

**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 ».**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<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><b>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.</b></p> <p>Une décroissance ou une permutation thérapeutique est réalisée en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles &lt; 300/µl OU absence d'exacerbation dans l'année.</p> <p>TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<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

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Indications</b>	<b>5</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>6</b>
<b>4. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>6</b>
4.1 Médicaments	6
4.2 Comparateurs non médicamenteux	11
<b>5. Rappel des précédentes évaluations</b>	<b>11</b>
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
<b>6. Analyse des données disponibles</b>	<b>14</b>
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
<b>7. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>20</b>
<b>8. Conclusions de la Commission</b>	<b>24</b>
8.1 Service médical rendu	24
8.2 Amélioration du Service Médical Rendu	25
<b>9. Autres recommandations de la Commission</b>	<b>25</b>
<b>10. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>27</b>

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Juin 2023

# 1. Contexte

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 avis<sup>1</sup> 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 avis<sup>2</sup> 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.

<sup>1</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2842287/fr/trimbow-87-g/5-g/9-g-bromure-de-glycopyrronium/-dipropionate-de-beclometasone/-fumarate-de](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2842287/fr/trimbow-87-g/5-g/9-g-bromure-de-glycopyrronium/-dipropionate-de-beclometasone/-fumarate-de)

<sup>2</sup> 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<sup>er</sup> 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
<b>LAMA</b>					
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)	<b>Faible</b> dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <b>sévère</b> 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. <b>Insuffisant</b> dans le traitement continu de la BPCO <b>modérée</b> 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"><li>– 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 ;</li><li>– 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,</li></ul> 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. »
<b>SMR</b> (libellé)	<p><b>Modéré</b> dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <b>sévère</b> 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><b>Insuffisant</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO <b>modérée</b>.</p>
<b>ASMR</b> (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>
<b>Études demandées</b>	La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018)
<b>Demandes inhérentes à la prise en charge</b>	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)

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	18 septembre 2019 (Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire)
<b>Indication</b>	« 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. »
<b>SMR</b> (libellé)	<p><b>Modéré</b> dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <b>sévère</b> 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><b>Insuffisant</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO <b>modérée</b>.</p>
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.
<b>Études demandées</b>	La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018).
<b>Demandes inhérentes à la prise en charge</b>	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)

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	18 mars 2020 (Audition sollicitée par l'entreprise)
<b>Indication</b>	« 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. »
<b>Demandes inhérentes à la prise en charge</b>	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)

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	7 juillet 2021 (Extension d'indication)
<b>Indication</b>	« 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. »
<b>SMR (libellé)</b>	<b>Modéré.</b>
<b>ASMR (libellé)</b>	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.
<b>Études demandées</b>	La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018).
<b>Demandes inhérentes à la prise en charge</b>	<p>Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.</p> <p>En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.</p> <p>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 &lt; 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<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> 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%)	<b>15 (24,2%)</b>	<b>0 (0,0%)</b>	<b>12 (19,4%)</b>	28 (45,2%)
	IV, très sévère	2 (3,2%)	<b>2 (3,2%)</b>	<b>0 (0,0%)</b>	<b>7 (11,3%)</b>	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.

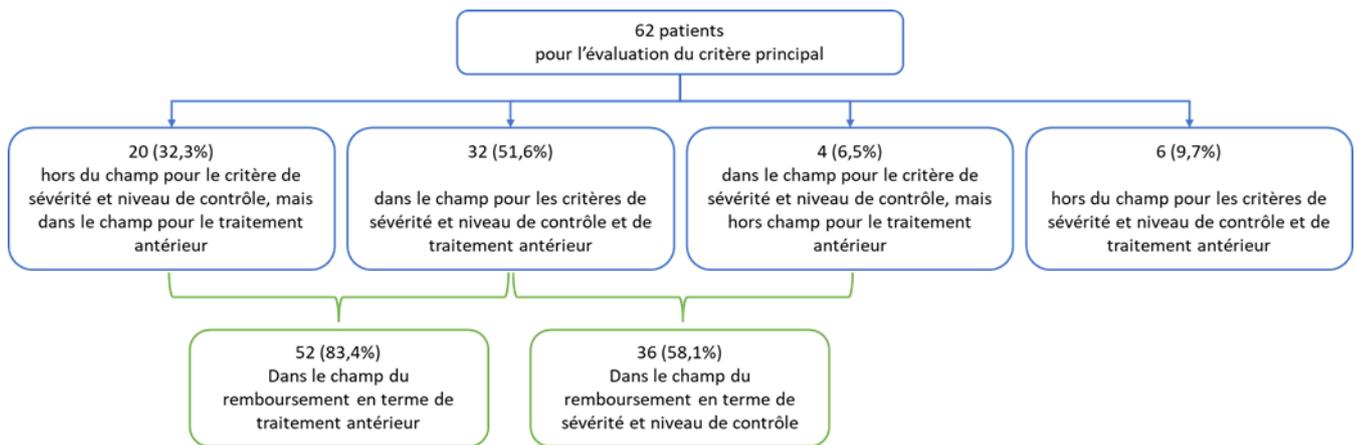


Figure 1 : Synthèse des patients dans et hors du champ du remboursement (étude TRIMBOW-COLIBRI)

### 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 HAS<sup>3</sup>, de la SPLF<sup>4</sup> et GOLD<sup>5</sup>.

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

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

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

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

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

**En 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 :

<sup>3</sup> Guide du parcours de soins - Bronchopneumopathie chronique obstructive [en ligne]. Saint-Denis la Plaine: Haute autorité de santé (HAS); Juin 2014 Actualisation Novembre 2019 [consulté le 02/02/2023]. Disponible sur : [app\\_323\\_guide\\_bpco\\_actu\\_2019\\_vf.pdf](http://app_323_guide_bpco_actu_2019_vf.pdf) (has-sante.fr)

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

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

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

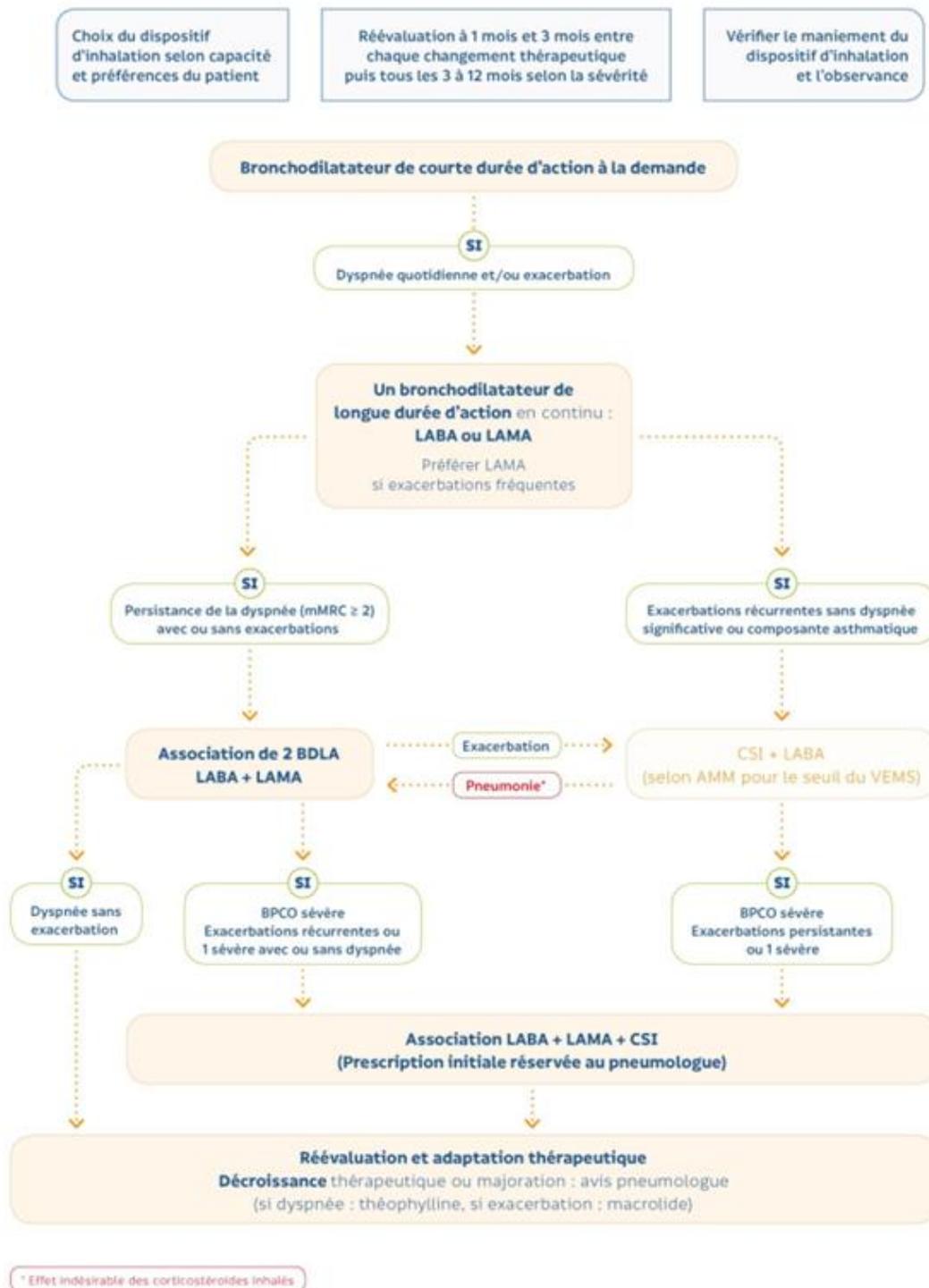


Figure 2 : Traitement médicamenteux de la BPCO à l'état stable (D'après « Guide du parcours de soins », HAS. Cet algorithme ne prend pas en compte la suppression de la restriction de la prescription initiale réservée au pneumologue)

