL (200 µg/6 µg)
- o INNOVAIR NEXTHALER (200 µg/6 µg)
- o FORMODUAL NEXTHALER (200 µg/6 µg)

- Budésonide / formotérol

- o SYMBICORT TURBUHALER (400 µg/12 µg)
- o DUORESP SPIROMAX (320 µg/9 µg)
- o GIBITER EASYHALER (320 µg/9 µg)

- Fluticasone / formotérol

- o FLUTIFORM – IFFEZA – AFFERA (250 µg/10 µg)

- Fluticasone / salmé térol

- o SERETIDE (250 µg/25 µg)
- o SERETIDE DISKUS (500 µg/50 µg)
- o SALMESON (500 µg/50 µg)
- o AERIVIO SPIROMAX (500 µg/50 µg)

- Fluticasone / vilantérol

- o RELVAR ELLIPTA (184 µg/22 µg)

- Momé tasone / indacatérol : ATECTURA BREEZHALER (150 µg / 320 µg) indiqué uniquement chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI seul (en traitement de fond) et d'un SABA (pour la crise) (avis de la Commission du 16 décembre 2020, non remboursable à ce jour). Les autres associations CSI / LABA disponibles, mentionnées plus haut, sont également indiquées chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI seul et d'un SABA (pour la crise), mais aussi chez les patients contrôlés par l'administration d'une bithérapie de fond CSI / LABA.

Une association fixe d'un LABA, LAMA, CSI à forte dose, ENERZAIR BREEZHALER, a de plus été récemment évaluée par la Commission.

Tableau 1 Compareurs cliniquement pertinents de TRIMBOW

| NOM (DCI) Laboratoire | CPT identique oui / non | Indication | Motif et date de l'avis | SMR | ASMR | Prise en charge Oui/non |
|--|-------------------------|--|--|-----------|------|-------------------------|
| LAMA | | | | | | |
| SPIRIVA RESPIMAT (bromure de tiotropium) Boehringer Ingelheim | Oui | SPIRIVA RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) ($\geq 800 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2- agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme. | Extension d'indication 29/05/2015 | Important | V | Oui |
| Associations fixes CSI + LABA | | | | | | |
| INNOVAIR et FORMODUAL (formotérol/ béclo mé tasone) Chiesi | Oui | <p>Traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande ou - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. | Renouv. de l'inscription 15/05/2013 | Important | NA. | Oui |
| FORMODUAL (formotérol/ béclo mé tasone) Chiesi | | | Inscription 07/11/2007 | Important | V | Oui |
| INNOVAIR (formotérol/ béclo mé tasone) Chiesi | | | Inscription 07/11/2007 | Important | V | Oui |
| INNOVAIR NEXTHALER et FORMODUAL NEXTHALER (formotérol/ béclo mé tasone) Chiesi | Oui | <p>Asthme (dosages $100 \mu\text{g}/6 \mu\text{g}$ et $200 \mu\text{g}/6 \mu\text{g}$) INNOVAIR NEXTHALER / FORMODUAL NEXTHALER est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur $\beta 2$ agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur $\beta 2$ agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande » ou - chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par $\beta 2$ agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. | Inscription 01/04/2020 | Important | V | Oui |
| | | | Inscription 04/09/2013 | Important | V | Oui |
| SYMBICORT TURBUHALER (formotérol/ budésonide) AstraZeneca | Oui | <p>SYMBICORT TURBUHALER est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande ou - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. <p>Note : le dosage SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.</p> | Renouvellement d'inscription 08/03/2017 | Important | V | Oui |
| | | | Inscription 09/05/2001 | Important | IV | Oui |

| | | | | | | |
|--|-----|---|---|-----------|-----|-----|
| DUORESP SPIROMAX (formotérol/ budésonide) <i>Teva Santé</i> | Oui | DUORESP SPIROMAX est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus uniquement. Asthme Indiqué dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β 2-adrénergique à longue durée d'action) est justifiée : - Chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β 2-adrénergiques à courte durée d'action « à la demande » ; ou - Chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β 2-adrénergiques à longue durée d'action. | Inscription 04/03/2015 | Important | V. | Oui |
| GIBITER EASYHALER (formotérol/ budésonide) <i>Menarini</i> | Oui | GIBITER EASYHALER 160 μ g/4,5 μ g/inhalation et GIBITER EASYHALER 320 μ g/9 μ g/inhalation sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 à 17 ans, pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'utilisation d'une association d'un corticostéroïde inhalé et bronchodilatateur β 2-agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β 2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande. ou - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β 2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. | Inscription 22/11/2017 | Important | V | Oui |
| FLUTIFORM – IFFEZA – AFFERA (formotérol/ budésonide) <i>Mundipharma</i> | Oui | Traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β 2-agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β 2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ». ou - Chez les patients contrôlés par corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β 2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. | Renouvellement d'inscription 07/11/2018 | Important | NA. | Oui |
| | | | Inscription 26/06/2013 | Important | V | |
| SERETIDE et SERETIDE DISKUS (salmétérol/ fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i> | Oui | SERETIDE et SERETIDE DISKUS sont indiqués en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β 2-agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β 2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée "à la demande" ou - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β 2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. » Remarque : le dosage SERETIDE DISKUS 100/50 microgrammes/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant. | Renouvellement d'inscription 22/02/2017 | Important | NA. | Oui |
| SERETIDE (salmétérol/ fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i> | | | Inscription 27/06/2001 | Important | V | Oui |
| SALMESON (salmétérol/ fluticasone) <i>Medipha Sante</i> | Oui | SALMESON est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β 2-agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β 2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande » ou - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β 2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. | Inscription 16/12/2015 | Important | V | Oui |

| | | | | | | |
|--|-----|---|---|-------------|-----|-----------------|
| AERIVIO SPIROMAX (salmétérol/ fluticasone) Teva Santé | Oui | AERIVIO SPIROMAX est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Asthme AERIVIO SPIROMAX est indiqué dans le traitement continu des patients présentant un asthme sévère dans les situations où l'utilisation d'une association fixe (corticoïde inhalé et bêta2-agoniste de longue durée d'action) est justifiée : - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une association fixe de plus faible dosage ou - Chez les patients déjà contrôlés par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2 agoniste de longue dure d'action. | Inscription 03/05/2017 | Important | V | Oui |
| RELVAR ELLIPTA (vilantérol/fluticasone) Glaxosmithkline | Oui | RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée « à la demande ». - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. | Nouvelle demande d'inscription suite à l'obtention de nouvelles données 27/06/2018 | Important | V | Oui |
| | | | Inscription 17/12/2014 | Insuffisant | NA. | Non |
| ATECTURA BREEZHALER (mométasone et indacatérol) Novartis Pharma | Oui | Aectura Breezhaler est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé. | Inscription 16/12/2020 | Important | V | Non (à ce jour) |
| Association fixe CSI+LABA+LAMA | | | | | | |
| ENERZAIR BREEZHALER (indacatérol/glycopyrronium/mométasone) Novartis Pharma | Oui | ENERZAIR BREEZHALER est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta 2 agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente. | Inscription 21/10/2020 Réévaluation 10/03/2021 | Modéré | V | Oui |

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW (dipropionate de béclo mé tasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) dans l'indication AMM évaluée ou dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux États-Unis

Sans objet.

► Prise en charge dans l'Union européenne

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-----------|--|---|
| | Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Allemagne | En cours | En cours |
| Pays-Bas | Oui | Population AMM |
| Belgique | Oui | Population AMM |
| Espagne | En cours | En cours |
| Italie | En cours | En cours |

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de TRIMBOW (dipropionate de béclométazone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) repose sur 2 études cliniques réalisées chez des patients adultes avec un asthme non contrôlé :

- Une étude de phase III (TRIMARAN), de supériorité versus comparateur actif, randomisée, en double aveugle réalisées chez 1150 patients avec un asthme non contrôlé par bithérapie à dose moyenne de CSI, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de TRIMBOW dose moyenne par rapport à l'association fixe DPB/FF, LABA/CSI de dose correspondante, à 26 semaines (variation du VEMS) et 52 semaines (taux d'exacerbations modérées et sévères).
- Une étude de phase III (TRIGGER), de supériorité, contrôlée versus réalisées chez 1429 patients avec un asthme non contrôlé par bithérapie à dose forte de CSI, et dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de TRIMBOW par rapport à l'association fixe DPB/FF, LABA/CSI de dose correspondante, à 26 semaines (variation du VEMS) et 52 semaines (taux d'exacerbations modérées et sévères) ; un bras ouvert de bithérapie CSI/LABA à dose forte associée à un LAMA de référence (tiotropium une fois par jour) servait de test de sensibilité (capacité de l'essai à détecter une différence thérapeutique).

Les deux études présentaient des similitudes, avec notamment une phase de run-in de 2 semaines avec standardisation thérapeutique par bithérapie LABA/CSI, les mêmes critères de jugement, les mêmes critères d'inclusion et de durée d'étude. Dans les deux études, le traitement de la crise était réalisé par SABA seul (salbutamol). Les deux études visaient à évaluer l'effet de l'adjonction d'un parasympatholytique à une bithérapie LABA/CSI.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude TRIMARAN⁸ (dose moyenne)

| | |
|---|--|
| Référence | TRiple in asthMA with uncontrolleD patient on Medium strength of ICS + LABA (TRIMARAN) |
| Clinicaltrials.gov | NCT02676076 |
| Objectif principal de l'étude | Démontrer la supériorité de DPB/FF/BG <i>versus</i> l'association fixe DPB/FF en termes de : <ul style="list-style-type: none">- Variation par rapport à l'inclusion du VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) pré-dose à la semaine 26 ;- Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement. |
| Type de l'étude | Etude de phase 3, de supériorité, de tolérance, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparatif <i>versus</i> l'association fixe DPB/FF, stratifiée par pays. |
| Date et durée de l'étude | Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 17/02/2016 Dernier patient dernière visite : 17/05/2018 Etude conduite dans 171 centres dans 16 pays (dont aucun centre en France) |
| Principaux critères d'inclusion | Les principaux critères d'inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none">- Age ≥ 18 ans et ≤ 75 ans ;- Asthme non contrôlé, défini par un score au questionnaire de contrôle de l'asthme-7 (ACQ-7) $\geq 1,5$;- Traitement en cours par l'association d'une dose moyenne de CSI et d'un LABA à dose stable au moins 4 semaines avant le screening ;- Antécédent d'asthme documenté supérieur à un an et diagnostiqué avant l'âge de 40 ans ;- Antécédent documenté d'au moins une exacerbation ayant nécessité un traitement corticostéroïdes par voie systémique ou une hospitalisation d'urgence durant les 12 mois précédents ;- VEMS pré-bronchodilatateur $< 80\%$ de la valeur prédite après <i>wash-out</i> approprié des bronchodilatateurs ;- Réponse positive au test de réversibilité définie par un ΔVEMS $> 12\%$ et > 200 mL 10 à 15 minutes après inhalation de 400 μg de salbutamol. |
| Principaux critères de non inclusion | Les principaux critères de non-inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none">- Incapacité d'effectuer les tests de fonction pulmonaire, de se conformer aux procédures de l'étude ou à la prise de traitement de l'étude ;- Observance durant la phase de <i>run-in</i> $< 50\%$ à la randomisation ;- Antécédent d'asthme aigu grave ou d'hospitalisation pour asthme en unité de soins intensifs ;- Hospitalisation, admission aux urgences ou utilisation de corticostéroïdes systémiques pour une exacerbation de l'asthme dans les 4 semaines précédant la visite de screening ou pendant la période de <i>run-in</i> ;- Exacerbation de l'asthme ou infection des voies respiratoires dans les 4 semaines précédant la visite de screening ou pendant la période de <i>run-in</i> ;- Tout changement de dose, de posologie ou de formulation de l'association CSI/LABA dans les 4 semaines précédant la visite de screening ;- Utilisation de corticostéroïdes systémiques dans les 4 semaines ou à libération prolongée dans les 12 semaines précédant le screening ; |

⁸ Virchow et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomized, controlled phase 3 trials. 2019 Nov;394(10210):1737-1749.

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---|------------------------------------|--|--|-------------------|-------------------------|---|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Maladies pulmonaires obstructives chroniques (BPCO) au sens des directives actuelles de la GOLD (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>) ; - Antécédent d'un diagnostic de mucoviscidose, de bronchiectasie ou de déficit en alpha-1 antitrypsine, ou de toute autre maladie pulmonaire grave pouvant interférer avec les évaluations de l'étude ; - Fumeurs actuels ou anciens fumeurs ayant une exposition cumulative totale ≥ 10 paquets-années ou ayant arrêté de fumer un an ou moins avant la visite de screening ; - Antécédent médical ou diagnostic actuel de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie prostatique symptomatique, rétention urinaire par obstruction du col de la vessie ; - Vaccination dans les 2 semaines précédant le screening ou pendant la période de <i>run-in</i> ; - Intolérance/hypersensibilité connue ou contre-indication aux $\beta 2$-agonistes, aux CSI, aux anticholinergiques ou aux gaz/excipients propulseurs ; - Intervention chirurgicale majeure dans les 3 mois précédant la visite de screening ou intervention chirurgicale planifiée pendant l'essai ; - Patients ayant reçu un médicament expérimental dans les 2 mois ou six demi-vies (la valeur la plus élevée était retenue) avant la visite de screening, ou qui avaient été précédemment randomisés dans cet essai, ou qui participaient à un autre essai clinique. | | | | | | | | | | |
| <p>Schéma de l'étude</p> | <table border="1"> <tr> <td colspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Phase de sélection (1 semaine) Phase de run-in (2 semaines)</td> <td colspan="2" style="background-color: #e0f2f1;">Phase de traitement 52 semaines</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Période de run-in : l'ensemble des patients recevaient DPB/FF</td> <td rowspan="2" style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">RANDOMISATION 1:1</td> <td style="background-color: #00796b; color: white; padding: 5px;">Groupe TRIMBOW N=579</td> <td style="background-color: #00796b; color: white; padding: 5px;">100 ug béclométasone/ 6 ug formotérol/ 12,5 glycopyrronium 2 inhalations 2 fois par jour</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #00796b; color: white; padding: 5px;">Groupe béclométasone/formotérol N=576</td> <td style="background-color: #00796b; color: white; padding: 5px;">100 ug béclométasone/ 6 ug formotérol 2 inhalations 2 fois par jour</td> </tr> </table> | Phase de sélection (1 semaine) Phase de run-in (2 semaines) | | Phase de traitement 52 semaines | | Période de run-in : l'ensemble des patients recevaient DPB/FF | RANDOMISATION 1:1 | Groupe TRIMBOW N=579 | 100 ug béclométasone/ 6 ug formotérol/ 12,5 glycopyrronium 2 inhalations 2 fois par jour | Groupe béclométasone/formotérol N=576 | 100 ug béclométasone/ 6 ug formotérol 2 inhalations 2 fois par jour |
| Phase de sélection (1 semaine) Phase de run-in (2 semaines) | | Phase de traitement 52 semaines | | | | | | | | | |
| Période de run-in : l'ensemble des patients recevaient DPB/FF | RANDOMISATION 1:1 | Groupe TRIMBOW N=579 | 100 ug béclométasone/ 6 ug formotérol/ 12,5 glycopyrronium 2 inhalations 2 fois par jour | | | | | | | | |
| | | Groupe béclométasone/formotérol N=576 | 100 ug béclométasone/ 6 ug formotérol 2 inhalations 2 fois par jour | | | | | | | | |
| <p>Traitements étudiés</p> | <p>Après inclusion, les patients avaient tous une période de run-in de 2 semaines, avec traitement standardisé par bithérapie inhalée DPB/FF à dose moyenne (celle utilisée par la suite dans un des bras de la randomisation), puis ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir durant 52 semaines :</p> <p><u>Groupe DPB/FF/BG dose moyenne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - DPB/FF/BG 100/6/12,5 μg (TRIMBOW), voie inhalée, 2 bouffées 2 fois par jour <p><u>Groupe DPB/FF dose moyenne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - DPB/FF 100/6 μg (association fixe extrafine de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol), voie inhalée, 2 bouffées 2 fois par jour. <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le salbutamol 100 μg par voie inhalée était autorisé en traitement de secours. Une période de <i>washout</i> de minimum 6 heures entre la prise de salbutamol et les tests de spirométrie était nécessaire. - Les traitements de courte durée (≤ 14 jours chacun) pour l'exacerbation sévère de l'asthme autorisés étaient : <ul style="list-style-type: none"> o corticostéroïdes par voie systémique ; o et/ou utilisations brèves de nébuliseur contenant des β-2 agonistes ; o et/ou des antibiotiques. - Les traitements suivants étaient autorisés si le patient les avait déjà reçus à une dose stable depuis au moins un mois précédant la visite de screening (la dose devait rester constante pour toute la durée de l'étude) : <ul style="list-style-type: none"> o antihistaminiques et les corticostéroïdes par voie nasale ; o traitement de désensibilisation à la phase de "maintenance" : immunothérapie par voie sublinguale débutée avant l'étude devait être poursuivie à une dose stable. | | | | | | | | | | |