### → 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<sup>e</sup> 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

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 13 décembre 2022. Date d'examen : 7 juin 2023. Date d'adoption : 21 juin 2023.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<b>TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé</b> – 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) <b>TRIMBOW 88 µg/5 µg/9 µg, poudre pour inhalation</b> – 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)
<b>Demandeur</b>	CHIESI SAS
<b>Listes concernées</b>	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)
<b>AMM</b>	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)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Code ATC</b>	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

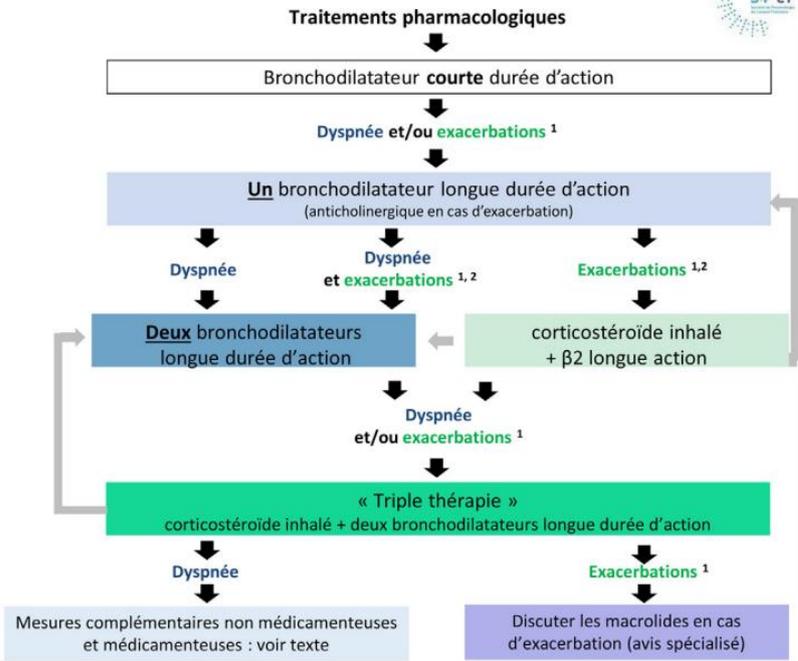
- Avant adaptation thérapeutique**
- Evaluation clinique, fonctionnelle, imagerie
  - Optimisation traitements non pharmacologiques
  - Education thérapeutique (utilisation des dispositifs)

- 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

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

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





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 7 JUILLET 2021

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

**TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation**

**Mise à disposition d'une nouvelle présentation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) **sévere** chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA) ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA).<sup>1</sup>

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

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès de la nouvelle présentation en poudre pour inhalation par rapport aux présentations en solution pour inhalation en flacon pressurisé.

<sup>1</sup> 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 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 des récepteurs muscariniques de longue durée d'action.

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

### **La Commission rappelle :**

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

La stratégie thérapeutique, actualisée par la Société de pneumologie de langue française (SPLF) en 2021, est la suivante :

Chez tous les patients ayant une BPCO, des règles générales de prise en charge thérapeutique sont nécessaires : sevrage tabagique, vaccinations (grippe et pneumocoque pour tous les patients), activité physique, équilibre diététique, réadaptation si persistance d'une dyspnée dans les activités de la vie quotidienne, évaluation des comorbidités, évaluation et correction de la technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation et de l'observance.

De plus, une évaluation clinique (symptômes, exacerbations, comorbidités), fonctionnelle respiratoire et éventuellement une imagerie thoracique doivent être réalisées.

Il est proposé de débiter une monothérapie si la dyspnée (mMRC) est  $\geq 2$ , puis, si les symptômes/exacerbations ne sont pas contrôlés, d'instituer une bithérapie. En préalable, comme avant toute modification thérapeutique, l'ensemble des règles générales doit être revu, en particulier, avoir éliminé une autre cause d'inefficacité thérapeutique (diagnostic différentiel ou associé, mauvaise observance, technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation incorrecte).

Les modalités d'escalade de la mono- à la bithérapie dépendent de la présentation clinique avant tout :

- lorsque le « non-contrôle » se manifeste exclusivement par une dyspnée d'exercice, la bithérapie consiste en une double bronchodilatation ;
- lorsqu'il s'agit d'exacerbations sans dyspnée significative, le choix porte sur un CSI/LABA, mais une double bronchodilatation peut être préférée selon le taux d'éosinophiles sanguins ;
- lorsque les deux composantes sont présentes (dyspnée et exacerbations), la clinique oriente vers une double bronchodilatation, mais un traitement par CSI/LABA peut être envisagé selon le taux d'éosinophiles sanguins.

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

Enfin, les possibilités de désescalade thérapeutique ou de remplacement d'un traitement par un autre, sont également envisageables. Ainsi, les critères d'arrêt de la corticothérapie inhalée sont : survenue d'effets indésirables des CSI (pneumonie par exemple), éosinophiles  $< 300/\mu\text{l}$ , absence d'exacerbation dans l'année.

Dans tous les cas, une évaluation clinique et fonctionnelle est proposée 1 à 3 mois après modification, puis tous les 3 à 12 mois selon la sévérité de la BPCO.

### **Place du médicament**

TRIMBOW 88  $\mu\text{G}/5 \mu\text{G}/9 \mu\text{G}$  (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation est une association triple fixe qui comprend un LABA, un LAMA et un CSI, respectivement formotérol, glycopyrronium et béclométasone.

### **Dans la BPCO sévère :**

Compte tenu des données disponibles ayant notamment démontré la non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme solution en flacon pressurisé, sans démonstration de la bioéquivalence entre les deux formes, TRIMBOW 88  $\mu\text{G}/5 \mu\text{G}/9 \mu\text{G}$  (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation, représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère, non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA, et qui continuent à avoir des exacerbations.

Une réévaluation du traitement permettra d'envisager, en cas d'efficacité insuffisante ou d'effet indésirable, l'arrêt de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation.

Dans la BPCO modérée :

Au regard des données et des caractéristiques de ce médicament, TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.

## ► Recommandations particulières

### **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 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation ont :

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

Les récentes recommandations privilégient de plus l'ajout d'un CSI dans le cadre d'une triple association, telle que TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation, chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles  $\geq 150$  cellules/ $\mu$ L.

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

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

S'agissant du bon usage de ce médicament, la prescription de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation à ce stade de la maladie implique une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire permettant de cibler la population de patients recommandée (diagnostic certain) au regard de données des études disponibles. Cette prescription tiendra compte de plus du fait que ce médicament ne permet pas d'ajustement de dose.

En conséquence, comme pour TRIMBOW 87 G/5 µG/9 µG, solution pour inhalation, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIMBOW 88 G/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation soit réservée aux médecins pneumologues.

Motif de l'examen	Inscription
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 ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. <sup>2</sup>
SMR	<b>MODERE</b> dans le traitement continu de la BPCO <b>sévère</b> chez les adultes non traités de façon satisfaisante par une association CSI/LABA ou LABA/LAMA. <b>INSUFFISANT</b> dans le traitement continu de la BPCO <b>modérée</b> chez les adultes non traités de façon satisfaisante par une association CSI/LABA ou LABA/LAMA, pour une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation, est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) par rapport à <b>TRIMBOW 87 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), solution pour inhalation en flacon pressurisé.</b>
ISP	<b>TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Dans la BPCO sévère :</u> Compte tenu des données disponibles ayant notamment démontré la non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme solution en flacon pressurisé, sans démonstration de la bioéquivalence entre les deux formes, TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère, non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA, et qui continuent à avoir des exacerbations. Une réévaluation du traitement permettra d'envisager, en cas d'efficacité insuffisante ou d'effet indésirable, l'arrêt de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation.  <u>Dans la BPCO modérée :</u> Au regard des données et des caractéristiques de ce médicament, TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.
Population cible	L'introduction de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 21 mars 2018 et du 18 septembre 2019) pour la spécialité TRIMBOW 87 µG/5 µG/9 µG, solution pour inhalation.
Recommandations	<p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></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>

<sup>2</sup> 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 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 des récepteurs muscariniques de longue durée d'action.

S'agissant du stade avancé de la maladie, la Commission indique que les patients éligibles à TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation ont :

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

Les récentes recommandations privilégient de plus l'ajout d'un CSI dans le cadre d'une triple association, telle que TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation, chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles  $\geq 150$  cellules/ $\mu$ L.

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

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

S'agissant du bon usage de ce médicament, la prescription de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation à ce stade de la maladie implique une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire permettant de cibler la population de patients recommandée (diagnostic certain) au regard de données des études disponibles. Cette prescription tiendra compte de plus du fait que ce médicament ne permet pas d'ajustement de dose.