| | |
|---|---|
| | <p>- Le traitement approprié pour prendre en charge une maladie concomitante était autorisé s'il n'y avait pas de risque d'interactions avec les traitements ou les évaluations de l'étude et qu'il n'était pas listé parmi les « médicaments non autorisés ».</p> |
| Critère de jugement principal | <p>Les co-critères de jugement principaux de l'étude étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variation, par rapport à l'inclusion, du VEMS pré-dose à la semaine 26 évaluée par les investigateurs et définie par la différence du VEMS pré-dose entre l'inclusion et la semaine 26 ; • Réduction, par rapport à l'inclusion, du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement évaluée par les investigateurs et définie par les taux d'exacerbations modérées et sévères à l'inclusion et à la semaine 52. <p>Les critères étaient analysés dans la population ITT.</p> |
| Critères de jugement secondaires | <p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation par rapport à l'inclusion du VEMS maximal post-dose (dans les 3 heures suivant l'administration) à la semaine 26, évaluée par les investigateurs et définie par le VEMS maximal des mesures à 5, 15, 30, 60, 120 et 180 minutes ; 2. Variation par rapport à l'inclusion du débit expiratoire de pointe moyen le matin au cours des 26 premières semaines de traitement évaluée par les patients et définie par la moyenne des mesures du débit expiratoire de pointe le matin ; 3. Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations sévères au cours des 52 semaines de traitement évaluée par les investigateurs et définie par le taux d'exacerbations sévères à l'inclusion et à la semaine 52 (analyse des données groupées des études TRIMARAN et TRIGGER). <p>Les critères étaient analysés dans la population ITT.</p> <p>Parmi les autres critères secondaires non hiérarchisés, considérés comme exploratoires, figuraient un critère de contrôle de l'asthme (score ACQ-7⁹) et un critère de qualité de vie (échelle EQ5D).</p> |
| Taille de l'échantillon | <p>La taille de l'échantillon a été calculée afin de démontrer la supériorité de DPB/FF/BG versus DPB/FF pour les critères de jugement principaux et secondaires.</p> <p>Pour assurer la robustesse des analyses, il était défini au protocole qu'environ 958 patients (479 par groupe) devaient toujours être dans l'étude pour l'analyse du premier co-critère principal à la semaine 26. Ce nombre de patients permettrait de démontrer la supériorité de TRIMBOW <i>versus</i> DPB/FF avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour la variation du VEMS pré-dose à la semaine 26 : une puissance d'environ 99% en supposant : un test bilatéral ; un risque alpha de 0,05 ; une différence moyenne de 90 mL entre les groupes de traitement ; - pour la réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement : une puissance d'environ 93% en supposant : un test bilatéral ; un risque alpha de 0,05 et un rapport des taux de 0,80 entre les groupes de traitement. - Une distribution normale logarithmique a permis d'estimer le taux d'abandon à environ 13% à la semaine 12, 16,5% à la semaine 26 et 20% à la semaine 52. Ainsi, environ 1766 patients devaient passer le <i>screening</i> et 1148 patients devaient être randomisés, afin que 574 patients soient randomisés dans chaque groupe. |
| Méthode d'analyse des résultats | <p><u>Analyse des critères de jugement :</u> <u>Les 2 co-critères de jugement principaux et les 3 critères secondaires clé de l'étude ont été évalués selon une séquence hiérarchique prédéfinie au protocole.</u></p> |

⁹ Le questionnaire Asthma Control Questionnaire-7 (ACQ-7) mesure le contrôle de l'asthme. Le score ACQ varie de 0 (asthme totalement contrôlé) à 6 (asthme non contrôlé). Une variation de 0,5 est considérée comme cliniquement significative.

- La variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose à la semaine 26 a été analysée à l'aide d'un modèle linéaire mixte pour mesures répétées comprenant le traitement, la visite, l'interaction entre traitement et la visite, et le pays comme effets fixes, les covariables étaient la valeur à l'inclusion et l'interaction à l'inclusion par visite.
- La réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement a été analysé à l'aide d'un modèle binomial négatif comprenant le traitement, le pays et le nombre d'exacerbations de l'année précédente (1 ou > 1) comme effets fixes et le log-temps sur l'étude comme compensation ;
- La variation par rapport à l'inclusion du VEMS maximal dans les 3 heures suivant l'administration à la semaine 26 a été analysée en utilisant un modèle similaire à celui de la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose ;
- La variation par rapport à l'inclusion du débit expiratoire de pointe moyen le matin au cours des 26 premières semaines de traitement a été analysée en utilisant un modèle similaire à celui de la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose ;
- Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations sévères au cours des 52 semaines de traitement a été analysée en utilisant les données groupées provenant des deux études pivot TRIMARAN et TRIGGER en utilisant un modèle similaire à celui utilisé pour l'analyse du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement.

Ces 2 co-critères de jugement principaux et 3 critères secondaires clés de l'étude ont été évalués dans cet ordre selon une séquence hiérarchique prédéfinie au protocole. Pour chaque critère de la séquence, le seuil de significativité défini était de $p=0,05$. Ainsi, si l'analyse d'un critère rapportait une différence entre les groupes avec $p \geq 0,05$, la séquence hiérarchique serait interrompue. Les critères suivants de la séquence seraient évalués mais à titre purement descriptif et sans possibilité de conclure sur la différence observée entre les groupes.

Populations d'analyse

Population de tolérance :

La population de tolérance a été définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié.

Population ITT :

La population en intention de traiter (ITT) a été définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié et avec au moins une évaluation disponible de l'efficacité après l'inclusion.

Population per protocole (PP) :

La population per protocole (PP) a été définie comme l'ensemble des patients de la population ITT sans déviation de protocole majeure (mauvaise inclusion, mauvaise observance, utilisation de médicaments non autorisés).

Principaux amendements au protocole

Clarification de la nature des LABA dans le critère d'inclusion numéro 4 ;
Clarification de la phrase « modification de traitement » tel que mentionné dans la définition d'une exacerbation modérée de l'asthme.

Résultats :

► Effectifs

Au total, parmi les 1628 patients sélectionnés, 1155 ont été randomisés dans l'étude TRIMARAN. Parmi ces patients, 1 150 ont reçu au moins une dose de traitement (5 patients ont été randomisés par erreur et n'ont pas débuté de traitement), correspondant à la population de tolérance.

Parmi ces patients, 1081 (93,6 %) ont terminé la période des 52 semaines d'étude, 74 ont arrêté l'étude prématurément et 5 n'ont pas été traités (Figure 1).

Les arrêts de traitement ont été comparables dans les 2 groupes ; la raison la plus fréquente des arrêts de traitement était le retrait du consentement (22 (3,8%) patients dans le groupe DPB/FF/BG et 26 (4,5%) dans le groupe DPB/FF). Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement pour évènement indésirable dans le groupe DPB/FF/BG.

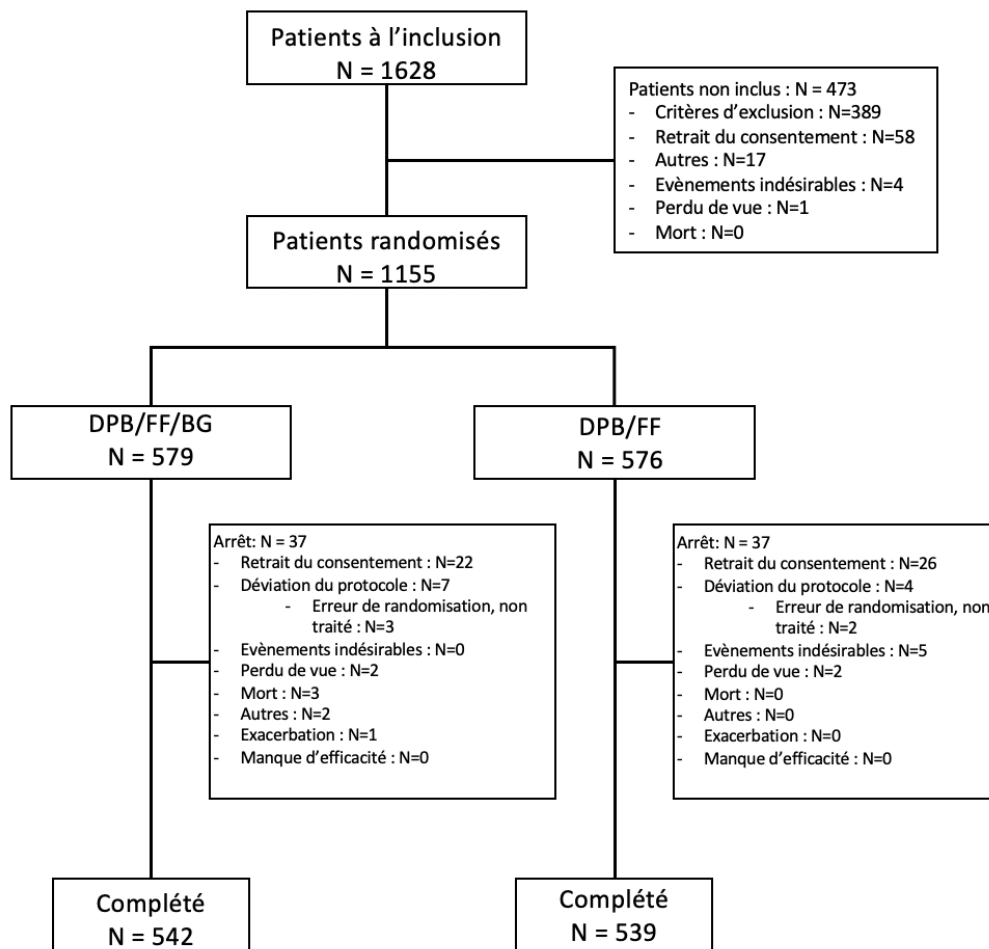


Figure 1- Répartition des patients – Etude TRIMARAN

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients et celles liées à la maladie étaient similaires entre les 2 groupes de traitement à l'inclusion. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1 et celles de la maladie dans le tableau 2.

La majorité des patients était des femmes (61,6%), non-fumeurs (85%) ; l'âge moyen des patients était de 52,5 ans avec une majorité (82,3 %) de patients âgés de moins de 65 ans. Le VEMS moyen pré-dose était de 1,86 l/sec ; 82% de patients avaient eu 1 exacerbation dans l'année précédente. Tous les patients étaient sous bithérapie CSI/LABA avant l'inclusion dans l'essai.

Tableau 2 Etude TRIMARAN – Caractéristiques des patients à l’inclusion (population de tolérance)

| | DPB/FF/BG (N = 576) | DPB/FF (N =574) | Total (N =1150) |
|---|------------------------|--------------------|--------------------|
| Age, années | | | |
| Moyenne (ET) | 52,6 (12,4) | 52,5 (12,2) | 52,5 (12,3) |
| Groupe d’âge, nombre de patients | | | |
| < 65 ans | 470 (81,6) | 476 (82,9) | 946 (82,3) |
| ≥ 65 ans | 106 (18,4) | 98 (17,1) | 204 (17,7) |
| Sexe, nombre de patients | | | |
| Homme | 221 (38,4) | 221 (38,5) | 442 (38,4) |
| Femme | 355 (61,6) | 353 (61,5) | 708 (61,6) |
| IMC, kg/m² | | | |
| Moyenne (ET) | 27,95 (4,81) | 27,92 (5,07) | 27,94 (4,94) |
| VEMS pré-dose à l’inclusion, L | | | |
| Moyenne (écart-type) | 1,869 (0,582) | 1,869 (0,594) | 1,869 (0,588) |
| VEMS pré-dose à l’inclusion, % valeur normale prévue | | | |
| Moyenne (écart-type) | 60,2 (11,9) | 59,6 (12,0) | 59,9 (11,9) |
| VEMS post-dose à l’inclusion, L | | | |
| Moyenne (écart-type) | 2,222 (0,655) | 2,241 (0,683) | 2,232 (0,669) |
| Réversibilité à l’inclusion, % | | | |
| Moyenne (écart-type) | 32,53 (24,72) | 30,80 (20,53) | 31,66 (22,73) |

Tableau 3 : Etude TRIMARAN – Caractéristiques liées à la maladie des patients à l’inclusion (population de tolérance)

| | DPB/FF/BG (N = 576) | DPB/FF (N =574) | Total (N =1150) |
|---|------------------------|--------------------|--------------------|
| Antécédent d’asthme, années | | | |
| Moyenne (ET) | 24,8 (12,9) | 25,2 (12,8) | 25,0 (12,8) |
| Nombre d’exacerbations durant l’année précédente | | | |
| Moyenne (ET) | 1,2 (0,4) | 1,2 (0,4) | 1,2 (0,4) |
| Délai depuis la dernière exacerbation documentée, mois | | | |
| Moyenne (ET) | 5,78 (2,60) | 5,83 (2,54) | 5,81 (2,57) |
| Traitement contre l’asthme à l’inclusion, nombre de patients | | | |
| CSI + BALA (combinaison fixe) | 522 (90,6) | 511 (89,0) | 1033 (89,8) |
| CSI + BALA (combinaison libre) | 54 (9,4) | 63 (11,0) | 117 (10,2) |
| Utilisation d’une chambre d’inhalation avant l’inclusion à l’étude, nombre de patients | | | |
| Oui | 76 (13,2) | 75 (13,1) | 151 (13,1) |
| Non | 500 (86,8) | 499 (86,9) | 999 (86,9) |
| Utilisation d’une chambre d’inhalation durant l’étude, nombre de patients | | | |
| Oui | 92 (16,0) | 93 (16,2) | 185 (16,1) |
| Non | 484 (84,0) | 481 (83,8) | 965 (83,9) |
| Statut de fumeur à l’inclusion, nombre de patients | | | |
| Ancien fumeur | 92 (16,0) | 76 (13,2) | 168 (14,6) |
| Non fumeur | 484 (84,0) | 498 (86,8) | 982 (85,4) |
| Durée du tabagisme, années | | | |
| Moyenne | 11,3 (7,9) | 11,3 (7,3) | 11,3 (7,6) |
| Exposition cumulée au tabac, paquet-année | | | |
| Moyenne | 4,1 (2,4) | 4,8 (2,5) | 4,4 (2,4) |

► **Co-critères de jugement principal, évalués par les investigateurs (population ITT)**

Variation du VEMS pré-dose à la semaine 26 :

On observe, chez tous les patients inclus, à l'issue des 2 semaines du run-in (bithérapie standardisée dans les 2 bras avant la randomisation), une amélioration nette du VEMS de +140 ml. Par la suite, à 26 semaines, la différence de moyenne ajustée du VEMS pré-dose entre les 2 groupes a été de +57mL (IC 95 % [0,015 ; 0,099] ; p=0,008), en faveur du groupe DPB/FF/BG avec une variation moyenne ajustée de +185mL (IC 95 % [0,155 ; 0,214]) dans le groupe DPB/FF/BG par rapport à l'inclusion, et de +127 mL (IC95% [0,098 ; 0,157]) dans le groupe DPB/FF.

Réduction du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement :

Après 52 semaines de traitement, le nombre de patients présentant des exacerbations modérées et sévères a été de 337 dans le groupe DPB/FF/BG (58,6% et 1044 évènements) et de 379 dans le groupe DPB/FF (66,0% et 1215 évènements). Le taux d'exacerbations annualisé était de 1,83 dans le groupe DPB/FF/BG, et de 2,16 dans le groupe DPB/FF.

Le rapport des taux ajustés des exacerbations modérées et sévères a été de 0,846 (IC95 % [0,725 ; 0,987] p=0,033, soit une réduction d'environ 15 % dans le groupe DPB/FF/BG par rapport au groupe DPB/FF.

► **Critères de jugement secondaires, évalués par les investigateurs, avec gestion de la multiplicité des analyses**

Variation du VEMS maximal dans les 3 heures suivant l'administration :

Après 26 semaines de traitement, une augmentation du VEMS maximal observé dans les 3 heures suivant l'administration du traitement a été observée dans le groupe DPB/FF/BG, avec une variation moyenne ajustée de 485mL (IC95% [0,453 ; 0,516]) et dans le groupe DPB/FF, avec une variation moyenne ajustée de 401mL (IC95% [0,369 ; 0,432]).

Cette augmentation a été plus importante dans le groupe DPB/FF/BG comparativement au groupe DPB/FF. La différence de variations moyennes ajustées entre les groupes était en faveur du groupe DPB/FF/BG : 84 mL (IC95% [0,040 ; 0,129]) ; p <0,001.

A noter que le différentiel de VEMS observé entre les 2 bras à 26 semaines, représente 21% de la variation observée à 26 semaines dans le bras de référence de bithérapie (comprenant le run-in, et consécutive à une meilleure observance).

Variation du débit expiratoire de pointe moyen le matin :

Après 26 semaines, une augmentation du débit expiratoire de pointe moyen le matin a été observée dans le groupe DPB/FF/BG avec une variation moyenne ajustée de 5 L/min (IC95% [1,9 ; 8,7]). Dans le groupe DPB/FF, une diminution non statistiquement significative a été observée pour ce critère avec une variation moyenne ajustée de -3 L/min (IC95% [-6,5 ; 0,3]).

La différence de moyenne ajustée entre les deux groupes a été de 8L/min en faveur du groupe DPB/FF/BG (IC95% [3,6 ; 13,3] ; p <0,001)

A noter que les variations observées sont de l'ordre de 2-3% de la valeur de base.

Réduction du taux d'exacerbations sévères à 52 semaines

Les résultats sur la réduction du taux d'exacerbations sévères ont été regroupés avec la 2^{ème} étude TRIGGER. Cependant, comme le critère de jugement principal de l'étude TRIGGER n'était pas statistiquement significatif, les résultats sont présentés *uniquement à titre informatif* :

Les exacerbations sévères ont été réduites -18,2 % dans le groupe trithérapie DPB/FF/BG (regroupement des doses moyennes et fortes), et de -22,4 % dans le groupe bithérapie DPB/FF (regroupement des doses moyennes et fortes).

Le rapport du taux ajusté sur les exacerbations montre une réduction de -23 % des exacerbations sévères dans le groupe poolé trithérapie DPB/FF/BG aux dosages moyen et fort, par rapport au groupe poolé bithérapie DPB/FF aux dosages moyen et fort.

► **Critères de jugement secondaires, exploratoires**

Parmi les critères secondaires exploratoires (absence de gestion de la multiplicité des tests), le contrôle de l'asthme a été évalué via le score ACQ-7. A titre informatif, les résultats ont été les suivants : à l'inclusion les scores étaient de 2,28 dans les deux groupes. A la semaine 52, le score

avait diminué de -0.747 dans le groupe DBP/FF/BG et de -0.722 dans le groupe DBP/FF, soit une différence intergroupe entre la trithérapie et la bithérapie de -0.02 (modification non cliniquement pertinente).

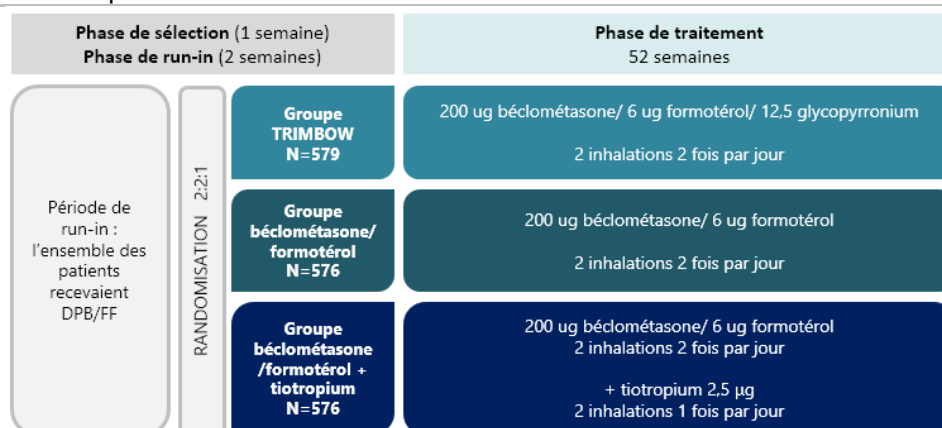
7.1.2 Etude TRIGGER¹⁰ (dose forte)

| Référence | TRIPLE in Asthma hiGH strenGth vERSus lcs/Laba hs and tiotRopium (TRIGGER) |
|--------------------------------------|--|
| Clinicaltrials.gov | NCT02676089 |
| Objectif principal de l'étude | Démontrer la supériorité de DPB/FF/BG (dose forte de CSI) <i>versus</i> l'association fixe DPB/FF (dose forte de CSI correspondante) en termes de : <ul style="list-style-type: none"> - Variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose à la semaine 26 ; - Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement. |
| Type de l'étude | Etude de phase 3, de supériorité, de tolérance, internationale, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, suivant un plan expérimental en groupes parallèles, comparatif <i>versus</i> l'association fixe DPB/FF, stratifiée par pays. |
| Date et durée de l'étude | Début du recrutement (1ère patient inclus) : 06/04/2016 Dernier patient dernière visite : 28/05/2018 Etude conduite dans 221 centres dans 17 pays (dont aucun centre en France) |
| Principaux critères d'inclusion | Les principaux critères d'inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans et ≤ 75 ans ; - Asthme non contrôlé, défini par un score au questionnaire de contrôle de l'asthme-7 (ACQ-7) $\geq 1,5$; - Traitement en cours par l'association d'une dose élevée de CSI et d'un LABA à dose stable au moins 4 semaines avant le screening ; - Antécédent d'asthme documenté supérieur à un an et diagnostiqué avant l'âge de 40 ans ; - Antécédent documenté d'au moins une exacerbation ayant nécessité un traitement corticostéroïdes par voie systémique ou une hospitalisation d'urgence durant les 12 mois précédents ; - VEMS pré-bronchodilatateur $< 80\%$ de la valeur prédite après <i>wash-out</i> approprié des bronchodilatateurs ; - Réponse positive au test de réversibilité définie par un ΔVEMS $> 12\%$ et > 200 mL 10 à 15 minutes après inhalation de 400 μg de salbutamol. |
| Principaux critères de non inclusion | Les principaux critères de non-inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none"> - Incapacité d'effectuer les tests de fonction pulmonaire, de se conformer aux procédures de l'étude ou à la prise de traitement de l'étude ; - Observance durant la phase de <i>run-in</i> $< 50\%$ à la randomisation ; - Antécédent d'asthme aigu grave ou d'hospitalisation pour asthme en unité de soins intensifs ; - Hospitalisation, admission aux urgences ou utilisation de corticostéroïdes systémiques pour une exacerbation de l'asthme dans les 4 semaines précédant la visite de screening ou pendant la période de <i>run-in</i> ; - Exacerbation de l'asthme ou infection des voies respiratoires dans les 4 semaines précédant la visite de screening ou pendant la période de <i>run-in</i> ; - Tout changement de dose, de posologie ou de formulation de l'association CSI/LABA dans les 4 semaines précédant la visite de screening ; - Utilisation de corticostéroïdes systémiques dans les 4 semaines ou à libération prolongée dans les 12 semaines précédant le screening ; |

¹⁰ Virchow et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomized, controlled phase 3 trials. 2019 Nov;394(10210):1737-1749.

- Maladies pulmonaires obstructives chroniques (BPCO) au sens des directives actuelles de la GOLD ;
- Antécédent d'un diagnostic de mucoviscidose, de bronchectasie ou de déficit en alpha-1 antitrypsine, ou de toute autre maladie pulmonaire grave pouvant interférer avec les évaluations de l'étude ;
- Fumeurs actuels ou anciens fumeurs ayant une exposition cumulative totale ≥ 10 paquets-années ou ayant arrêté de fumer un an ou moins avant la visite de screening ;
- Antécédent médical ou diagnostic actuel de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie prostatique symptomatique, rétention urinaire par obstruction du col de la vessie ;
- Vaccination dans les 2 semaines précédant le screening ou pendant la période de *run-in* ;
- Intolérance/hypersensibilité connue ou contre-indication aux $\beta 2$ -agonistes, aux CSI, aux anticholinergiques ou aux gaz/excipients propulseurs ;
- Intervention chirurgicale majeure dans les 3 mois précédant la visite de screening ou intervention chirurgicale planifiée pendant l'essai ;
- Patients ayant reçu un médicament expérimental dans les 2 mois ou six demi-vies (la valeur la plus élevée était retenue) avant la visite de screening, ou qui avaient été précédemment randomisés dans cet essai, ou qui participaient à un autre essai clinique.

Schéma de l'étude



Traitements étudiés

Après inclusion, avaient tous une période de run-in de 2 semaines, avec traitement standardisé par bithérapie inhalée DPB/FF à dose forte (celle utilisée par la suite dans un des bras de la randomisation), puis ont été randomisés (ratio d'allocation 2:2:1) pour recevoir durant 52 semaines :

Groupe DPB/FF/BG trithérapie avec dose forte de CSI:

- DPB/FF/BG 200/6/12,5 μ g (TRIMBOW), voie inhalée, 2 bouffées 2 fois par jour,

Groupe DPB/FF bithérapie avec dose forte de CSI:

- DPB/FF 200/6 μ g (association fixe extrafine de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol), voie inhalée, 2 bouffées 2 fois par jour.

Groupe DPB/FF bithérapie avec dose forte de CSI + adjonction de tiotropium :

- DPB/FF 200/6 μ g (association fixe extrafine de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol), voie inhalée, 2 bouffées 2 fois par jour, ainsi que du tiotropium 2,5 μ g (Spiriva® Respimat®), voie inhalée, 2 bouffées 1 fois par jour.

Traitements concomitants :

- Le salbutamol 100 μ g par voie inhalée était autorisé en traitement de secours. Une période de *washout* de minimum 6 heures entre la prise de salbutamol et les tests de spirométrie était nécessaire.

- Les traitements de courte durée (≤ 14 jours chacun) pour l'exacerbation sévère de l'asthme autorisés étaient :

- o Corticostéroïdes par voie systémique ;
- o Et/ou utilisations brèves de nébuliseur contenant des β -2 agonistes
- o Et/ou des antibiotiques.

| | |
|--|--|
| | <p>- Les traitements suivants étaient autorisés si le patient les avait déjà reçus à une dose stable depuis au moins un mois précédant la visite de screening (la dose devait rester constante pour toute la durée de l'étude) :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Antihistaminiques et les corticostéroïdes par voie nasale ; o Traitement de désensibilisation à la phase de "maintenance" : immunothérapie par voie sublinguale débutée avant l'étude devait être poursuivie à une dose stable. <p>- Le traitement approprié pour prendre en charge une maladie concomitante était autorisé s'il n'y avait pas de risque d'interactions avec les traitements ou les évaluations de l'étude et qu'il n'était pas listé parmi les « médicaments non autorisés ».</p> |
| <p>Critère de jugement principal</p> | <p><u>Les co-critères de jugement principaux de l'étude étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose à la semaine 26 évaluée par les investigateurs et définie par la différence du VEMS pré-dose entre l'inclusion et la semaine 26 ; • Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement évaluée par les investigateurs et définie par les taux d'exacerbations modérées et sévères à l'inclusion et à la semaine 52. <p>Les critères analysés sur la population ITT.</p> |
| <p>Critères de jugement secondaires</p> | <p>Les données de l'étude ont été évaluées selon une séquence hiérarchique prédéfinie au protocole pour la comparaison DPB/FF/BG versus DPB/FF.</p> <p>Les données de comparaisons DPB/FF/BG versus DPB/FF+tiotropium ont été présentées à titre exploratoire.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation par rapport à l'inclusion du VEMS maximal post-dose (dans les 3 heures suivant l'administration) à la semaine 26, évaluée par les investigateurs et définie par le VEMS maximal des mesures à 5, 15, 30, 60, 120 et 180 minutes ; 2. Variation par rapport à l'inclusion du débit expiratoire de pointe moyen le matin au cours des 26 premières semaines de traitement évaluée par les patients et définie par la moyenne des mesures du débit expiratoire de pointe le matin ; 3. Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations sévères au cours des 52 semaines de traitement évaluée par les investigateurs et définie par le taux d'exacerbations sévères à l'inclusion et à la semaine 52 (analyse groupée des données des études TRIMARAN et TRIGGER). <p>Les critères étaient analysés dans la population ITT.</p> <p>Parmi les autres critères secondaires non hiérarchisés, considérés comme exploratoires, figuraient un critère de contrôle de l'asthme (score ACQ-7¹¹) et un critère de qualité de vie (échelle EQ5D).</p> |
| <p>Taille de l'échantillon</p> | <p>La taille de l'échantillon a été calculée afin de démontrer la supériorité de DPB/FF/BG versus DPB/FF pour les critères de jugement principaux et secondaires.</p> <p>Pour assurer la robustesse des analyses, il était défini au protocole qu'environ 1198 patients (479 dans les groupes TRIMBOW et DPB/FF et 240 dans le groupe DPB/FF+tiotropium) devaient toujours être dans l'étude pour l'analyse du premier co-critère principal à la semaine 26. Ce nombre de patients permettrait de démontrer la supériorité de TRIMBOW versus DPB/FF avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour la variation du VEMS pré-dose à la semaine 26 : une puissance d'environ 99% en supposant : un test bilatéral ; un risque alpha de 0,05 ; une différence moyenne de 90 mL entre les groupes de traitement ; - Pour la réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement : une puissance d'environ 93% en supposant : un test bilatéral ; un risque alpha de 0,05 et un rapport des taux de 0,80 entre les groupes de traitement. |