En conséquence, comme pour TRIMBOW 87 G/5 µG/9 µG, solution pour inhalation, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIMBOW 88 G/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation soit réservée aux médecins pneumologues.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de la spécialité TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), **poudre** pour inhalation.

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

Cette spécialité est un complément de gamme de la spécialité TRIMBOW 87 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), **solution** pour inhalation en flacon pressurisé. Pour rappel, la Commission a octroyé à cette spécialité un service médical rendu (avis du 18 septembre 2019) :

- modéré dans le traitement continu de la BPCO **sévère** chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association CSI/LABA ou CSI/LAMA ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO **modérée**.

Par ailleurs, il est noté qu'une extension d'indication de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), uniquement octroyée pour la forme en solution pour inhalation en flacon pressurisé, a été évalué par la Commission (avis du 7 juillet 2021) 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 inhalée administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente.

## 02 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 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.

## 03 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

## 04 BESOIN MEDICAL

---

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est, selon la définition du Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)<sup>3</sup> « 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 ».

---

<sup>3</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021 report. [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf).

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

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

La BPCO est une cause importante de morbidité chronique et de mortalité dans le monde entier. En France, d'après une estimation de Santé Publique France, environ 18 000 décès ont été liés à la BPCO en 2014<sup>4</sup>.

La prise en charge de la BPCO repose sur :

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

D'après les recommandations GOLD 2021 et la mise à jour par la Haute Autorité de Santé du « Guide du parcours de soins – Bronchopneumopathie chronique obstructive »<sup>5</sup>, le traitement pharmacologique de la BPCO se fait par paliers, en fonction de la sévérité, des symptômes prédominants de BPCO (dyspnée, exacerbations) et de la réponse au traitement.

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

En cas de symptômes persistants malgré un traitement de fond bien conduit par un bronchodilatateur en monothérapie et après avoir éliminé une autre cause d'inefficacité thérapeutique (par exemple une technique d'inhalation inadéquate), une bithérapie de deux bronchodilatateurs (LABA + LAMA) est envisagée. La bithérapie associant un LABA et un corticostéroïde inhalé (CSI) n'est proposée que chez les patients exacerbateurs fréquents. Une triple thérapie associant un LABA, un LAMA et un CSI ne doit s'envisager qu'en cas d'échec de la bithérapie. De plus, les thérapies contenant de la corticothérapie doivent être privilégiées au regard du nombre des éosinophiles sanguins.

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

<sup>4</sup> <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>

<sup>5</sup> Haute Autorité de Santé, Assurance Maladie. Guide du parcours de soins Bronchopneumopathie chronique obstructive. Juin 2014, actualisation Novembre 2019. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3147466/fr/guide-du-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3147466/fr/guide-du-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive).

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation (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 avec un LABA.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
<b>LAMA</b>					
SEEBRI BREEZHALER 44 µg (glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes ayant une BPCO	24/07/2013 Inscription 20/03/2019 RI	Important	V	Oui
SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose (tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>		03/02/2016 RI	Important	NA	Oui
INCRUSE 55 µg (uméclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i>		20/01/2016 Inscription	Important	V	Oui
EKLIRA GENUAIR 322 µg (bromure d'aclidinium) <i>AstraZeneca</i>		16/06/2020 Inscription	Important	V	Non
<b>Associations fixes CSI/LABA</b>					
DUORESP SPIROMAX 160/4,5µg/dose et 320/9µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>Teva Santé</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	03/04/2015 Inscription	Modéré	V	Oui
INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée	17/12/2014 El dans la BPCO	Modéré	V	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et ayant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	17/02/2016 EI dans la BPCO	Modéré	V	Oui
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	08/03/2017 RI et EI	Modéré	NA	Oui
GIBITER EASYHALER 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>Menarini</i>	BPCO sévère (VEMS post-bronchodilatateur < 70 %) et antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement régulier par bronchodilatateur	22/11/2017 Inscription	Modéré	V	Oui
SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i>	SYMBICORT RAPIHALER est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	30/11/2016 Inscription	Modéré	V	Oui
AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µg/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) <i>Sandoz SAS</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	16/12/2015 Inscription	Modéré	V	Non
SALMESON 500 µg/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) <i>Medipha Santé SAS</i>		16/12/2015 Inscription	Modéré	V	Oui
SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>		22/02/2017 RI	Modéré	NA	Oui
AERIVIO SPIROMAX 50 µg/500 µg (salmétérol / fluticasone) <i>Teva Santé</i>		03/05/2017 Inscription	Modéré	V	Oui
RELVAR ELLIPTA 92/22 µg REVINTY ELLIPTA 92/22 µg (vilanterol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	17/12/2014 08/03/2017 Inscription	Modéré	V	Oui

Associations fixes LABA/LAMA					
ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg (indacatérol / glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	25/10/2017	Modéré	V	Oui
ANORO 55/22 µg (vilanterol / uméclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i>		07/09/2016	Modéré	V	Oui
SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>		07/09/2016	Modéré	V	Oui
Associations fixes CSI/LABA/LAMA					
TRELEGY ELLIPTA/ELEBRATO ELLIPTA 92/55/22 µg (fluticasone / umeclidinium /vilanterol) <i>GlaxoSmithKline</i>	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA	21/03/2018 Inscription 10/04/2019 Réévaluation + EI	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui
TRIMBOW 87/5/9 µg (béclométasone / formoterol / glycopyrronium) <i>Chiesi</i>	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA	21/03/2018 Inscription 18/09/2019 Réévaluation + EI	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui
TRIXEO AEROSPHERE 5/7,2/160 µg (formotérol/glycopyrronium/budesonide) <i>AstraZeneca</i>	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) <i>Chiesi</i>	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA	21/11/18 Inscription 11/12/19 Extension 18/03/20 Réévaluation	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui

## 05.1 Compareurs non médicamenteux

Il n'existe pas de compareur non médicamenteux.

## ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation (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 d'AMM.

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique de la forme poudre pour inhalation avec le dispositif Nexthaler repose sur deux études

- une étude (CCD-05993BA1-01) ayant évalué la pharmacocinétique du DBP, de son métabolite actif, le 17 monopropionate de béclométasone, du FF dihydraté et du BG, en comparant TRIMBOW poudre pour inhalation, à la formulation en solution pour inhalation en flacon pressurisé, en termes d'exposition systémique totale et de disponibilité pulmonaire ;
- une étude de phase II (TRI-D) de non-infériorité sur 4 semaines, croisée, multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec double placebo et contrôlée contre comparateurs actifs (DPB/FF/BG solution pour inhalation en flacon pressurisé) et de supériorité versus une association à dose fixe de DPB et de FF dihydraté 100/6 µG solution pour inhalation en flacon pressurisé, sur des paramètres de la fonction pulmonaire.