¹¹ Le questionnaire Asthma Control Questionnaire-7 (ACQ-7) mesure le contrôle de l'asthme. Le score ACQ varie de 0 (asthme totalement contrôlé) à 6 (asthme non contrôlé). Une variation de 0,5 est considérée comme cliniquement significative

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Une distribution normale logarithmique a permis d'estimer le taux d'abandon à environ 13% à la semaine 12, 16,5% à la semaine 26 et 20% à la semaine 52. Ainsi, environ 1766 patients devaient passer le <i>screening</i> et 1435 patients devaient être randomisés, afin que 574 patients soient randomisés dans chaque groupe TRIMBOW et DPB/FF et 287 patients dans le groupe DPB/FF+tiotropium. |
| <p>Méthode d'analyse des résultats</p> | <p><u>Analyse des critères de jugement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose à la semaine 26 a été analysée à l'aide d'un modèle linéaire mixte pour mesures répétées comprenant le traitement, la visite, l'interaction entre traitement et la visite, et le pays comme effets fixes, les covariables étaient la valeur à l'inclusion et l'interaction à l'inclusion par visite. - La réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement a été analysé à l'aide d'un modèle binomial négatif comprenant le traitement, le pays et le nombre d'exacerbations de l'année précédente ($1 > 1$) comme effets fixes et le log-temps sur l'étude comme compensation ; - La variation par rapport à l'inclusion du VEMS maximal dans les 3 heures suivant l'administration à la semaine 26 a été analysée en utilisant un modèle similaire à celui de la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose ; - La variation par rapport à l'inclusion du débit expiratoire de pointe moyen le matin au cours des 26 premières semaines de traitement a été analysée en utilisant un modèle similaire à celui de la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose ; - Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations sévères au cours des 52 semaines de traitement a été analysée en utilisant les données groupées provenant des deux études pivot TRIMARAN et TRIGGER en utilisant un modèle similaire à celui utilisé pour l'analyse du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement. <p>Ces 2 co-critères de jugement principaux et 3 critères secondaires hiérarchisés de l'étude ont été évalués dans cet ordre selon une séquence hiérarchique prédéfinie au protocole pour la comparaison DPB/FF/BG versus DPB/FF. Pour chaque critère de la séquence, le seuil de significativité défini était de $p=0,05$. Ainsi, si l'analyse d'un critère rapportait une différence entre les groupes avec $p \geq 0,05$, la séquence hiérarchique serait interrompue. Les critères suivants de la séquence seraient évalués mais à titre purement descriptif et sans possibilité de conclure sur la différence observée entre les groupes. Les données de comparaisons DPB/FF/BG versus DPB/FF+tiotropium étaient exploratoires.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <p><u>Population de tolérance :</u> La population de tolérance a été définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié.</p> <p><u>Population ITT :</u> La population en intention de traiter (ITT) a été définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié et avec au moins une évaluation disponible de l'efficacité après l'inclusion.</p> <p><u>Population per protocole (PP) :</u> La population per protocole (PP) a été définie comme l'ensemble des patients de la population ITT sans déviation de protocole majeur (mauvaise inclusion, mauvaise observance, utilisation de médicaments non autorisés).</p> |
| <p>Principaux amendements au protocole</p> | <p>Clarification de la nature des LABA dans le critère d'inclusion numéro 4 ; Clarification de la phrase « modification de traitement » tel que mentionné dans la définition d'une exacerbation modérée de l'asthme.</p> |

Résultats :

► Effectifs

Au total, sur les 2100 patients sélectionnés, 1 437 patients ont été randomisés dans l'étude. Parmi ces patients, 1 431 ont reçu au moins une dose de traitement (6 patients ont été randomisés par erreur et n'ont pas débuté de traitement), correspondant à la population de tolérance.

Dans la population totale des patients randomisés (1 437 patients), les arrêts de traitement ont été comparables dans les 2 groupes DPB/FF/BG et DPB/FF. La raison la plus fréquente des arrêts de traitement était le retrait du consentement (26 (4,5%) patients dans le groupe DPB/FF/BG, 25 (4,3%)

dans le groupe DPB/FF et 20 (6,9%) dans le groupe DPB/FF+tiotropium). Les arrêts de traitement pour évènement indésirable étaient peu nombreux : 3 (0,5%) patients dans le groupe DPB/FF/BG, 7 (1,2%) dans le groupe DPB/FF et 2 (0,7%) dans le groupe DPB/FF+tiotropium. La répartition des patients dans l'étude TRIGGER est présentée dans la figure 2.

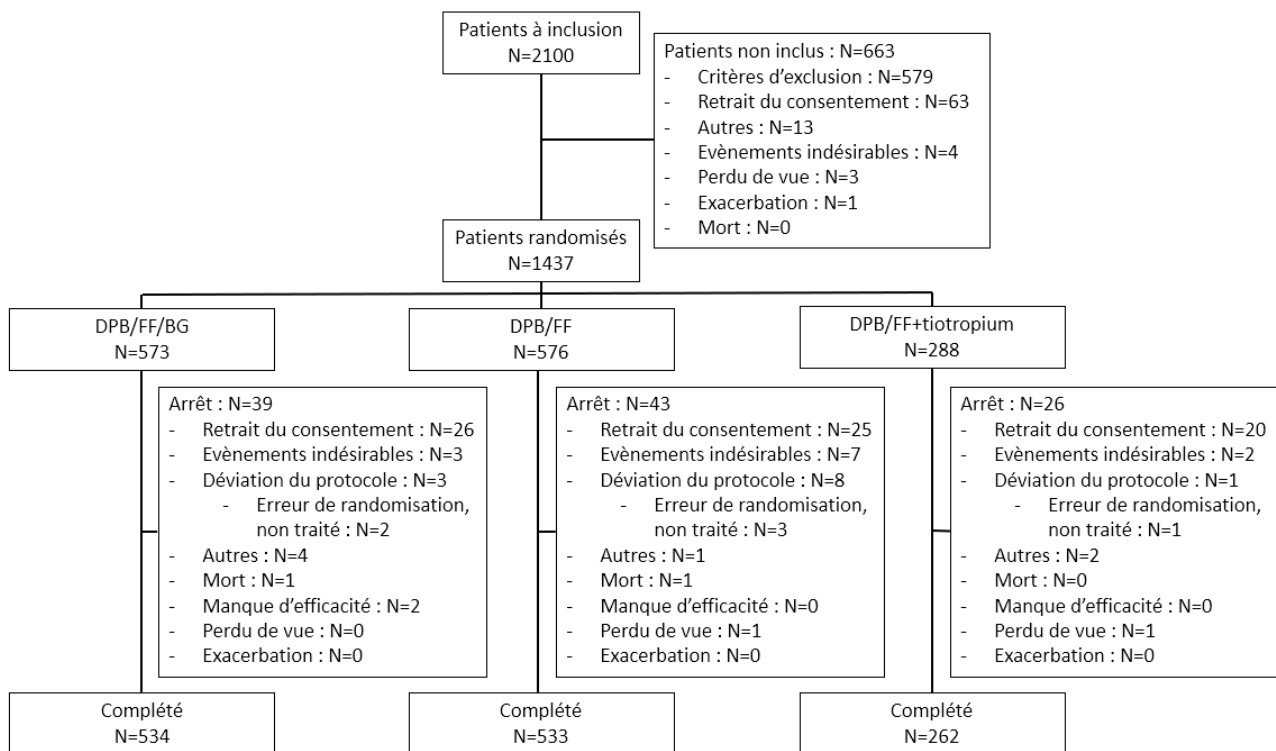


Figure 2 Répartition des patients – étude TRIGGER

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques liées à la maladie étaient similaires entre les groupes de traitement à l'inclusion. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 3, et les caractéristiques de la maladie dans le tableau 4.

La majorité des patients était des femmes (60,9%). L'âge moyen des patients était de 53,2 ans (min-max : 18-75 ans) avec une majorité de patients âgés de moins de 65 ans. Le VEMS pré-dose à l'inclusion était de 1,74 (0,561) l/min. Les patients recrutés avaient des caractéristiques similaires à celles des patients de l'étude TRIMARAN, y compris le niveau de VEMS.

Tableau 4- Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude TRIGGER

| | DPB/FF/BG (N = 571) | DPB/FF (N =573) | DPB/FF+tiotropium (N=287) | Total (N =1431) |
|---|------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|
| Age, années | | | | |
| Moyenne (écart-type) | 53,1 (12,2) | 54,0 (11,9) | 51,6 (12,3) | 53,2 (12,1) |
| Médiane (min ; max) | 55,0 (18 ; 75) | 55,0 (18 ; 75) | 53,0 (19 ; 75) | 54,0 (18 ; 75) |
| Groupe d'âge, nombre de patients | | | | |
| < 65 ans | 473 (82,8) | 450 (78,5) | 246 (85,7) | 1169 (81,7) |
| ≥ 65 ans | 98 (17,2) | 123 (21,5) | 41 (14,3) | 262 (18,3) |
| Sexe, nombre de patients | | | | |
| Homme | 212 (37,1) | 245 (42,8) | 103 (35,9) | 560 (39,1) |
| Femme | 359 (62,9) | 328 (57,2) | 184 (64,1) | 871 (60,9) |
| IMC, kg/m² | | | | |
| Moyenne (écart-type) | 28,36 (5,14) | 28,67 (5,87) | 28,46 (5,21) | 28,50 (5,46) |
| Médiane (min ; max) | 27,90 (17,9 ; 49,3) | 27,90 (15,9 ; 55,1) | 28,10 (15,0 ; 45,2) | 28,00 (15,0 ; 55,1) |
| VEMS pré-dose à l'inclusion, L | | | | |
| Moyenne (écart-type) | 1,746 (0,551) | 1,750 (0,567) | 1,743 (0,570) | 1,747 (0,561) |
| Médiane (min ; max) | 1,673 (0,57 ; 3,69) | 1,705 (0,59 ; 4,00) | 1,685 (0,52 ; 3,60) | 1,685 (0,52 ; 4,00) |
| VEMS pré-dose à l'inclusion, % valeur normale prévue | | | | |
| Moyenne (écart-type) | 57,2 (12,6) | 56,9 (13,1) | 56,7 (12,5) | 57,0 (12,8) |
| Médiane (min ; max) | 58,5 (16 ; 82) | 59,0 (19 ; 82) | 58,0 (25 ; 78) | 58,5 (16 ; 82) |

Tableau 5- caractéristiques de la maladie dans l'étude TRIGGER

| | DPB/FF/BG (N = 571) | DPB/FF (N =573) | DPB/FF +tiotropium (N=287) | Total (N =1431) |
|---|------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|
| Antécédent d'asthme, années | | | | |
| Moyenne (écart-type) | 24,8 (12,2) | 26,2 (12,6) | 24,5 (12,4) | 25,3 (12,4) |
| Médiane (min ; max) | 25,0 (1 ; 67) | 25,9 (1 ; 67) | 23,9 (1 ; 62) | 25,1 (1 ; 67) |
| Nombre d'exacerbations durant l'année précédente | | | | |
| Moyenne (écart-type) | 1,2 (0,4) | 1,2 (0,4) | 1,2 (0,4) | 1,2 (0,4) |
| Médiane (min ; max) | 1,0 (1 ; 2) | 1,0 (1 ; 2) | 1,0 (1 ; 2) | 1,0 (1 ; 2) |
| 1 | 439 (76,9) | 452 (78,9) | 229 (79,8) | 1120 (78,3) |
| >1 | 132 (23,1) | 121 (21,1) | 58 (20,2) | 311 (21,7) |
| Délai depuis la dernière exacerbation documentée, mois | | | | |
| Moyenne (écart-type) | 5,80 (2,72) | 5,64 (2,68) | 5,65 (2,68) | 5,70 (2,69) |
| Médiane (min ; max) | 5,39 (1,2 ; 12,0) | 5,19 (1,1 ; 12,1) | 5,36 (1,2 ; 11,5) | 5,29 (1,1 ; 12,1) |
| Traitement contre l'asthme à l'inclusion, nombre de patients | | | | |
| CSI + BALA (combinaison fixe) | 497 (87,0) | 503 (87,8) | 253 (88,2) | 1253 (87,6) |
| CSI + BALA (combinaison libre) | 74 (13,0) | 70 (12,2) | 34 (11,8) | 178 (12,4) |
| Utilisation d'une chambre d'inhalation avant l'inclusion à l'étude, nombre de patients | | | | |
| Oui | 104 (18,2) | 109 (19,0) | 56 (19,5) | 269 (18,8) |
| Non | 467 (81,8) | 464 (81,0) | 231 (80,5) | 1162 (81,2) |
| Utilisation d'une chambre d'inhalation durant l'étude, nombre de patients | | | | |
| Oui | 129 (22,6) | 139 (24,3) | 74 (25,8) | 342 (23,9) |
| Non | 442 (77,4) | 434 (75,7) | 213 (74,2) | 1089 (76,1) |
| Statut de fumeur à l'inclusion, nombre de patients | | | | |
| Ancien fumeur | 83 (14,5) | 80 (14,0) | 42 (14,6) | 205 (14,3) |
| Non fumeur | 488 (85,5) | 493 (86,0) | 245 (85,4) | 1226 (85,7) |
| Durée du tabagisme, années | | | | |
| Moyenne (écart-type) | 11,1 (7,7) | 11,4 (8,7) | 10,8 (5,9) | 11,1 (7,7) |
| Médiane (min ; max) | 9,2 (1 ; 39) | 9,8 (2 ; 39) | 10,0 (2 ; 27) | 9,8 (1 ; 39) |
| Exposition cumulée au tabac, paquet-année | | | | |
| Moyenne (écart-type) | 4,9 (2,4) | 4,8 (2,3) | 5,6 (2,6) | 5,0 (2,4) |
| Médiane (min ; max) | 5,0 (1 ; 9) | 5,0 (1 ; 9) | 6,0 (1 ; 9) | 5,0 (1 ; 9) |

► **Co-critères de jugement principaux évalués par les investigateurs, en population ITT**

Variation du VEMS pré-dose à la semaine 26 :

De même que dans l'étude TRIMARAN, on observe, dans les 3 bras (avant la randomisation), à l'issue des 2 semaines de run-in (administration de bithérapie standardisée), une amélioration notable du VEMS (+ 150 ml). A 26 semaines, la différence de moyenne ajustée du VEMS pré-dose entre les 2 groupes a été de +73mL (IC95% [0,026 ; 0,120] ; p=0,003), en faveur du groupe DPB/FF/BG avec une variation moyenne ajustée de +229 mL (IC95% [0,196 ; 0,263]), dans le groupe DPB/FF/BG par rapport à l'inclusion et de +157 mL (IC95% [0,123 ; 0,190]) dans le groupe DPB/FF.

A noter que le différentiel de VEMS observé entre les 2 bras à 26 semaines, représente 24% de la variation observée à 26 semaines dans le bras de référence de bithérapie (comprenant le run-in, et consécutive à une meilleure observance).

Il est noté que les résultats ayant comparé la trithérapie DPB/FF/BG à DPB/FF + tiotropium sont donnés à titre indicatif, et ne peuvent être considérés comme démonstratifs en l'absence de gestion du risque alpha lié à la multiplicité des analyses. La variation moyenne ajustée a été de 38 mL (IC95% [-0,098 ; 0,021]) entre les deux groupes, en faveur du bras bithérapie +tiotropium en ouvert.