### 06.1 Efficacité

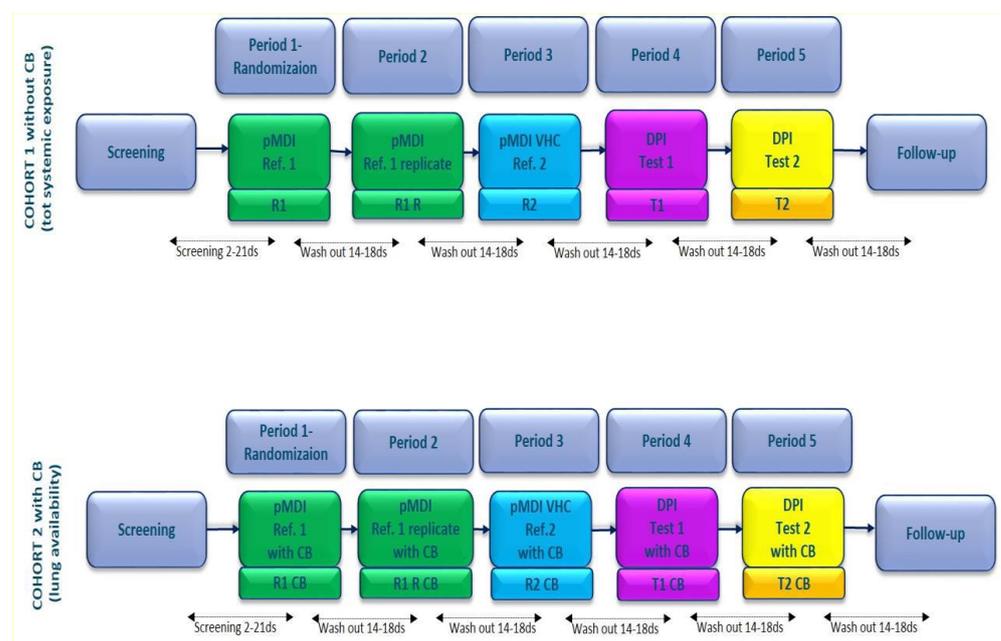
#### 6.1.1 Etude CCD-05993BA1-01

<b>Référence</b>	Clinical pharmacology study to evaluate the total systemic exposure and the lung availability of CHF 5993, administered via the multi-dose reservoir NEXThaler® Dry Powder Inhaler and via a HFA-pressurised Metered Dose Inhaler with and without valved holding chamber, in health volunteers
<b>Clinicaltrials.gov</b>	2015-005198-19
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer la pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone (et de son métabolite actif, le 17 monopropionate de béclométasone), du formotérol et du bromure de glycopyrronium en comparant Trimbow poudre pour inhalation à la formulation en solution pour inhalation en flacon pressurisé (avec et sans l'utilisation d'une chambre d'inhalation), les deux délivrant une dose de 100/6/12,5 µg/inhalation (8 inhalations correspondant à une dose totale de 800/48/100 µg) en termes de : <ul style="list-style-type: none"><li>- exposition systémique totale relative.</li><li>- disponibilité pulmonaire relative.</li></ul>
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase I, monocentrique, croisée en deux cohortes parallèles, randomisée, en ouvert.
<b>Date et durée de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Début du recrutement (1ère patient inclus) : 01/04/2016</li><li>- Dernier patient dernière visite : 25/07/2016</li></ul>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Age ≥18 ans et ≤55 ans ;</li><li>- Possibilité de générer un débit inspiratoire de pointe (DIP) suffisant (au moins 40 L / min).</li><li>- Indice de masse corporelle (IMC) entre ≥18 et ≤ 30 kg / m2.</li><li>- Fumeurs ou ex-fumeurs ayant arrêté de fumer au moins 12 mois avant la visite de screening et avec un antécédent de tabagisme de moins de 5 paquets-années</li><li>- VEMS / CVF &gt; 0,70 et VEMS &gt; 80% de la valeur théorique.</li></ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Anomalie à l'hémogramme (Hb &lt; 10,5 g/dL)</li><li>- Patients avec une affection cardiaque cliniquement pertinente, une fibrillation auriculaire, un électrocardiogramme anormal pouvant indiquer un problème médical</li></ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	Etude de phase 1, monocentrique, en deux cohortes parallèles (avec et sans bloc au charbon), randomisée, en ouvert, suivant un plan expérimental en essai croisé à permutations incomplètes.

Cohorte 1 : sans bloc au charbon  
 Cohorte 2 : avec bloc au charbon  
 Afin d'obtenir 20 sujets évaluable pour chaque cohorte, un total de 25 volontaires en bonne santé ont été prévus pour être randomisés par cohorte à administrer avec :

- R1: DPB/FF/BG solution pour inhalation
- R1R : DPB/FF/BG solution pour inhalation (replicate) : les mesures avec le traitement de référence DPB/FF/BG solution pour inhalation ont été reproduites pour palier à la variabilité inter individuelle
- R2 : DPB/FF/BG solution avec chambre d'inhalation
- T1 : DPB/FF/BG poudre formulation 1
- T2 : DPB/FF/BG poudre formulation 2

L'exposition systémique totale relative a été évaluée sans utiliser de blocage par le charbon actif afin de rendre compte de l'absorption de la substance active à la fois au niveau pulmonaire et au niveau du tractus gastro-intestinal, tandis que la disponibilité pulmonaire relative a été évaluée en utilisant le blocage par le charbon actif afin d'exclure l'absorption gastro-intestinale de la substance active.



**Traitements étudiés**

Les sujets étaient randomisés pour recevoir en une seule fois 4 inhalations d'un des traitements suivants :

- R1 : DPB/FF/BG solution pour inhalation
- R1R : DPB/FF/BG solution pour inhalation (replicate) : les mesures avec le traitement de référence DPB/FF/BG solution pour inhalation ont été reproduites pour palier à la variabilité inter individuelle
- R2 : DPB/FF/BG solution avec chambre d'inhalation
- T1 : DPB/FF/BG poudre formulation 1
- T2 : DPB/FF/BG poudre formulation 2

Les formulations 1 et 2 ont la même composition. Elles sont caractérisées par un diamètre aérodynamique médian en masse moyen différents : la formulation 1 avait une plus haute fraction de particules fines en comparaison à la formulation 2.

Pour information, la formulation 2 a été sélectionnée pour l'étude TRI-D (voir ci-dessous). C'est la formulation 2 qui a été retenue pour la spécialité ayant l'AMM.

**Critères de jugement principaux**

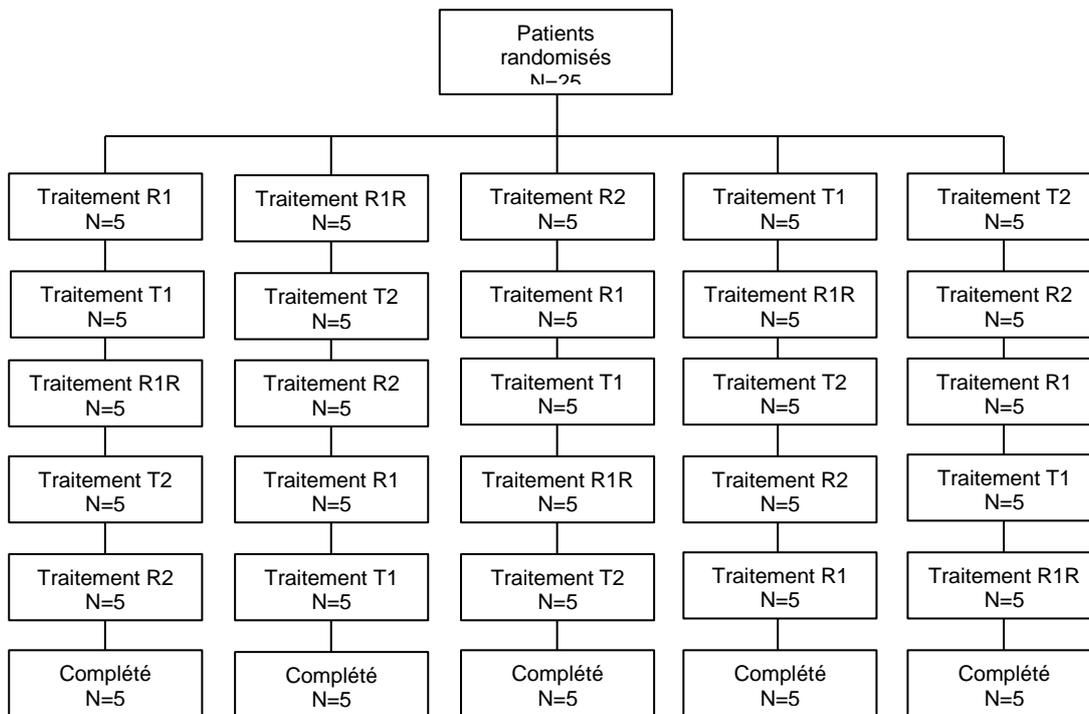
- Evaluer l'exposition systémique totale relative (sans bloc au charbon) en mesurant  $ASC_{0-t}$  et la  $C_{max}$  du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif, le 17 monopropionate de béclométasone, du formotérol et du bromure de glycopyrronium.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer la disponibilité pulmonaire relative (avec bloc au charbon) en mesurant <math>ASC_{0-t}</math> et la <math>C_{max}</math> du dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne et de son mé­ta­bo­lite actif, le 17 mono­pro­pio­na­te de béclo­mé­ta­so­ne, du for­mo­té­rol et du bro­mu­re de glyco­pyrro­nium</li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer le profil pharmacocinétique (avec et sans bloc au charbon) du dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne et de son mé­ta­bo­lite actif, le 17 mono­pro­pio­na­te de béclo­mé­ta­so­ne, du for­mo­té­rol et du bro­mu­re de glyco­pyrro­nium en termes de <math>ASC_{0-\infty}</math>, <math>ASC_{0-30min}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math></li> <li>- Evaluer la tolérance : nombre et pourcentages de patients ayant eu au moins un évènement indésirable apparu au cours du traitement (TEAE) ou un TEAE grave.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>En raison de la nature exploratoire de l'étude, aucun calcul formel de la taille de l'échantillon n'a été effectué. Un échantillon de 40 sujets (20 dans chaque cohorte) a été jugé suffisant pour parvenir à des conclusions concernant la formulation en triple association fixe DPB/FF/BG en poudre pour inhalation à utiliser ultérieurement. Afin d'obtenir 40 sujets évaluables (20 dans chaque cohorte) , environ 50 volontaires en bonne santé devaient être randomisés (25 dans chaque cohorte)</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse des critères de jugement principaux :</u>  Le 17 mono­pro­pio­na­te de béclo­mé­ta­so­ne (B17MP), le for­mo­té­rol et le BG en termes de <math>C_{max}</math> et <math>ASC_{0-t}</math> (avec et sans charbon actif) étaient log-transformés et analysés à l'aide d'un modèle linéaire comprenant le traitement, la séquence, la période et le sujet dans la séquence comme effets fixes. Pour toutes les comparaisons prévues, les ratios des moyennes géométriques ajustées ont été calculés avec leurs intervalles de confiance bilatéraux (IC) à 90%.  La même approche a été appliquée aux périodes de traitement R1 et R1R à la cohorte de sujets avec un bloc au charbon.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires :</u>  <math>ASC_{0-\infty}</math>, <math>ASC_{0-30min}</math> et <math>t_{1/2}</math> ont été calculés avec la même méthode que celle des critères de jugement principaux.  Les <math>t_{max}</math> (avec et sans bloc au charbon) pour le B17MP, le formotérol ainsi que le BG ont été analysés en utilisant le test de rang de Wilcoxon sur des données non transformées et l'estimation non paramétrique de Hodges-Lehmann.</p>

## Résultats :

### ► Effectifs

Un total de 25 sujets a été randomisé dans l'une des 5 séquences de traitement de la cohorte 1 (traitements sans bloc au charbon) (R1-T1-R1R-T2-R2, R1R-T2-R2-R1-T1, R2-R1-T1-R1R-T2, T1-R1R-T2-R2-R1, T2-R2-R1-T1-R1R), soit 5 sujets par séquence de traitement (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**1). Tous les sujets randomisés et traités ont terminé l'étude. Aucun sujet n'a interrompu l'étude.

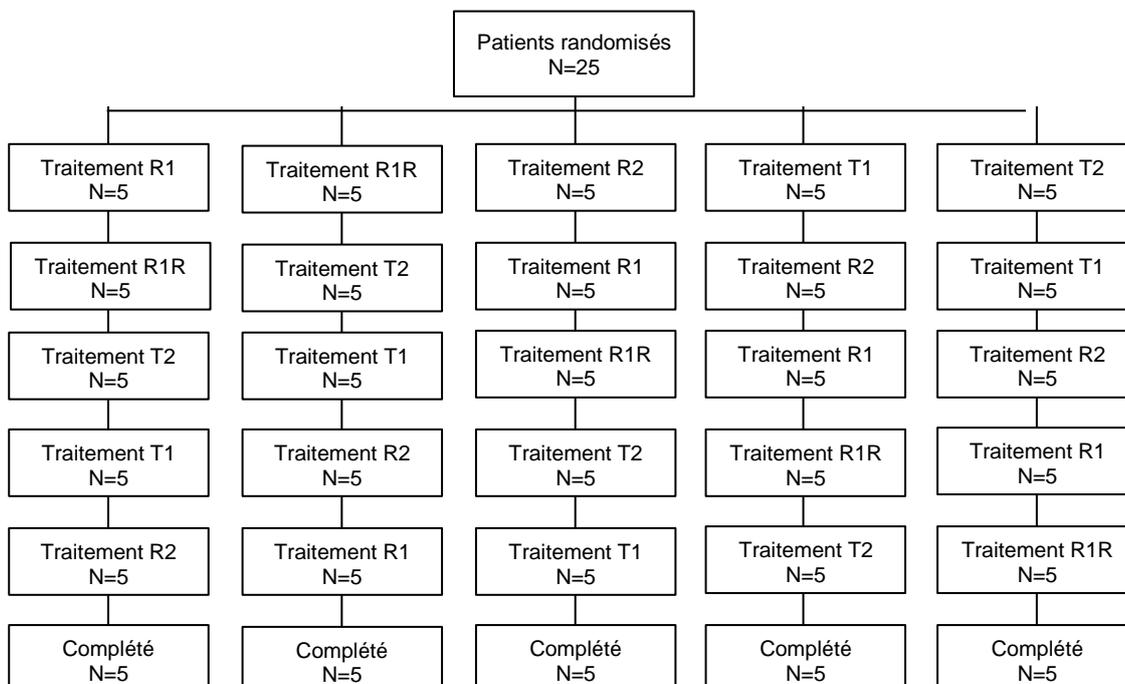


Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Figure 2 p63

R1: DPB/FF/BG solution pour inhalation; R1R: DPB/FF/BG Solution pour inhalation (replicate); R2: DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation ; T1: DPB/FF/BG Poudre formulation 1; T2: DPB/FF/BG Poudre formulation 2

**Figure 1 : Etude CCD-05993BA1-01 – Répartition des sujets dans la cohorte 1 (sans bloc au charbon)**

De même, 25 sujets ont été randomisés dans l'une des 5 séquences de traitement de la cohorte 2 (traitements avec bloc au charbon) (R1-R1R-T2-T1-R2, R1R-T2-T1-R2-R1, R2-R1-R1R-T2-T1, T1-R2-R1-R1R-T2, T2-T1-R2-R1-R1R), soit 5 sujets par séquence de traitement (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**2). Tous les sujets randomisés et traités ont terminé l'étude. Aucun sujet n'a interrompu l'étude.



Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Figure 3 p64

R1: DPB/FF/BG solution pour inhalation; R1R: DPB/FF/BG solution pour inhalation (replicate); R2: DPB/FF/BG solution avec chambre d'inhalation ; T1: DPB/FF/BG Poudre formulation 1; T2: DPB/FF/BG Poudre formulation 2

## Figure 2 : Etude CCD-05993BA1-01 – Répartition des sujets dans la cohorte 2 (avec bloc au charbon)

### ► Principales caractéristiques des sujets à l'inclusion

Cette étude de phase I a été réalisée chez des sujets en bonne santé.

Dans la cohorte 1, la majorité des sujets était des hommes (60%), avec un âge moyen de 40,5 ans (min-max : 22-55 ans), la moyenne de l'indice de masse corporelle (IMC) était de 25,72 kg/m<sup>2</sup> (min-max : 20,2-30,1 kg/m<sup>2</sup>).

Concernant la cohorte 2, la majorité des sujets était des hommes (60%), avec un âge moyen de 42,2 ans (min-max : 23-55 ans), la moyenne de l'IMC était de 24,6 kg/m<sup>2</sup> (min-max : 18,6-29,5 kg/m<sup>2</sup>).

A l'inclusion, les paramètres de la fonction respiratoire dans les deux cohortes étaient en moyenne pour le VEMS de 3,89 L, un VEMS en % de la valeur prédite > 80%, ainsi qu'un rapport VEMS/CVF > 70%.

### ► Critères de jugement principaux

L'exposition systémique totale relative a été évaluée sans utiliser de blocage par le charbon actif afin de rendre compte de l'absorption de la substance active à la fois au niveau pulmonaire et au niveau du tractus gastro-intestinal, tandis que la disponibilité pulmonaire relative a été évaluée en utilisant le blocage par le charbon actif, afin d'exclure l'absorption gastro-intestinale de la substance active.

#### **Bromure de glycopyrronium**

Le profil pharmacocinétique du bromure de glycopyrronium s'est caractérisé par un pic de concentration plasmatique atteint 10 minutes après administration, aussi bien avec la poudre pour inhalation qu'avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé.

L'exposition systémique totale résultante a été similaire avec la poudre pour inhalation par comparaison avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé lorsqu'elle a été évaluée sur l'ASC<sub>0-t</sub>, mais 2,2 fois supérieure lorsqu'elle a été évaluée par la concentration maximale.

La disponibilité pulmonaire a été plus élevée avec la poudre pour inhalation, avec une augmentation d'un facteur 2,9 de la C<sub>max</sub> et une augmentation d'un facteur 1,2 de l'ASC<sub>0-t</sub> par rapport à la forme solution (cf. annexe Tableau 10)

#### **Fumarate de formotérol**

Le formotérol a été absorbé avec un pic de concentration plasmatique atteint 10 minutes après administration, aussi bien avec la poudre pour inhalation qu'avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé.

L'administration de la poudre pour inhalation a conduit à une augmentation de l'exposition systémique totale (d'un facteur 1,6 pour la C<sub>max</sub> et 1,2 pour l'ASC<sub>0-t</sub>) et de la disponibilité pulmonaire (d'un facteur 1,8 pour la C<sub>max</sub> et 1,9 pour l'ASC<sub>0-t</sub>) en comparaison avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé. (cf. annexe Tableau 11)

#### **Dipropionate de béclométasone**

Le dipropionate de béclométasone a été absorbé avec un pic de concentration plasmatique atteint 10 minutes après administration, aussi bien avec la poudre pour inhalation qu'avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé.

L'administration de la poudre pour inhalation a conduit à une augmentation de l'exposition systémique totale (d'un facteur 1,2 pour la C<sub>max</sub> et 2,4 pour l'ASC<sub>0-t</sub>) et de la disponibilité pulmonaire (d'un facteur 1,3 pour la C<sub>max</sub> et 2,5 pour l'ASC<sub>0-t</sub>) en comparaison avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé. (cf. annexe Tableau 12)

#### **17 monopropionate de béclométasone (métabolite actif du dipropionate de béclométasone)**

Le 17 monopropionate de béclométasone a été formé avec un pic de concentration plasmatique atteint environ 15-30 minutes après administration du médicament.

L'administration de la poudre pour inhalation a conduit à une réduction de l'exposition systémique totale en comparaison avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé (17 % pour la C<sub>max</sub> et 16 % pour l'ASC<sub>0-t</sub>) tandis que la disponibilité pulmonaire a été similaire pour l'ASC<sub>0-t</sub> mais légèrement plus faible pour la C<sub>max</sub> (13 %). (cf. annexe Tableau 13)

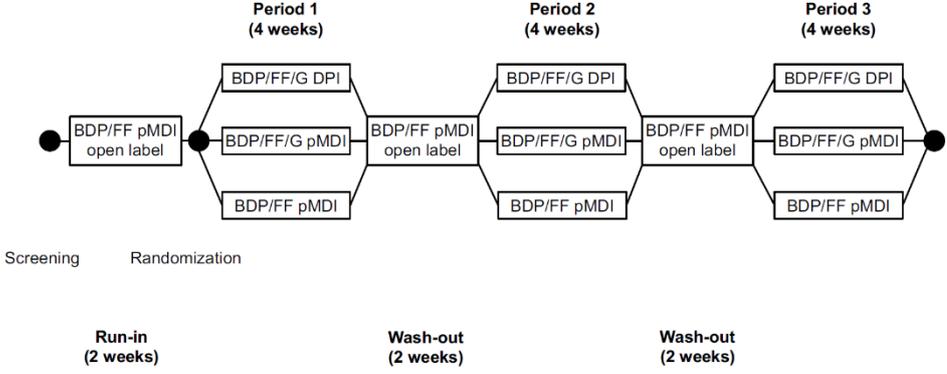
Selon l'EPAR, il n'est pas attendu d'augmentation du risque avec la forme poudre par rapport à la forme solution car la béclométasone est un promédicament avec une faible activité glucocorticoïde. La béclométasone est rapidement métabolisée en 17 monopropionate de béclométasone et il y a une sous-exposition à ce métabolite avec la forme poudre par rapport à la forme solution.