Réduction du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement :

Après 52 semaines de traitement, le taux de patients ayant présenté des exacerbations modérées et sévères et le nombre de ces événements ont été de 56,6 % dans le groupe DPB/FF/BG soit 990 événements et de 63,7 % dans le groupe DPB/FF soit 1091 événements. Cependant, la différence dans les taux d'exacerbations ajustés par patient par an, entre les 2 groupes DPB/FF/BG et DPB/FF, n'atteint pas une valeur statistiquement significative rapport à 0,880 (IC95% [0,751 ; 1,030] ; p=0,110).

Les résultats sur ce critère n'étant pas statistiquement significatifs, l'analyse hiérarchisée a donc été interrompue, et les résultats suivants sont présentés à *titre indicatif*.

► **Critères de jugement secondaires exploratoires, évalués par les investigateurs, sans gestion de la multiplicité des analyses, et sans validité statistique (interruption de l'analyse hiérarchisée)**

Variation du VEMS maximal dans les 3 heures suivant l'administration :

Après 26 semaines de traitement, une variation du VEMS maximal mesuré dans les 3 heures suivant l'administration du traitement a été observée dans le groupe DPB/FF/BG, avec une variation moyenne ajustée de 522 mL (IC95% [0,488 ; 0,556]), et dans le groupe DPB/FF, avec une variation moyenne ajustée de 417 mL (IC95% [0,383 ; 0,451]).

Une amélioration du VEMS a également été observée dans le groupe DPB/FF + tiotropium, avec une variation moyenne ajustée de 555 mL (IC95% [0,507 ; 0,603]).

Variation du débit expiratoire de pointe moyen le matin :

Après 26 semaines de traitement, une variation du débit expiratoire de pointe moyen le matin a été observée dans le groupe DPB/FF/BG, avec une variation moyenne ajustée de 10,102 L/min (IC95% [6,717 ; 13,487] ; p<0,001) et dans le groupe DPB/FF, avec une variation moyenne ajustée de 2,297 L/min (IC95% [-1,091 ; 5,684]).

Dans le groupe DPB/FF + tiotropium, la variation moyenne ajustée du débit de pointe a été de 10,286 L/min (IC95% [5,540 ; 15,032]).

A noter que les variations observées sont de l'ordre de 2-3% de la valeur de base.

Variation du score de contrôle de l'asthme

Parmi les critères secondaires exploratoires (absence de gestion de la multiplicité des tests), le contrôle de l'asthme a été évalué via le score ACQ-7. A titre informatif, les résultats ont été les suivants : à l'inclusion les scores étaient de 2,43 dans les trois groupes.

A la semaine 52, le score avait diminué de -0.86 dans le groupe DBP/FF/BG, de -0.708 dans le groupe DBP/FF, et de -0,755 dans le groupe DBP/FF+tiotropium soit une différence intergroupe de -0,129 entre le groupe DBP/FF/BG et le groupe BDP/FF, et de -0,07 entre le groupe DBP/FF/BG et le groupe DBP/FF+tiotropium (modification non cliniquement significative).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études TRIMARAN et TRIGGER dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EQ-5D. De ce fait les résultats sont présentés à titre d'information et aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

* Etude TRIMARAN

A l'inclusion les scores étaient de 0,78 dans les deux groupes, DPB/FF/BG et DPB/FF. A la semaine 52, les scores sont passés à 0,84 dans les deux groupes.

* Etude TRIGGER

A l'inclusion, les scores étaient de 0,78, 0,77 et 0,77 dans les groupes DPB/FF/BG, DPB/FF/BG et DPB/FF + tiotropium respectivement. A la semaine 52, les scores sont passés à 0,85, 0,84 et 0,82 respectivement.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude TRIMARAN

► Exposition aux traitements

L'exposition moyenne au traitement de l'étude a été de 354,6 jours pour le groupe DPB/FF/BG et 352,8 jours pour le groupe DPB/FF. Le nombre de patients ayant terminé au moins 52 semaines de traitement a été de 424 (73,6%) dans le groupe DPB/FF/BG et 408 (71,1%) dans le groupe DPB/FF. Environ 74,8 % des patients du groupe DPB/FF/BG ont présenté au moins un EI, contre 79,8 % dans le groupe DPB/FF.

La majorité des événements indésirables (EI) ont été d'intensité légère ou modérée. 4,9 % des patients ont présenté des EI graves dans le groupe DPB/FF/BG et 3,8 % dans le groupe DPB/FF. Le nombre de décès dans le groupe DPB/FF/BG a été de 3, contre 0 dans le groupe DPB/FF ; ces 3 décès n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

► Evènements indésirables les plus fréquemment rapportés

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- des nasopharyngites,
- des céphalées,
- des infections virales des voies respiratoires,
- des bronchites,

Les EI les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 6- EI rapportés avec une fréquence >1,5 % - étude TRIMARAN, population de tolérance

| | DPB/FF/BG (N=576) | DPB/FF (N=574) |
|---|----------------------|-------------------|
| | n (%) | n (%) |
| Nombre (%) de patients ayant présenté au moins un TEAE | | |
| Nasopharyngite | 71 (12,3) | 79 (13,8) |
| Céphalées | 38 (6,6) | 46 (8,0) |
| Infection virale des voies respiratoires | 15 (2,6) | 26 (4,5) |
| Bronchite | 18 (3,1) | 22 (3,8) |
| Pharyngite | 12 (2,1) | 16 (2,8) |
| Infection virale des voies respiratoires supérieures | 12 (2,1) | 16 (2,8) |
| Hypertension | 16 (2,8) | 9 (1,6) |

| | | |
|---|----------|----------|
| Mal de dos | 8 (1,4) | 14 (2,4) |
| Douleur oropharyngée | 9 (1,6) | 12 (2,1) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 11 (1,9) | 10 (1,7) |
| Rhinite | 8 (1,4) | 12 (2,1) |
| Augmentation de la pression artérielle | 12 (2,1) | 7 (1,2) |
| Sinusite | 6 (1,0) | 12 (2,1) |
| Grippe | 9 (1,6) | 7 (1,2) |
| Infection des voies respiratoires | 5 (0,9) | 10 (1,7) |
| Dysphonie | 11 (1,9) | 3 (0,5) |

► Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Au total, 5 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude ont été rapportés chez 4 (0,7%) patients du groupe DPB/FF/BG et 7 EI ont été rapportés chez 5 (0,9%) patients du groupe DPB/FF.

Le groupe SOC des infections et infestations (4 patients [0,7%] dans le groupe DPB/FF) et les troubles cardiaques (2 patients [0,3%] dans le groupe DPB/FF/BG) ont été les principales causes d'arrêt de traitement.

Aucun EI conduisant à l'arrêt du traitement de l'étude n'a été rapporté chez plus d'1 patient avec l'un ou l'autre des traitements.

Parmi ces événements, les 4 EI suivants survenus chez 3 (0,5%) patients dans le groupe DPB/FF/BG ont été mortels : insuffisance ventriculaire gauche, pancréatite aiguë, cancer gastrique et insuffisance cardiaque aiguë. Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Un total de 2 EI (rhinite et candidose buccale) chez 2 patients ont été évalués comme étant liés au traitement de l'étude ; les deux événements sont survenus dans le groupe DPB/FF.

7.3.1.2 Etude TRIGGER

► Exposition au traitement

L'exposition moyenne au traitement de l'étude a été similaire entre les 3 groupes : 354,2 jours pour le groupe DPB/FF/BG, 351,1 jours pour le groupe DPB/FF et 348,0 jours pour le groupe DPB/FF+tiotropium. Le nombre de patients ayant terminé au moins 52 semaines de traitement a été de 412 (72,2%) dans le groupe DPB/FF/BG, 406 (70,9%) dans le groupe DPB/FF et 217 (75,6) dans le groupe DPB/FF+tiotropium.

Environ 73,2 % des patients ont présenté au moins un EI dans le groupe DPB/FF/BG, contre 77,3 % dans le groupe DPB/FF.

La majorité des EI ont été d'intensité légère ou modérée, avec 4,9% des patients du groupe DPB/FF/BG, 5,8% des patients du groupe DPB/FF et 5,2% des patients du groupe DPB/FF+tiotropium ont rapporté au moins un EI grave. Parmi ceux-ci, 1 événement rapporté dans le groupe DPB/FF/BG et 2 événements rapportés dans le groupe DPB/FF ont été considérés comme liés au traitement de l'étude par l'investigateur.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI conduisant à l'arrêt du traitement de l'étude a été faible et similaire entre les groupes (<1,5%).

Dans cette étude, 2 décès sont survenus (1 dans le groupe DPB/FF/BG et 1 dans le groupe DPB/FF). Aucun des décès n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

► Événements indésirables les plus fréquemment rapportés

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- de l'asthme,
- des nasopharyngites,
- des céphalées,
- des infections virales des voies respiratoires,
- des bronchites

Les EI les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 7- EI rapportés avec une fréquence >1,5 % - étude TRIGGER, population de tolérance

| | DPB/FF/BG (N=571) | DPB/FF (N=573) | DPB/FF+tiotropium (N=287) |
|---|----------------------|-------------------|------------------------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| Asthme | 323 (56,6) | 364 (63,5) | 162 (56,4) |
| Nasopharyngite | 46 (8,1) | 63 (11,0) | 34 (11,8) |
| Céphalée | 25 (4,4) | 27 (4,7) | 13 (4,5) |
| Infection virale des voies respiratoires | 17 (3,0) | 28 (4,9) | 14 (4,9) |
| Bronchite | 18 (3,2) | 18 (3,1) | 12 (4,2) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 9 (1,6) | 15 (2,6) | 7 (2,4) |
| Pharyngite | 10 (1,8) | 12 (2,1) | 4 (1,4) |
| Dysphonie | 11 (1,9) | 9 (1,6) | 5 (1,7) |
| Mal de dos | 12 (2,1) | 5 (0,9) | 7 (2,4) |
| Hypertension | 10 (1,8) | 7 (1,2) | 7 (2,4) |
| Rhinite | 7 (1,2) | 12 (2,1) | 4 (1,4) |
| Infection des voies respiratoires | 5 (0,9) | 12 (2,1) | 5 (1,7) |
| Pneumonie | 7 (1,2) | 9 (1,6) | 3 (1,0) |
| Grippe | 7 (1,2) | 6 (1,0) | 5 (1,7) |
| Hypercholestérolémie | 3 (0,5) | 3 (0,5) | 6 (2,1) |

▸ Evènements indésirables graves

Dans les 3 groupes, la majorité des EI graves ont été signalés chez 1 patient ; ceux rapportés chez plus d'un patient étaient les suivants :

- exacerbation de l'asthme : chez 11 (1,9%), 11 (1,9%) et 6 (2,1%) patients des groupes DPB/FF/BG, DPB/FF et DPB/FF+tiotropium, respectivement,
- pneumonie : chez 3 (0,5%), 5 (0,9%) et 2 (0,7%) patients des groupes DPB/FF/BG, DPB/FF et DPB/FF+tiotropium, respectivement.
-

▸ Evènements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Il y a eu un total de 14 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement. Les EI menant à l'arrêt du traitement les plus courants ont été des troubles cardiaques chez 3 (0,5%) patients du groupe DPB/FF/BG et 1 (0,3%) patient du groupe DPB/FF+tiotropium.

Un total de 4 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été évalué comme étant liés au traitement de l'étude : 1 EI de palpitations survenu dans le groupe DPB/FF/BG, 2 EI (gorge sèche et candidose buccale) survenus dans le groupe DPB/FF et 1 EI d'arthralgie survenu dans le groupe DPB/FF+tiotropium.

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

Le résumé des risques du PGR de TRIMBOW (dipropionate de béclo-métasone/fumarate de formotérol dihydraté/bromure de glycopyrronium) (version 6.1 du 30/06/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | | |
|--------------------------------------|---|---|
| Risques importants identifiés | - | Aucun |
| Risques importants potentiels | - | Evènements cardio- et cérébro-vasculaires |
| Informations manquantes | - | Aucune |

7.3.3 Données issues des PSUR

Les données de tolérance de TRIMBOW (dipropionate de béclométhasone/fumarate de formotérol dihydraté/bromure de glycopyrronium) proviennent également du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR N°15 du 3 novembre 2020) soumis à l'EMA et couvrant la période du 17 mars 2020 au 16 septembre 2020.

Au cours de la période couverte par ce PSUR, aucune action n'a été conduite pour des raisons de tolérance.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme sont, respectivement : la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques.

Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement). »

07.4 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de TRIMBOW (dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) au dosage de 87µg/5µg/9µg et de 172µg/5µg/9µg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente ».

L'efficacité et la tolérance de la triple association (DBP/FF/BG), aux dosages 87 µg/5µg/9µg (ce qui correspond à une dose moyenne de CSI), et 172µg/5µg/9µg (forte dose de CSI), ont été évaluées au cours de deux études de phase III randomisées en double aveugle, versus une bithérapie DBP/FF (à la dose de corticoïde inhalé correspondante), chez des patients adultes atteints d'un asthme sévère insuffisamment contrôlé ($ACQ-7 \geq 1,5$ avant la randomisation) par des doses moyennes ou fortes de LABA/CSI, et ayant présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente : 1150 patients randomisés dans l'étude TRIMARAN et 1437 dans l'étude TRIGGER.

Dans chacune de ces études, deux co-critères de jugement principaux ont été évalués : la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré dose à la semaine 26, et la réduction du taux d'exacerbations modérées à sévères à la semaine 52.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude TRIMARAN, les résultats sur les co-critères de jugement principaux ont été les suivants :

- La différence de moyenne ajustée du VEMS pré-dose entre les 2 groupes à 26 semaines a été de +57mL (IC 95 % [0,015 ; 0,099] ; $p=0,008$), en faveur du groupe DPB//FF/BG, avec une variation moyenne ajustée de +185mL (IC 95 % [0,155 ; 0,214]) dans le groupe DPB/FF/BG par rapport à l'inclusion, et de +127 mL (IC95% [0,098 ; 0,157]) dans le groupe DPB/FF. Il convient de noter que cette différence a une pertinence clinique très limitée, car elle n'atteint pas le seuil de 100-200 ml considéré comme cliniquement pertinent ; de plus cette valeur doit être mise en perspective avec la variation de VEMS observée dans les 2 bras, à la fois pendant les 2 semaines du run-in (+140 ml), sous seule bithérapie standardisée, puis de 127 ml additionnels dans les semaines suivantes, toujours dans le bras bithérapie (consécutif à la meilleure compliance induite par la participation à un essai

clinique). In fine, cette différence de 57 ml représente 21% de l'amélioration induite par la seule meilleure compliance au traitement par bithérapie.

- Après 52 semaines de traitement, le taux d'exacerbations annualisé était de 1,83 dans le groupe DPB/FF/BG, et de 2,16 dans le groupe DPB/FF. Le rapport des taux ajustés des exacerbations modérées et sévères a été de 0,846 (IC95 % [0,725 ; 0,987] p=0,033, soit une réduction d'environ 15 % dans le groupe DPB/FF/BG dose moyenne, par rapport au groupe DPB/FF dose moyenne.

Dans l'étude TRIGGER, les résultats sur les co-critères de jugement principaux ont été les suivants :

- la différence de moyenne ajustée du VEMS pré-dose entre les 2 groupes à 26 semaines a été de +73mL (IC95% [0,026 ; 0,120] ; p=0,003), en faveur du groupe DPB/FF/BG avec une variation moyenne ajustée de +229 mL (IC95% [0,196 ; 0,263]), dans le groupe DPB/FF/BG par rapport à l'inclusion et de +157 mL (IC95% [0,123 ; 0,190]) dans le groupe DPB/FF. On retrouve, ici aussi, une amélioration très nette du VEMS observée durant la période de run-in de bithérapie standardisée, puis lors des semaines suivantes, dans les 3 bras (et en particulier le bras bithérapie) ; le différentiel de 73 ml apporté par l'introduction du parasympatholytique représente 24% de l'effet obtenu par la seule amélioration de la compliance.
- Dans cet essai, l'adjonction du parasympatholytique a eu une influence très modeste sur le taux des exacerbation modérées/sévères, le rapport de fréquence de survenue de ce critère d'efficacité n'atteignant pas la valeur statistiquement significative (à 52 semaines de traitement, rapport à 0,880 (IC95% [0,751 ; 1,030] ; p=0,110).