Compte tenu des différences observées entre les deux formulations, le laboratoire a réalisé l'étude Tri-D afin de démontrer la non-infériorité de TRIMBOW poudre versus TRIMBOW solution. Selon l'EPAR<sup>6</sup>, les résultats de l'étude Tri-D indiquent que les différences de C<sub>max</sub> pour le glycopyrronium et le formotérol et la plus faible exposition de 17 monopropionate de béclométasone sont globalement non cliniquement pertinentes.

### 6.1.2 Etude Tri-D

<b>Référence</b>	<b>Etude Tri-D</b> Comparison of Dry-Powder Inhaler and Pressurized Metered-Dose Inhaler Formulations of Extrafine Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium in Patients with COPD: The TRI-D Randomized Controlled Trial. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021.16:79–89
<b>Clinicaltrials.gov</b>	NCT03590379
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer pour l'association fixe DPB/FF/G 100/6/12,5 µg par dose en inhalation, la non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme solution en flacon pressurisé, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- variation par rapport à l'inclusion de l'aire sous la courbe (ASC)<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour.</li> <li>- variation du VEMS résiduel (24 heures après prise du traitement) au 28<sup>ème</sup> jour.</li> </ul>
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase 2, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec double placebo et contrôlée contre comparateurs actifs suivant un plan expérimental en essai croisé à 3 permutations.
<b>Date et durée de l'étude</b>	- Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : 15/06/2018 - Dernier patient dernière visite : 06/03/2019 Etude conduite dans 48 centres dans 6 pays.
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	- Age ≥40 ans et ≤85 ans - Diagnostic de BPCO (selon les critères GOLD révisés en 2017) au moins 12 mois avant la visite de screening - VEMS post-bronchodilatateur ≥30% et < 80% de la valeur théorique et rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 0,7, 10-15 minutes suivant l'administration de 4 bouffées (4 x 100 µg) de salbutamol - 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-années - traités au moins 30 jours avant le screening par une combinaison fixe ou libre d'un CSI/LABA/LAMA ou CSI/LABA ou LABA/LAMA ou traités uniquement par un LAMA
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	- Femme enceinte ou allaitante ou toute femme en âge de procréer et ne souhaitant pas avoir de contraception - Patients avec un diagnostic clinique et actuel d'asthme - 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 - Diagnostic ou antécédent de cancer du poumon - Utilisation d'antibiotique pour une infection respiratoire basse (par ex. pneumonie) dans les 6 semaines précédant le screening ou durant la période de run-in - Antécédent documenté d'exacerbation modérée ou sévère (nécessitant soit la prescription de corticostéroïdes systémiques et/ou d'antibiotiques, soit

<sup>6</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-x-0012-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-x-0012-epar-assessment-report-extension_en.pdf)

	<p>l'hospitalisation du patient.) au cours des 6 semaines précédant le screening ou durant la période de run-in</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients ayant complété ou participant à un programme de réhabilitation pulmonaire au cours des 6 semaines précédant le screening</li> <li>- Patients ayant besoin d'une oxygénothérapie à long terme (au moins 12 heures par jour) pour une hypoxémie chronique</li> <li>- Patients avec une affection cardiaque cliniquement pertinente, une fibrillation auriculaire, un électrocardiogramme anormal pouvant indiquer un problème médical</li> </ul>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	 <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude. Il commence par une phase de « Run-in » de 2 semaines où tous les patients reçoivent un traitement en ouvert (BDP/FF pMDI). Ensuite, les patients sont randomisés (V2, S0) et divisés en deux groupes. Les deux groupes reçoivent le même traitement en ouvert (BDP/FF pMDI) pendant une période de « Wash-out » de 2 semaines. Ensuite, ils entrent dans une période de traitement de 4 semaines (Period 1, Period 2, ou Period 3). Pendant ces périodes, les patients reçoivent soit l'association BDP/FF/G DPI (forme poudre) ou BDP/FF/G pMDI (forme solution), soit l'association BDP/FF pMDI (forme solution). Une autre période de « Wash-out » de 2 semaines suit, pendant laquelle tous les patients reçoivent à nouveau le traitement en ouvert (BDP/FF pMDI). L'étude se termine par une dernière phase de « Run-in » de 2 semaines en ouvert (BDP/FF pMDI).</p> <p>Les patients avaient une visite de screening (V1, S-2) pour évaluer leur éligibilité. A la suite de cette visite, les patients éligibles recevaient un traitement en ouvert par une association DPB/FF 100/6µg en solution pour inhalation en flacon pressurisé pendant deux semaines (deux inhalations deux fois par jour, représentant une dose quotidienne de 400 µg de DPB et de 24 µg de FF) (période de « run-in »). A la suite à la période de « run-in », les patients étaient randomisés (V2, S0, correspondant à la « baseline ») pour recevoir durant 3 périodes de traitement (4 semaines chacune) soit l'association DPB/FF/BG 100/6/12,5 µg en solution pour inhalation en flacon pressurisé, ou en poudre pour inhalation soit l'association DPB/FF 100/6µg en solution pour inhalation en flacon pressurisé. Durant la période de wash-out de 2 semaines qui sépare les périodes de traitement, les patients recevaient en ouvert l'association DPB/FF 100/6µg en solution pour inhalation en flacon pressurisé. Chaque traitement était administré à la posologie de 2 inhalations deux fois par jour. A noter qu'au cours des périodes de « run-in » et de traitement, le salbutamol pouvait être administré en traitement de secours mais les patients ne pouvaient pas l'administrer dans les 6 heures précédant la prochaine visite (sauf en cas de nécessité absolue).</p>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Les patients étaient randomisés pour recevoir durant 4 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la triple association DPB 100 µg/FF 6 µg /BG 12,5 µg en poudre pour inhalation (forme poudre), à la posologie de deux inhalations deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 400/24/50 µg ;</li> <li>- ou la triple association DPB 100 µg/FF 6 µg /BG 12,5 µg en aérosol doseur pressurisé (forme solution pour inhalation), à la posologie de deux inhalations deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 400/24/50 µg (comparateur dans l'analyse principale).</li> <li>- ou la double association DPB 100 µg /FF 6 µg en aérosol doseur pressurisé (forme solution pour inhalation), à la posologie de deux inhalations deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 400/24 µg (comparateur dans l'analyse de sensibilité).</li> </ul> <p>Traitements concomitants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- β-2 agonistes de court délai d'action (salbutamol ou terbutaline) par voie inhalée étaient autorisés en traitement de secours.</li> <li>- antihistaminiques de longue durée d'action étaient autorisés si le patient les avait déjà reçus à une dose stable depuis au moins deux mois précédant la visite de screening (la dose devait rester constante pour toute la durée de l'étude) :</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- en cas d'exacerbation de BPCO, les traitements de courte durée (<math>\leq</math> 10 jours chacun) autorisés étaient : <ul style="list-style-type: none"> <li>o corticostéroïdes par voie systémique (IM, IV, oral) ;</li> <li>o et/ou utilisations brèves de nébuliseur contenant des <math>\beta</math>-2 agonistes, ou corticostéroïdes</li> <li>o et/ou des antibiotiques.</li> <li>o oxygénothérapie</li> <li>o ventilation mécanique</li> </ul> </li> <li>- 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 ».</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Les co-critères de jugement principaux hiérarchisés de l'étude ont comparé DPB/FF/BG en poudre pour inhalation versus DPB/FF/BG en solution pour inhalation, dans l'ordre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps évaluée par l'investigateur et définie par l'aire sous la courbe des scores moyens de VEMS de 0 à 12 heures (0 minute, 10 minutes, 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 4 heures, 6 heures, 8 heures, 10 heures, 12 heures) au 28<sup>e</sup> jour (DPB/FF/BG en poudre pour inhalation versus DPB/FF/BG en solution pour inhalation),</li> <li>- variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps évaluée par l'investigateur et définie par l'aire sous la courbe des scores moyens de VEMS de 0 à 12 heures (0 minute, 10 minutes, 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 4 heures, 6 heures, 8 heures, 10 heures, 12 heures) au 28<sup>e</sup> jour (DPB/FF/BG en solution pour inhalation versus DPB/FF/BG en solution pour inhalation, pour analyse de sensibilité),</li> <li>- variation par rapport à l'inclusion du VEMS résiduel au 28<sup>e</sup> jour évalué par l'investigateur et définie par la différence du VEMS 24h après la prise du traitement entre l'inclusion et le 28<sup>e</sup> jour (DPB/FF/BG en poudre pour inhalation versus DPB/FF/BG en solution pour inhalation).</li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p>Aucune gestion de l'inflation du risque alpha consécutive à la multiplicité des analyses n'a été réalisée pour les critères de jugement secondaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation par rapport à l'inclusion du VEMS matinal pré dose au 28<sup>e</sup> jour.</li> <li>- Variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-4h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 28<sup>e</sup> jour.</li> <li>- Variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 1<sup>er</sup> jour.</li> <li>- Variation par rapport à l'inclusion du VEMS post dose jusqu'à la 12<sup>e</sup> heure mesurée au 1<sup>er</sup> et 28<sup>e</sup> jour</li> <li>- Variation par rapport à l'inclusion du nombre de patients répondeurs en termes de VEMS matinal pré-dose évalué par l'investigateur et définie par une amélioration du VEMS pré-dose <math>\geq</math> 100ml au 28<sup>e</sup> jour.</li> <li>- Variation par rapport à l'inclusion de la qualité de vie évaluée par l'investigateur et définie par le score SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) au 28<sup>e</sup> jour. Le questionnaire SGRQ évalue la qualité de vie et comprend trois composantes (symptômes, activités et impacts), avec un score total (min 0, max 100) dont la baisse reflète l'amélioration de la qualité de vie des patients.</li> <li>- Variation par rapport à l'inclusion du pourcentage de jours sans utilisation de traitement de secours au 28<sup>e</sup> jour (inhalation/jour)</li> <li>- Evaluer la tolérance : nombre et pourcentages de patients ayant eu au moins un TEAE (événement indésirable apparu au cours du traitement) ou un TEAE grave.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>La taille de l'échantillon a été calculée afin de pouvoir démontrer :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la non-infériorité de la triple association DPB/FF/BG en poudre pour inhalation par rapport à la triple association DPB/FF/BG en solution pour inhalation en termes de variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 28<sup>e</sup> jour.</li> <li>- la supériorité de la triple association DPB/FF/BG en solution pour inhalation par rapport à la double association DPB/FF en solution pour inhalation en termes</li> </ul>