Au regard des critères exploratoires, il est suggéré dans les deux essais qu'il n'y a eu aucune influence significative de l'adjonction du parasympatholytique, sur le contrôle de l'asthme, sur les symptômes, ni sur la fréquence d'utilisation des traitements de secours, et sur la qualité de vie (EQ5D).

Il n'y a pas eu, non plus, de différence en ce qui concerne les scores de qualité de vie, Néanmoins, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ces critères qui de plus étaient exploratoires.

► Tolérance

Au total, environ 75 % des patients du groupe DBP/FF/BG ont présenté un événement indésirable, contre environ 78 % dans le groupe DBP/FF, dans les 2 études présentées. Les EI graves ont concerné 4,9 % des patients des patients du groupe DBP/FF/BG dans les 2 études, et 3,8 % des patients dans l'étude TRIMARAN, et 5,8 % dans l'étude TRIGGER dans le groupe DBP/FF.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été assez similaires dans les 2 études, avec des nasopharyngites, des céphalées, des infections virales des voies respiratoires et des bronchites, et représentent plus des épisodes de l'histoire naturelle de la maladie. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été enregistré.

► Discussion

Les données disponibles ont montré que l'ajout de glycopyrronium (LAMA) à une association béclométasone/formotérol (CSI/LABA) améliore modestement la fonction respiratoire, évaluée par le VEMS résiduel après 26 semaines de traitement, et ce dans les deux études (dose moyenne et dose forte de corticoïde inhalé). Cette amélioration (dont la valeur est inférieure au seuil de pertinence clinique), ne représente de plus qu'une fraction de l'amélioration observée, dans les 2 ou 3 bras selon les essais, du seul fait de l'amélioration de la compliance, consécutive à la participation à un essai clinique (tel qu'objectivé par l'amélioration notable du VEMS à la fois à l'issue du run-in de bithérapie standardisée, et des premières semaines de bithérapie dans le bras de référence).

Par ailleurs, en ce qui concerne l'autre critère d'efficacité, plus pertinent, les exacerbations, le différentiel apporté par la trithérapie n'est statistiquement significatif que dans une des 2 études (celle à dose moyenne de corticoïde inhalé). Enfin, les études suggèrent que la trithérapie n'entraîne aucune amélioration du contrôle de l'asthme, n'a pas d'influence sur les symptômes, ni sur la qualité de vie. Il est de plus regrettable que tous ces critères n'aient été qu'exploratoires.

L'efficacité modeste de la dose moyenne sur le taux d'exacerbations modérées/sévères n'ayant pas été confirmée pour la dose forte, d'une part, et le faible différentiel observé pour les deux doses sur

la variation du VEMS, d'autre part, suggèrent que la forte dose de corticoïdes utilisée dans l'étude TRIGGER n'a pas démontré un intérêt supplémentaire par rapport à la dose moyenne utilisée dans l'étude TRIMARAN.

La Commission souligne également que le schéma médicamenteux utilisé lors de ces 2 études aurait pu permettre la mise en place de la stratégie MART (par l'utilisation du couple formotérol/CSI), qui est celle à privilégier dans l'asthme par les guidelines internationales depuis 2019, et qui permet une réduction sensible de la fréquence des exacerbations. Cependant, cela n'a pas été le cas de par l'utilisation, dans les essais, du seul salbutamol en traitement de secours.

L'évaluation du profil de tolérance de TRIMBOW au cours de ces 2 études n'a pas mis en évidence de nouveau risque par rapport aux risques connus de ses trois principes actifs.

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

En conséquence, TRIMBOW n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

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

Etude TRIMAXIMIZE : étude observationnelle prospective, décrivant les caractéristiques ainsi que le parcours de soin des patients traités par TRIMBOW. (Début d'étude : 2021, fin d'étude estimée à 2023)

7.5.2 Dans d'autres indications

A la demande de la Commission de la Transparence dans la BPCO, les résultats sont attendus pour 2021 concernant :

- Une analyse sur base de données EGB afin de décrire les initiations de traitement par TRIMBOW en vie réelle (répartition des prescripteurs et caractéristiques des patients)
- Une étude observationnelle sur la base du projet COLIBRI de patients suivis par un pneumologue pour une BPCO.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et des exacerbations, la réduction de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, tout en limitant les effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA). Ces traitements ont été initialement utilisés seuls ; cependant la stratégie combinant un bêta-2 agoniste inhalé de longue durée d'action (LABA) mais de court délai d'action (formotérol) à un corticoïde inhalé est maintenant également recommandée ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA). D'autres médicaments ont une place limitée, soit du fait de la modicité de leur taille d'effet (les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast), soit du fait de leur faible marge thérapeutique (la théophylline à libération prolongée). Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA¹² (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) est synthétisée dans la Figure 3 en annexe.

L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose modérée et de LABA (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose forte et de LABA, avec au besoin l'adjonction d'un LAMA (tiotropium) ou d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

Dans tous ces cas, le traitement de la crise à privilégier est celui d'une association formotérol/corticoïde inhalé de faible dose (« option 1 » du GINA) ; ceci l'est d'autant plus, que le schéma alternatif (« option 2 ») nécessite comme préalable le fait que la compliance au traitement de fond, par corticothérapie inhalée régulière, soit très bonne.

Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant une éventuelle escalade thérapeutique, il convient d'éliminer un diagnostic différentiel, d'évaluer l'observance du traitement, de vérifier et de corriger éventuellement la technique d'inhalation, de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées.

Les patients insuffisamment contrôlés avec un traitement de fond par une association CSI /LABA à dose forte au palier 4 ou 5 du GINA ont les options de traitement suivantes, en plus d'optimiser l'observance du traitement et la modification des facteurs de risque :

- augmentation de la dose de CSI ;
- ajout d'un LAMA ;
- corticothérapie orale ;
- ajout d'une biothérapie, selon le phénotype.

¹² Global Strategy for Asthma Management and Prevention, *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2021.

Au palier 5, il est important de pouvoir moduler les doses de CSI en fonction des besoins du patient et de la réponse clinique. On utilise alors les différents dosages disponibles des associations CSI/LABA.

Place de TRIMBOW dans la stratégie thérapeutique :

TRIMBOW est une triple association fixe de :

- un corticoïde inhalé (CSI): dipropionate de béclométhasone, à dose moyenne ou forte
- un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) : le fumarate de formotérol,
- et d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) : le bromure de glycopyrronium.

Ce médicament est une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère, au palier 4 ou 5 selon la classification GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose moyenne ou forte de CSI et d'un LABA, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

TRIMBOW a été étudié dans des essais où le traitement de la crise ne pouvait se faire que par salbutamol, SABA seul, ce qui a comme conséquence que le traitement des symptômes chez les patients traités par cette trithérapie ne pourra faire appel qu'à un bêta 2 agoniste de courte durée d'action, ce qui n'est plus l'option préférentielle dans l'asthme, que ce soit aux paliers 4 ou 5. Pour rappel, l'option préférentielle de prise en charge des patients repose sur la stratégie dite « MART » (Maintenance And Reliever Therapy), qui permet un traitement de fond et des symptômes à l'aide de la même association (faible dose de CSI + formotérol), et dont l'efficacité a été démontrée sur les exacerbations. Le schéma utilisé avec TRIMBOW se prive de l'impact positif sur les exacerbations, apporté par la stratégie MART.

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

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► L'asthme entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

► TRIMBOW (dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'asthme.

► Compte tenu :

- des résultats d'efficacité ayant démontré la supériorité sur le VEMS de TRIMBOW par rapport à un comparateur, mais avec une quantité d'effet modeste,
- de l'absence de supériorité démontrée sur le contrôle de l'asthme,
- de l'absence de données cohérentes sur la diminution de la fréquence des exacerbations selon les doses,
- et au regard de son profil de tolérance connu,

le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Les alternatives thérapeutiques sont les associations libres et fixes de CSI à moyenne ou forte dose/LABA + LAMA utilisées en triple association libre, ou, pour la dose forte, de l'association fixe ENERZAIR BREEZHALER.

► TRIMBOW est une association fixe d'un corticoïde inhalé (CSI), le dipropionate de béclométhasone, à dose moyenne ou forte, d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), le fumarate de formotérol, et d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA), le bromure de glycopyrronium. Ce médicament est une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère, aux paliers 4 ou 5 selon la classification GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de CSI et d'un LABA, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme sévère et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les autres associations CSI/LABA + LAMA,
- de l'absence de réponse supplémentaire apportée au besoin médical identifié :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRIMBOW est modéré dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthmes ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthmes ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré à une dose

moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente et aux posologies de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association fixe triple dipropionate de béclométhasone/ fumarate de formotérol/bromure de glycopyrronium à dose moyenne ou forte, comparativement à une bithérapie LABA/CSI à dose moyenne ou forte sur la fonction pulmonaire, en termes de variation du VEMS à 26 semaines (co-critère de jugement principal) dans deux études randomisées en double aveugle,

mais prenant en compte :

- la faible pertinence clinique à la fois du choix de ce critère principal et de la quantité d'effet (différence observée de +57 mL ou +73 mL de variation de VEMS à 26 semaines, selon les études),
- la démonstration d'une efficacité, modeste, sur le taux d'exacerbations modérées et sévères à 52 semaines seulement dans l'étude ayant évalué la dose moyenne, la différence par rapport à la bithérapie ayant été non significative dans l'étude ayant évalué la dose forte ;
- l'absence de donnée robuste sur le contrôle de l'asthme (score ACQ-7 à 26 semaines), ce critère ayant été évalué de façon exploratoire ;
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, celle-ci ayant aussi été évaluée de façon exploratoire,
- le besoin médical partiellement couvert par les alternatives existantes

la Commission de la Transparence considère que **TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose moyenne ou forte de CSI et un LABA, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.**

09.3 Population cible

La population cible de TRIMBOW (dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) correspond aux patients adultes atteints d'asthme sévère insuffisamment contrôlés par une association comportant un corticostéroïde inhalé à moyenne ou forte dose et un bêta-2-agoniste de longue durée d'action, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

Son estimation tient compte des conditions de validation thérapeutique du produit dans les essais cliniques menés, qui restreignent son utilisation aux patients traités de manière non préférentielle (« option 2 »), aux paliers 4 insuffisamment contrôlés et 5 de la classification GINA, avec un traitement des crises par bêta2mimétique de courte durée d'action (SABA), seul (voir schéma en annexe). Ceci présuppose que la compliance de ces patients au traitement de fond corticoïde, doit être robuste.

Une étude réalisée à partir de l'Enquête Santé et Protection Sociale de 2006 par l'IRDES¹³ a estimé la prévalence de l'asthme en population générale entre 5,0 % et 6,7 %. En considérant que la France métropolitaine comptait 52 641 954 adultes (âge ≥ 18 ans) au 1er janvier 2020, le nombre de patients adultes avec un asthme est estimé entre 2 632 098 à 3 527 011.

En l'absence de données épidémiologiques en termes de fréquence des exacerbations, l'estimation de la population cible est basée sur le contrôle de l'asthme pour lequel on dispose des données de

¹³ L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants [en ligne]. Paris : Institut de recherche et de documentation en économie de la santé ; 2011. Disponible sur : <https://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>

l'IRDES. Selon ces données, 3,33 % des patients asthmatiques seraient atteints d'une forme sévère persistante (GINA paliers 4-5) totalement non contrôlée, soit 87 649 à 116 391 patients, et 4,21 % des patients asthmatiques seraient atteints d'une forme sévère persistante (GINA paliers 4-5) partiellement non contrôlée, soit 110 811 à 148 487 patients. Au total, les patients asthmatiques adultes atteints d'asthme persistant sévère (GINA paliers 4-5) non contrôlé (total) représenteraient de 198 460 à 264 878 patients.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de connaître la part des patients traités par l'option non préférentielle de la classification GINA (non MART), alors qu'il s'agit de l'utilisation recommandée, notamment du fait de son utilisation dans les essais cliniques selon cette option. Selon avis d'expert, il est donc raisonnable de considérer la borne basse de 198 500 patients.

Compte tenu de ces éléments, la population cible susceptible de bénéficier de TRIMBOW est difficile à évaluer avec précision, et ne pourra dépasser 198 500 patients.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

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

La Commission rappelle que les patients éligibles à TRIMBOW ont un asthme sévère (palier 4 ou 5), insuffisamment contrôlé, avec des symptômes respiratoires permanents, très invalidants et nécessitent parfois un recours aux soins d'urgence. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. D'autre part, la persistance de l'obstruction bronchique (VEMS/CVF < 70%) peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire. La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme afin de préserver au mieux la fonction respiratoire.

De plus, ces patients nécessitent une prise en charge optimisée impliquant :

- de confirmer le diagnostic d'asthme sévère et d'éliminer un diagnostic différentiel via une exploration exhaustive ;
- d'évaluer l'observance du traitement, celle-ci constituant un des piliers du contrôle de l'asthme et notamment des exacerbations ; l'adhérence à un traitement de contrôle de l'asthme à long terme est faible en vie réelle (moins de 60 %) ;
- de vérifier et de corriger la technique d'inhalation dans les cas où celle-ci n'est pas bonne, une éducation thérapeutique suffisante étant un élément essentiel dans la prise en charge ;
- de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes ou toxiques domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées ;

Enfin, la prise en charge de ces patients sévères nécessite parfois l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pendant une période de durée significative, et il convient d'évaluer régulièrement et précisément leur intérêt au regard des effets indésirables de ces traitements au long cours, tout en recherchant la dose minimale efficace.

Compte tenu de ces éléments, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIMBOW soit réalisée en concertation avec un pneumologue.

| | |
|---|---|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 18/02/2021 Date d'examen et d'adoption : 07/07/2021 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Non |
| Expertise externe | Oui |
| Présentations concernées | <u>TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé</u> Boîte de 1 inhalateur contenant 120 doses (CIP : 34009 301 092 5 0) Boîte de 1 inhalateur contenant 60 doses (CIP : 34009 301 092 4 3) <u>TRIMBOW 172 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé</u> Boîte de 1 inhalateur contenant 120 doses (CIP : 34009 302 230 1 7) Boîte de 1 inhalateur contenant 60 doses (CIP : 34009 302 230 0 0) |
| Demandeur | CHIESI SAS |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Date initiale : 17/07/2017 (procédure centralisée) 23/01/2019 : extension d'indication dans la « BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un LABA ou d'un LAMA » 14/01/2021 : extension d'indication dans le « Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthmes ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalée administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. » Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |
| Code ATC | R03AL09 |

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

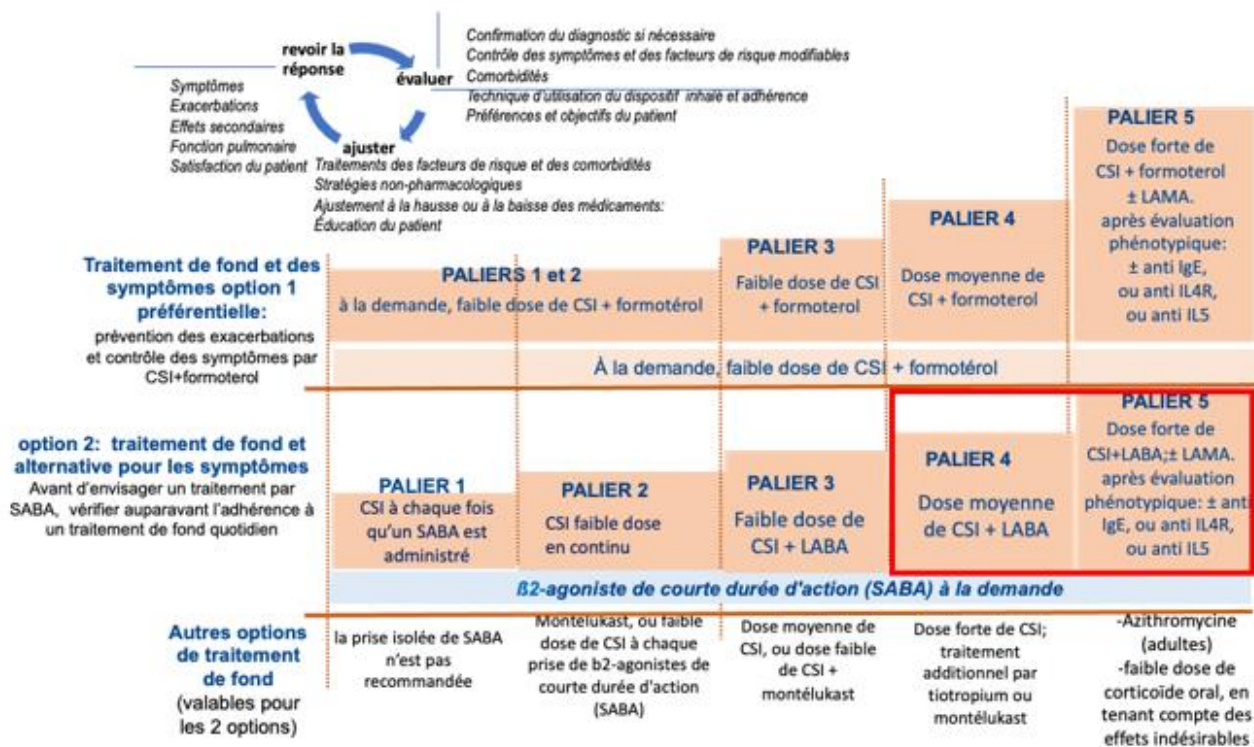


Figure 3 Stratégie thérapeutique de l'asthme (d'après le GINA : Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021). La fraction de population concernée par TRIMBOW est encadrée.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
18 MARS 2020

dipropionate de béclométhasone / 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.

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 | <p>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.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.</p> |
| ISP | TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>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.</p> <p>TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.</p> <p>La Commission rappelle qu'au stade de la bithérapie, l'association d'un LABA et d'un CSI est à réserver aux patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative associée. Chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC \geq 2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.</p> |
| Recommandations de la Commission | <p>► Demande de données</p> <p>La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de 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. »</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>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.</p> |

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 Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03A Adrénérgiques pour inhalation R03AL Adrénérgiques en association avec anticholinérgiques R03AL09 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 adrénérgique de longue durée d'action (LABA), fumarate de formotérol dihydraté [FF] et d'un anticholinérgique 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 \geq 2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LAMA + LABA) qui doit être privilégiée ;
- formulé une demande de données post-inscription visant à décrire l'usage de 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) <i>Novartis Pharma</i> | 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) <i>Boehringer Ingelheim</i> | | 03/02/2016 RI | Important | NA | Oui |
| INCRUSE 55 µg (umécldinium) <i>GlaxoSmithKline</i> | | 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) <i>Teva Santé</i> | BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action | 04/03/2015 Inscription | Modéré | ASMR V | Oui |
| INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i> | BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée | 14/12/2014 EI | Modéré | ASMR V | Oui |
| INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i> | BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action | 17/02/2016 EI | Modéré | ASMR V | Oui |
| SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i> | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu | 08/03/2017 RI et EI | Modéré | NA | Oui |
| SYMBICORT RAPIHALER | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents | 30/11/2016 | Modéré | ASMR V | Oui |

| Nom (DCI) Laboratoire | Indication | Date de l'avis de la CT | SMR | ASMR | Pris en charge Oui/Non |
|--|--|--|----------------------------|--------|---------------------------|
| 200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca | d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu | Inscription | | | |
| AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µg/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) Sandoz SAS | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu | 16/12/2015 Inscription | Modéré | ASMR V | Non |
| SALMESON 500 µg/50 µg/dose (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 REVINTY ELLIPTA 92/22 µg (vilanterol / fluticasone) GlaxoSmithKline | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu | 17/12/2014 08/03/2017 Inscription | Modéré | ASMR V | Oui |
| Associations fixes LABA/LAMA | | | | | |
| ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg (indacatérol / glycopyrronium) Novartis Pharma | Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO | 25/10/2017 Réévaluation | Modéré | ASMR V | Oui |
| ANORO 55/22 µg (vilanterol / uméclidinium) GlaxoSmithKline | | 07/09/2016 Inscription | Modéré | ASMR V | Oui |
| SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) Boehringer Ingelheim | | 07/09/2016 Inscription | Modéré | ASMR V | Oui |
| Associations fixes CSI/LABA/LAMA | | | | | |
| TRELEGY 92/55/22 µg (fluticasone / umeclidinium / vilanterol) Chiesi, France | 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 : béta-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 : <ul style="list-style-type: none"> • 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 | <p>► Demande de données</p> <p>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.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues.</p> |

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 béclométhasone 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 béclométhasone/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 \geq 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 \geq 100 cellules/ μ L.

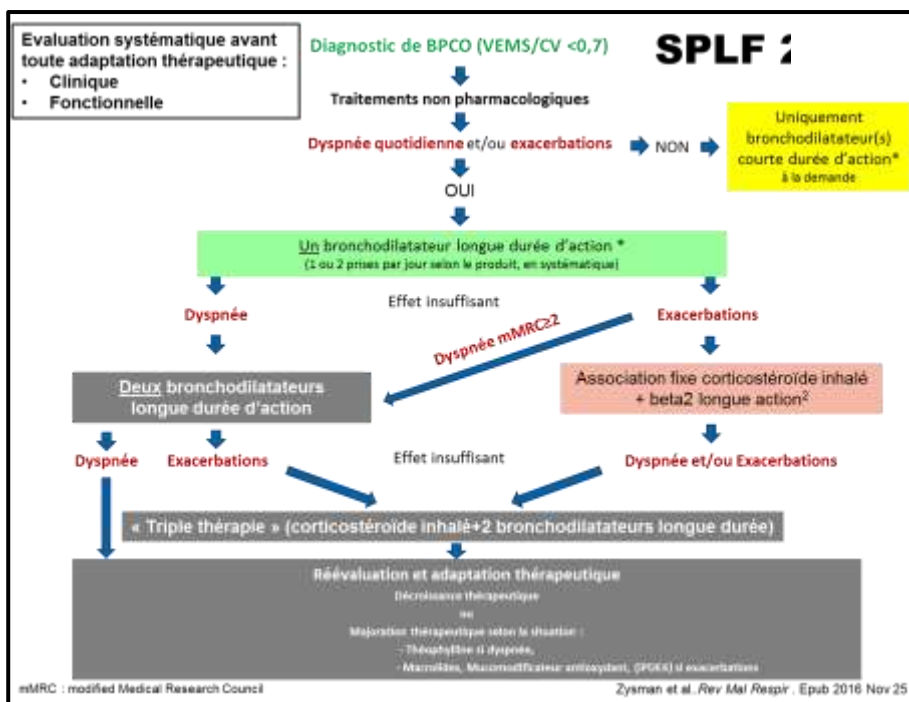


Figure 1. Algorithme thérapeutique recommandé par la SPLF⁴

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, béclo méthasone. 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.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2019

*Date d'examen par la Commission : 4 septembre 2019****dipropionate de béclométasone / 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 béclométasone) |
| 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 | <p>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.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.</p> |
| ASMR | <p>Prenant en compte :</p> <p>La démonstration de la supériorité de la triple association TRIMBOW (formotérol, glycopyrronium et béclo-métasone) 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),</p> <p>Les différences modestes d'efficacité entre les deux groupes dont la pertinence clinique est difficile à établir,</p> <p>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.</p> |
| ISP | TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>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.</p> <p>TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.</p> |
| Recommandations de la Commission | <p>► Demande de données</p> <p>La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018) :</p> <p>« 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. »</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues compte-tenu du risque de mésusage de cette association fixe.</p> |

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 Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03A Adrénérgiques pour inhalation R03AL Adrénérgiques en association avec anticholinérgiques R03AL09 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 adrénérgique de longue durée d'action (LABA), fumarate de formotérol dihydraté [FF] et d'un anticholinérgique 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 ≥ 80 % de la valeur prédite ; Stade II modéré : 50 % ≤ VEMS < 80 % valeur prédite ; Stade III sévère : 30 % ≤ 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) <i>Novartis Pharma</i> | 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) <i>Boehringer Ingelheim</i> | | 03/02/2016 RI | Important | NA | Oui |
| INCRUSE 55 µg (umécildinium) <i>GlaxoSmithKline</i> | | 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) <i>Teva Santé</i> | BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action | 04/03/2015 Inscription | Modéré | ASMR V | Oui |
| INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i> | BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée | 14/12/2014 EI | Modéré | ASMR V | Oui |
| INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i> | BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action | 17/02/2016 EI | Modéré | ASMR V | Oui |
| SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i> | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu | 08/03/2017 RI et EI | Modéré | NA | Oui |
| SYMBICORT RAPIHALER | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents | 30/11/2016 | Modéré | ASMR V | Oui |

| Nom (DCI) Laboratoire | Indication | Date de l'avis de la CT | SMR | ASMR | Pris en charge Oui/Non |
|--|--|--|----------------------------|--------|---------------------------|
| 200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca | d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu | Inscription | | | |
| AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µg/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) Sandoz SAS | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu | 16/12/2015 Inscription | Modéré | ASMR V | Non |
| SALMESON 500 µg/50 µg/dose (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 REVINTY ELLIPTA 92/22 µg (vilanterol / fluticasone) GlaxoSmithKline | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu | 17/12/2014 08/03/2017 Inscription | Modéré | ASMR V | Oui |
| Associations fixes LABA/LAMA | | | | | |
| ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg (indacatérol / glycopyrronium) Novartis Pharma | Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO | 25/10/2017 Réévaluation | Modéré | ASMR V | Oui |
| ANORO 55/22 µg (vilanterol / uméclidinium) GlaxoSmithKline | | 07/09/2016 Inscription | Modéré | ASMR V | Oui |
| SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) Boehringer Ingelheim | | 07/09/2016 Inscription | Modéré | ASMR V | Oui |
| Associations fixes CSI/LABA/LAMA | | | | | |
| TRELEGY 92/55/22 µg (fluticasone / umeclidinium / vilanterol) Chiesi, France | 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

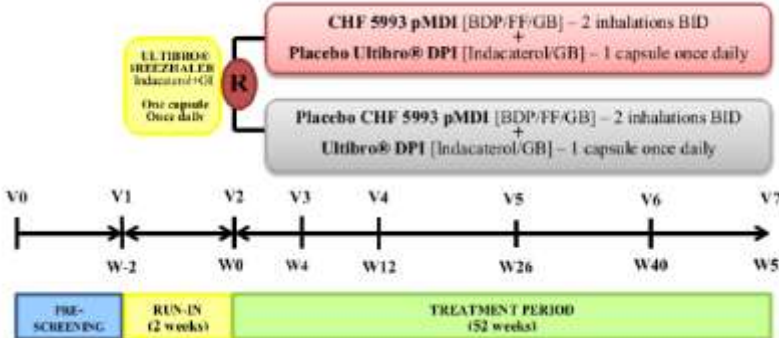
| | |
|---|---|
| Référence | Etude TRIBUTE Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084. |
| 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 : <ul style="list-style-type: none">- 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 : <ul style="list-style-type: none">- 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 béclométasone

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

| | |
|---|--|
| | <p>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,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 |  <p>BDP : dipropionate de béclométasone ; 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.</p> |
| Traitements étudiés | <p>Les patients étaient randomisés pour recevoir soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 | <p>13 critères de jugements secondaires exploratoires ont été définis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 ≥ 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) <p>Dont 3 critères exploratoires évaluant la qualité de vie</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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).

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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) |
| <p>Méthode d'analyse des résultats</p> | <p><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.</p> <p><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.</p> <p><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</p> <p><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</p> <p>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.</p> |

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).

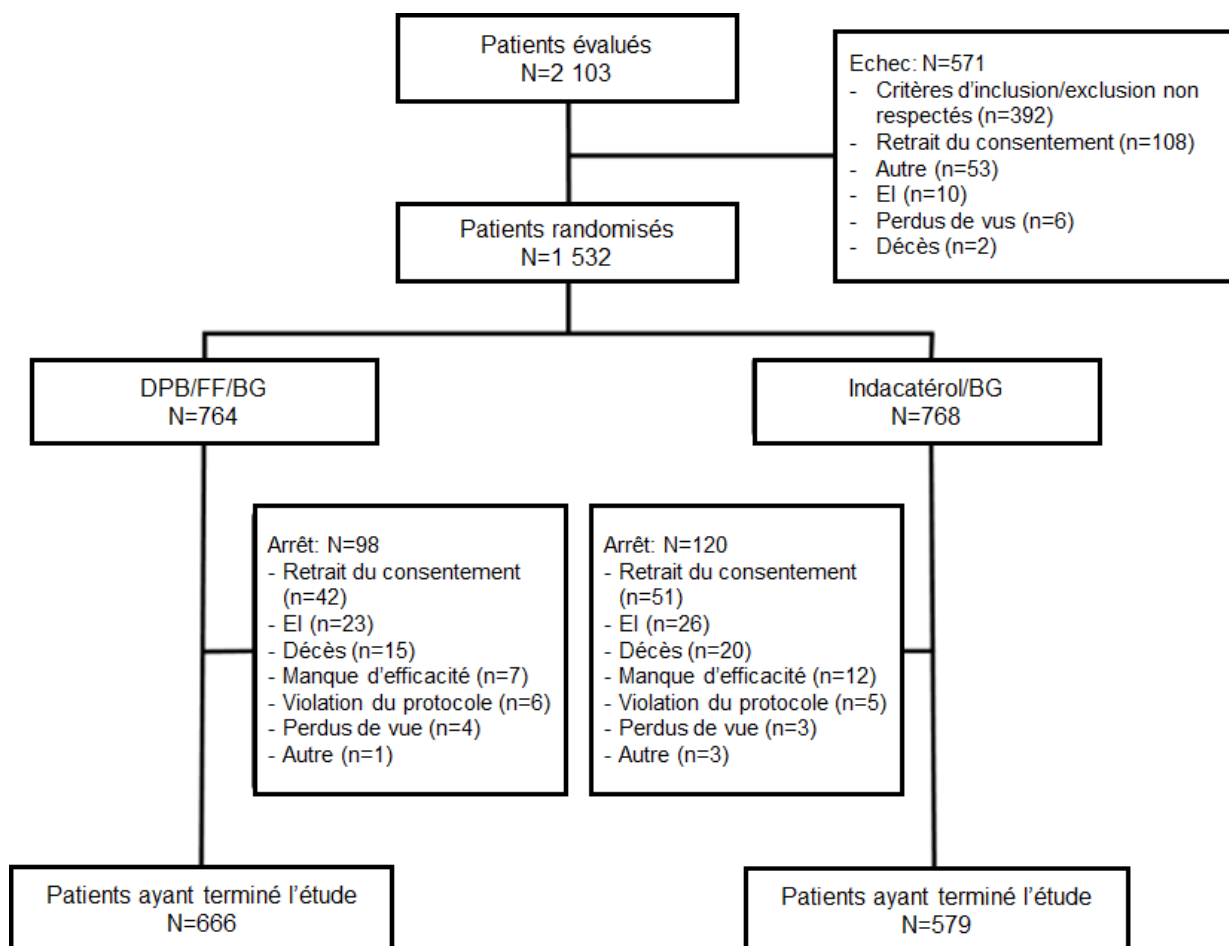


Figure 1. Disposition des patients (étude TRIBUTE). Source : Figure 2 du rapport de l'étude TRIBUTE