	<p>de variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la non-infériorité de la triple association DPB/FF/BG en poudre pour inhalation par rapport à la triple association DPB/FF/BG en solution pour inhalation en termes de variation par rapport à l'inclusion du VEMS résiduel (24h après la prise du traitement) au 28<sup>ème</sup> jour.</li> </ul> <p>Un total de 354 patients devait être randomisé afin d'avoir 301 patients évaluable à la fin de l'étude (avec un taux de patients non-évaluable de 15%) pour démontrer :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une puissance d'environ 92,5% pour démontrer la non-infériorité de la triple association DPB/FF/BG en poudre pour inhalation par rapport à la triple association DPB/FF/BG en solution pour inhalation en termes de variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour, en considérant une absence de différence entre les deux groupes et un écart-type (ET) de 180 mL, avec un risque <math>\alpha</math> unilatéral de 0,025 et un seuil de non-infériorité de -50 mL.</li> <li>- une puissance approximative de 100% pour démonter une différence moyenne de 100 mL en termes de variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour en faveur de la triple association DPB/FF/BG en solution pour inhalation par rapport à la double association DPB/FF en solution pour inhalation, avec un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 0,05 et un ET de 180 mL.</li> <li>- une puissance approximative de 92,5% pour démontrer la non-infériorité de la triple association DPB/FF/BG en poudre pour inhalation par rapport à la triple association DPB/FF/BG en solution pour inhalation en termes de variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose au 28<sup>ème</sup> jour, en considérant une absence de différence entre les deux groupes et un écart-type (ET) de 180 mL, avec un risque <math>\alpha</math> unilatéral de 0,025 et une marge de non-infériorité de -50 mL.</li> </ul> <p>Une puissance globale de 85% est alors assurée.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyse des critères de jugement principaux :</u>  Les co-critères de jugement principaux ont été évalués selon une séquence hiérarchique prédéfinie au protocole.</p> <p>L'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour a été calculé par la règle trapézoïdale linéaire. La variation a été analysée par la méthode de covariance (ANCOVA) avec le traitement, période et sujet comme effets fixes, et la valeur du VEMS de base comme covariable.</p> <p>La moyenne ajustée de chaque traitement et la différence moyenne ajustée entre les traitements avec les intervalles de confiance à 95% ainsi que la valeur du p correspondant ont été estimés par ce modèle.</p> <p>La non-infériorité de la triple association fixe DPB/FF/BG en poudre pour inhalation par rapport à la solution pour inhalation est confirmée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence moyenne ajustée entre les deux bras est supérieure à -50mL, sur la base de l'hypothèse qu'une amélioration du VEMS d'environ 100 mL est susceptible d'être cliniquement pertinente, une marge de non-infériorité de 50% de cette valeur, c'est-à-dire de 50mL a été considérée comme appropriée.</p> <p>À condition que la non-infériorité ait été démontrée, la sensibilité du test est évaluée en comparant la triple association fixe DPB/FF/BG en solution pour inhalation par rapport à la double association fixe DPB/FF en solution pour inhalation. La sensibilité du test est démontrée que lorsqu'il y a une différence entre les deux bras (<math>p &lt; 0,05</math>) en faveur de la triple association.</p> <p>L'analyse du VEMS résiduel (moyenne des deux mesures à 23h30 et 24 heures après traitement) au 28<sup>ème</sup> jour a été soumise au même modèle (ANCOVA) avec traitement, période et sujet comme effets fixes et valeur du VEMS de base comme covariable.</p> <p>La non-infériorité de la triple association fixe DPB/FF/BG en poudre pour inhalation par rapport à la solution pour inhalation est confirmée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence moyenne ajustée entre les deux bras est supérieure à -50mL.</p>

#### Analyse des critères secondaires :

Le même modèle utilisé pour les co-critères principaux a également permis d'estimer les résultats sur les critères secondaires suivants : VEMS matinal pré dose au 28<sup>ème</sup> jour, ASC<sub>0-4h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour, ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 1<sup>er</sup> jour, VEMS post dose jusqu'à la 12<sup>ème</sup> heure mesurée au 1<sup>er</sup> et 28<sup>ème</sup> jour, SGRQ score total et les trois domaines.

Le résultat sur les patients répondeurs en termes de VEMS au 28<sup>ème</sup> jour (amélioration du VEMS matinal pré dose  $\geq 100$  mL) a été estimé à partir d'un modèle de régression logistique prenant en compte le traitement et la période comme effets fixes, le patient comme strate et le VEMS à l'inclusion comme covariable.

L'odds ratio pour l'effet du traitement avec les multiples comparaisons avec leurs IC à 95% et les valeurs p correspondantes ont été estimés par le modèle.

Concernant l'utilisation de traitement de secours un modèle d'analyse de variance (ANOVA) avec traitement, période et patients comme effets fixes a été utilisé.

#### 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 majeure au protocole (mauvaise inclusion, mauvaise observance, utilisation de médicaments non autorisés).

Les comparaisons en non-infériorité entre le DPB/FF/BG en solution pour inhalation en flacon pressurisé et la poudre pour inhalation pour les co-critères de jugement principaux ont été menées à la fois dans les populations PP et ITT.

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Un total de 449 patients a été sélectionné, puis 366 ont été randomisés (Figure 1) à une des six séquences suivantes (A : DPB/FF/BG poudre pour inhalation, B : DPB/FF/BG solution pour inhalation, C : DPB/FF en solution pour inhalation) :

- Séquence ABC: N=63;
- Séquence CAB: N=60;
- Séquence BCA: N=60;
- Séquence ACB: N=62;
- Séquence BAC: N=60;
- Séquence CBA: N=61.

Parmi les 366 patients randomisés, tous ont reçu au moins une dose du traitement. Les arrêts de traitement ont été comparables entre les six séquences de traitement, la raison la plus fréquente des arrêts de traitement était le retrait du consentement, les autres raisons étaient : événement indésirable, perdu de vue, et autre raison.

Dans le groupe avec la séquence CAB, un patient est décédé.