► 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 | | |
| <i>n</i> évalué | 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 | | |
| <i>n</i> évalué | 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 | | |
| <i>n</i> évalué | 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 | | |
| <i>n</i> évalué | 764 | 768 |
| Moyenne ± ET | 38,7 ± 10,9 | 38,0 ± 10,6 |
| Min.-max. | 6 - 66 | 10 - 67 |
| Nombre de paquet-années | | |
| <i>n</i> évalué | 764 | 768 |
| Moyenne ± ET | 39,91 ± 20,81 | 39,80 ± 20,14 |
| Min.-max. | 10,0 - 240,0 | 10,0 - 147,0 |
| VEMS, L | | |
| <i>n</i> évalué | 761 | 767 |
| Moyenne ± ET | 1,122 ± 0,364 | 1,130 ± 0,387 |
| Min.-max. | 0,31 - 2,44 | 0,27 - 2,53 |
| CVF, L | | |
| <i>n</i> évalué | 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 | | |
| <i>n</i> évalué | 763 | 768 |
| Moyenne ± ET | 19,1 ± 5,7 | 19,5 ± 5,9 |
| Min.-max. | 3 - 38 | 3 - 40 |
| Score Total SGRQ à l'inclusion | | |
| <i>n</i> évalué | 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 microbiologique) 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 , agressivité 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 per 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 :

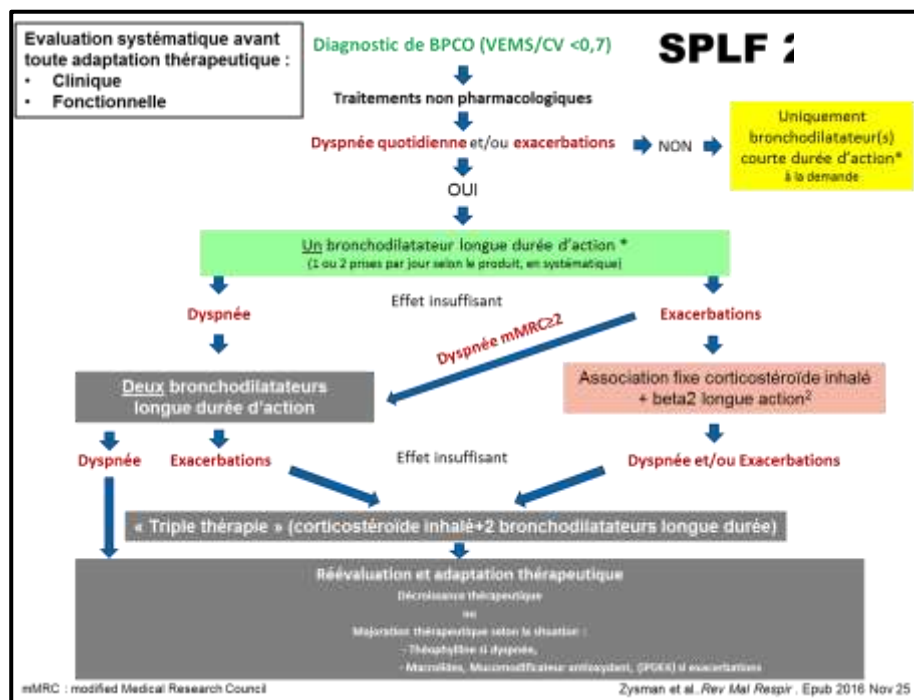
- l'importance d'accompagner les patients dans une prise en charge globale de la BPCO incluant le sevrage tabagique, l'activité physique et l'éducation thérapeutique,
- que l'observance, la technique d'utilisation du dispositif d'inhalation, les comorbidités et l'évolution de la fonction respiratoire 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 \geq 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 \geq 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, béclométhasone. 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.

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 | <p>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</p> <p>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</p> |
| ASMR | <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 | <p>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.</p> <p>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.</p> |
| Recommandations de la Commission | <p>► Demande de données</p> <p>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.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues.</p> |

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. »

05 BESOIN MEDICAL

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) <i>Laboratoire</i> | 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) <i>Teva Santé</i> | BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action. | 04/03/2015 Inscription | Modéré | ASMR V | Oui |
| INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i> | BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée. | 14/12/2014 EI | Modéré | ASMR V | Oui |
| INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i> | BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action. | 17/02/2016 EI | Modéré | ASMR V | Oui |
| SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i> | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu. | 08/03/2017 RI et EI | Modéré | NA | Oui |
| SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i> | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu. | 30/11/2016 Inscription | Modéré | ASMR V | Oui |
| AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µg/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) <i>Sandoz SAS</i> | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu. | 16/12/2015 Inscription | Modéré | ASMR V | Non |

| Nom (DCI) <i>Laboratoire</i> | Indication | Date de l'avis de la CT | SMR | ASMR | Pris en charge Oui/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 (vilantérol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i> | BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu. | 17/12/2014 Inscription | Modéré | ASMR V | Oui |
| REVINTY ELLIPTA 92/22 µg (vilantérol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i> | 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) <i>Novartis Pharma</i> | Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO. | | Modéré (25/10/2017) | ASMR V | Oui |
| BRIMICA GENUAIR 340/12 µg (formotérol / aclidinium) <i>Menarini</i> | | | Insuffisant (16/03/2016) | NA | Non |
| ANORO 55/22 µg (vilantérol / uméclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i> | | | Modéré (07/09/2016) | ASMR V | Oui |
| SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i> | | | Modéré (07/09/2016) | ASMR V | Oui |

| 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).

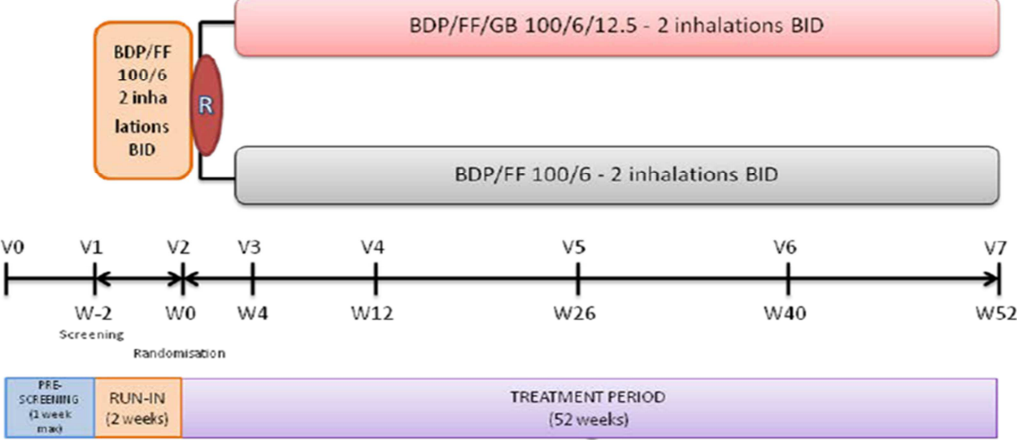
08.1 Efficacité

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

| | |
|-----------------------------|---|
| | <ol style="list-style-type: none"> 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 précédent 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 |  <p><i>DPB</i> : Dipropionate de béclométasone ; <i>FF</i> : Fumarate de formotérol ; <i>BG</i> : Bromure de glycopyrronium ; <i>BID</i> : deux fois par jour. Source : rapport de l'étude TRILOGY.</p> |
| Traitements étudiés | <p>Les patients étaient randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> la triple association dipropionate de béclométasone (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. <p>* dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal)</p> |
| Critères de jugement | <p>Les critères de jugement principaux étaient (analyse hiérarchisée) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>Les mesures dites « pré-doses » étaient réalisées juste avant la prise du traitement.</p> |

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/purulence), au-delà des variations normales quotidiennes, d'apparition rapide et nécessitant soit un changement du traitement régulier chez un patient avec une BPCO sous-jacente, comprenant la prescription de corticostéroïdes systémiques et/ou d'antibiotiques, soit l'hospitalisation du patient. Par ailleurs, un passage aux urgences pour une exacerbation de BPCO était considéré comme acceptable pour remplir ce critère.

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

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

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.

| | |
|---|--|
| | <p>Les mesures dites « post-doses » étaient réalisées 2 heures après la prise du traitement.</p> <p>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.</p> |
| Calcul du nombre de sujets nécessaires | <p>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.</p> <p>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.</p> |
| Méthode d'analyse statistique | <p>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.</p> <p>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.</p> |

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 | N _{évalué} Moyenne \pm ET | 686 1,096 \pm 0,381 | 679 1,094 \pm 0,393 |
| Variation par rapport à l'inclusion | N _{évalué} 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 | N _{évalué} Moyenne \pm ET | 686 1,096 \pm 0,381 | 679 1,094 \pm 0,393 |
| Variation par rapport à l'inclusion | N _{évalué} 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 | N _{évalué} Moyenne \pm ET | 687 5,27 \pm 1,81 | 680 5,45 \pm 1,82 |
| Score focal TDI à S26 | N _{évalué} 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 béclométasone/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 | <p>Le schéma de l'étude TRINITY illustre le calendrier des événements et des interventions. La phase de pré-écranage (Pre-Screening) dure jusqu'à 1 semaine maximum, terminant à V0 (Wk -2). La phase de run-in dure 2 semaines, terminant à V1 (Wk 0). À V1, les patients sont randomisés (R) dans l'un des trois groupes de traitement. Le traitement A (rouge) est CHF 5993 pMDI 100/6/12,5 µg (BDP/FF/GB) 2 puffs b.i.d. (dose totale quotidienne de 400/24/50 µg). Le traitement B (violet) est Tiotropium 18 µg 1 puff o.d. (dose totale quotidienne de 18 µg). Le traitement C (orange) est CHF 1535 100/6 (BDP/FF) 2 puffs b.i.d. + Tiotropium 18 µg 1 puff o.d. (dose totale quotidienne de 400/24 µg BDP/FF + 18 µg Tiotropium). Les visites de suivi (V0 à V7) sont effectuées à Wk -2, Wk 0, Wk 4, Wk 12, Wk 26, Wk 40 et Wk 52. La période de traitement principal dure 52 semaines.</p> |
| Traitements étudiés | <p>Source : rapport de l'étude TRINITY.</p> <p>A la suite de la période de « run-in », les patients étaient randomisés pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>* dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal)</p> |
| Co critères de jugement principaux | <p>Les critères de jugement principaux étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 | <p>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)</p> |
| Méthode d'analyse statistique | <p>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.</p> <p>La supériorité de DPB/FF/BG par rapport à tiotropium était démontrée en cas RR statistiquement significatif ($p < 0,05$).</p> <p>La comparaison entre les différents groupes de traitement a été conduite selon la procédure d'analyse hiérarchique dans l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 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) |
| Dysphonie | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 2 (0,2) | 1 (0,2) |
| Douleur oro-pharyngée | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 1 (0,1) | 1 (0,2) |
| Toux | 0 (0,0) | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 1 (0,2) |
| Dyspnée | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 1 (0,2) |
| Irritation de la gorge | 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 Inflammation pharyngée | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,2) |
| Affections musculo-squelettiques et systémique | 11 (0,6) | 4 (0,6) | 0 (0,0) | 3 (0,6) |
| 11 (0,6) | 11 (0,6) | 3 (0,4) | 0 (0,0) | 3 (0,6) |
| Spasme musculaire | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Myalgie | | | | |
| 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.

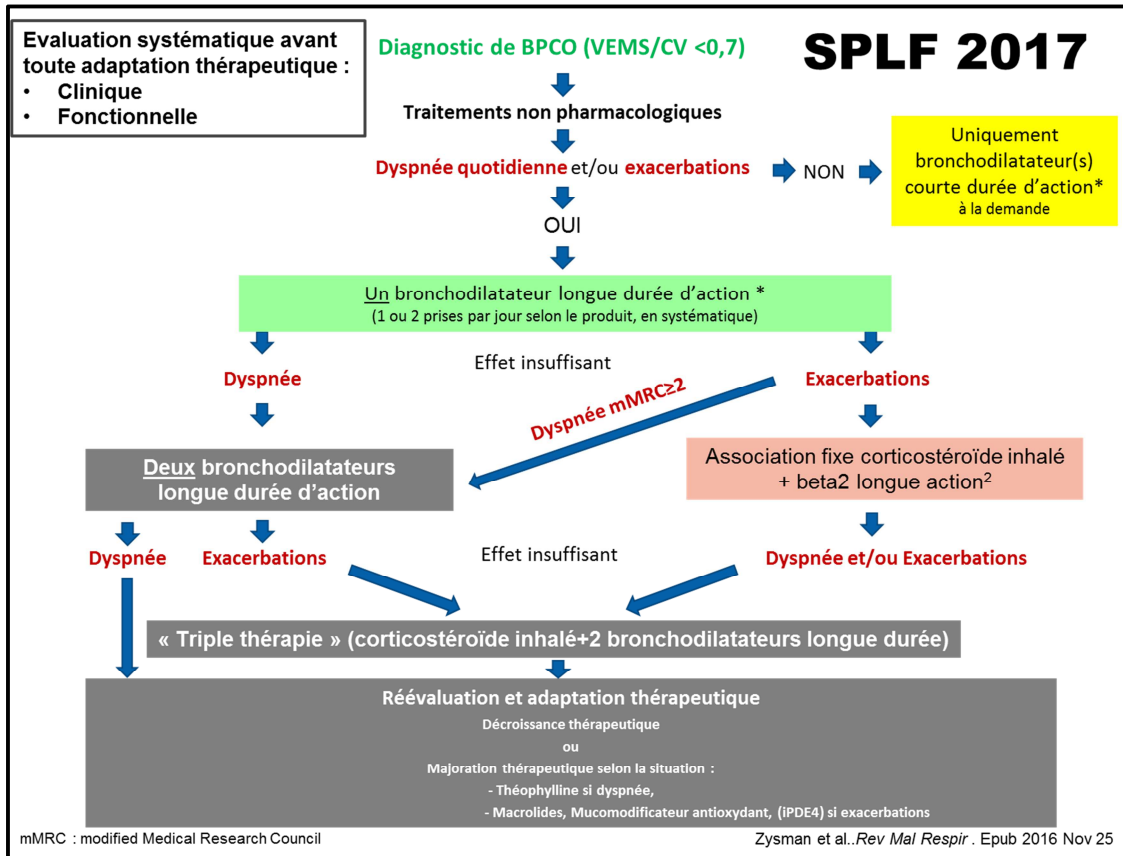
09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 :
 - avoir éliminé une autre cause d'efficacité thérapeutique insuffisante (diagnostic différentiel ou associé, mauvaise observance, technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation incorrecte),
 - vérifié la mise en œuvre d'une aide au sevrage tabagique,
 - effectué une évaluation respiratoire fonctionnelle.
- La bithérapie repose sur l'association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC ≥ 2). Chez les patients qui ont des exacerbations, 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.