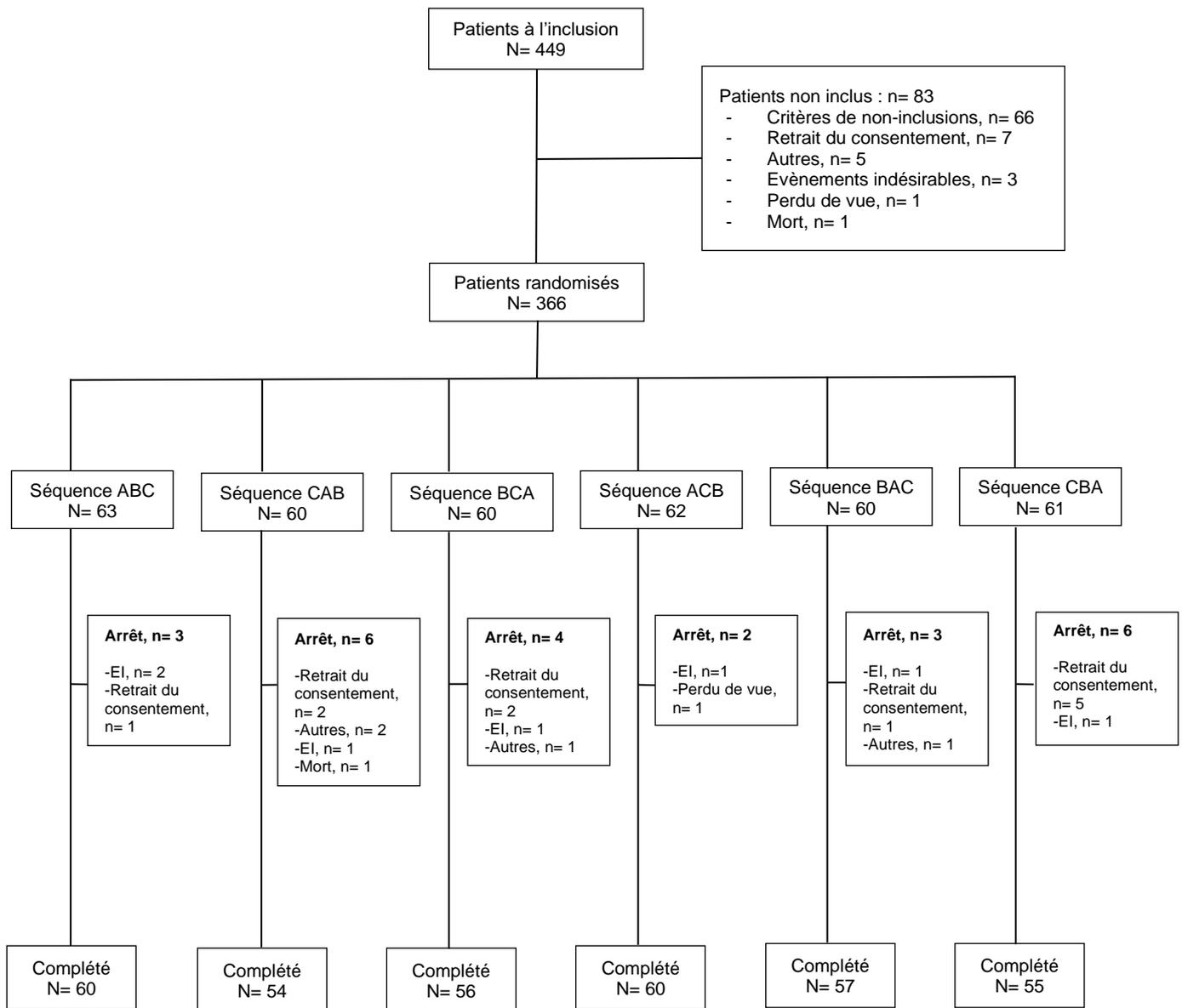


Figure 3 : Etude Tri-D – Répartition des patients

### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques (Tableau 1) et celles liées à la maladie et aux paramètres respiratoires (Tableau 2) sont présentées ci-dessous.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion dans l'étude Tri-D (population de tolérance)

	Total (N = 366)
<b>Age, ans</b>	
Moyenne (ET)	64,9 (6,9)
Médiane (min ; max)	65,0 (42 ; 81)
<b>Sexe, n (%)</b>	
Homme	215 (58,7)
Femme	151 (41,3)
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	
Moyenne (ET)	27,60 (5,68)
Médiane (min ; max)	26,99 (14,2 ; 54,0)

Source : CSR de l'étude Tri-D – d'après Tableau 8 p54

**Tableau 2 : Caractéristiques liées à la maladie et paramètres respiratoires des patients à l'inclusion dans l'étude Tri-D (population de tolérance)**

	<b>Total (N = 366)</b>
<b>Délai depuis le 1er diagnostic de BPCO, années</b>	
Moyenne (ET)	9,5 (6,5)
Médiane (min ; max)	8,5 (1 ; 48)
<b>Phénotype principal de la BPCO, n (%)</b>	
Bronchite chronique uniquement	196 (53,6)
Emphysème uniquement	96 (26,2)
Bronchite chronique et emphysème	74 (20,2)
<b>Nombre d'exacerbations durant l'année précédente, n (%)</b>	
Moyenne (ET)	0,4 (0,6)
Médiane (min ; max)	0,0 (0 ; 2)
<b>Nombre d'exacerbations durant l'année précédente par groupe, n (%)</b>	
0	240 (65,6)
1	113 (30,9)
2	13 (3,6)
>2	0 (0,0)
<b>Traitement pour la BPCO reçu au moment de l'inclusion, n (%)</b>	
CSI/LABA/LAMA	127 (34,7)
CSI/LABA	118 (32,2)
LABA/LAMA	105 (28,7)
LAMA	16 (4,4)
<b>Statut actuel du tabagisme, année</b>	
Ancien fumeur	181 (49,5)
Fumeur actuel	185 (50,5)
<b>Durée du tabagisme, année</b>	
Moyenne (ET)	38,8 (10,6)
Médiane (min ; max)	40,3 (10 ; 64)
<b>Paramètres de fonction respiratoire avant l'administration de salbutamol</b>	
<b>VEMS, L</b>	
Moyenne (ET)	1,310 (0,467)
Médiane (min ; max)	1,230 (0,53 ; 2,83)
<b>CVF, L</b>	
Moyenne (ET)	2,850 (0,882)
Médiane (min ; max)	2,748 (1,10 ; 5,98)
<b>VEMS/CVF</b>	
Moyenne (ET)	0,465 (0,105)
Médiane (min ; max)	0,464 (0,24 ; 0,78)
<b>Paramètres de fonction respiratoire après l'administration de salbutamol</b>	
<b>VEMS, L</b>	
Moyenne (ET)	1,440 (0,478)
Médiane (min ; max)	1,347 (0,63 ; 3,01)
<b>CVF, L</b>	
Moyenne (ET)	3,041 (0,892)
Médiane (min ; max)	2,965 (1,23 ; 6,08)
<b>VEMS/CVF</b>	
Moyenne (ET)	0,480 (0,102)
Médiane (min ; max)	0,486 (0,26 ; 0,69)
<b>VEMS en % de la valeur théorique</b>	
Moyenne (ET)	51,41 (12,16)
Médiane (min ; max)	50,00 (30,0 ; 79,0)

Source : CSR de l'étude Tri-D – d'après Tableau 11 p57

## ► Critères de jugement principaux hiérarchisés

### 1- Variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS (L) normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour

#### ➤ Triple association DPB/FF/BG poudre versus DPB/FF/BG solution pour inhalation

Au 28<sup>ème</sup> jour de traitement, la variation de la moyenne ajustée de l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé a été de 0,151 [0,140; 0,162] dans le groupe DPB/FF/BG poudre, et de 0,173 [0,162; 0,184] dans le groupe DPB/FF/BG solution pour inhalation, soit une différence moyenne ajustée de -0,022 L [-0,037; -0,007], p=0,004 dans la population PP (Tableau 3).

La limite inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de cette différence moyenne ajustée étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (-50ml), la non-infériorité de l'association DPB/FF/BG poudre est démontrée par rapport à l'association DPB/FF/BG solution pour inhalation.

**Tableau 3 : Variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS (L) normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour (population PP)**

			DPB/FF/BG Poudre (N=345)	DPB/FF/BG Solution (N=346)	DPB/FF Solution (N=354)
Inclusion		N	345	346	354
		Moyenne (ET)	1,309 (0,493)	1,304 (0,476)	1,310 (0,500)
28 <sup>ème</sup> Jour	Valeur au 28 <sup>ème</sup> jour	N	342	342	351
		Moyenne (ET)	1,456 (0,499)	1,473 (0,514)	1,376 (0,513)
	Variation par rapport à l'inclusion	N	342	342	351
		Moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	0,151 [0,140; 0,162]	0,173 [0,162; 0,184]	0,067 [0,056; 0,077]
	DPB/FF/BG poudre vs DPB/FF/BG solution	Différence de moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	-0,022 [-0,037; -0,007]		
		P	0,004		
	DPB/FF/BG solution vs DPB/FF solution	Différence de moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	0,106 [0,091; 0,121]		
		P	< 0,001		
	DPB/FF/BG poudre vs DPB/FF solution	Différence de moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	0,084 [0,069; 0,099]		
		p	< 0,001		

Source : CSR de l'étude Tri-D – d'après Tableau 18 p70

#### ➤ Analyse de sensibilité : triple association DPB/FF/BG solution pour inhalation versus double association DPB/FF solution pour inhalation

La triple association fixe DPB/FF/BG solution pour inhalation a amélioré de façon statistiquement significative l'aire sous la courbe ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour par rapport à la double association fixe DPB/FF solution pour inhalation.

La différence moyenne ajustée dans la population ITT était de 0,105 L [0,090; 0,120], p< 0,001 et de 0,106 L [0,091; 0,121], p< 0,001 dans la population PP (Tableau 4).

La supériorité de l'association triple DPB/FF/BG solution a été démontrée par rapport à l'association double DPB/FF solution pour inhalation sur le VEMS normalisé à J28.

**Tableau 4 : Variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS (L) normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour (population ITT)**

			DPB/FF/BG Poudre (N=354)	DPB/FF/BG Solution (N=357)	DPB/FF Solution (N=357)
Inclusion		N	354	357	357
		Moyenne (ET)	1,315 (0,501)	1,312 (0,480)	1,310 (0,500)
28 <sup>ème</sup> Jour	Valeur au 28 <sup>ème</sup> jour	N	351	351	353
		Moyenne (ET)	1,462 (0,506)	1,480 (0,517)	1,376 (0,515)
	Variation par rapport à l'inclusion	N	351	351	353
		Moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	0,146 [0,136; 0,157]	0,167 [0,156; 0,177]	0,062 [0,051; 0,072]
	DPB/FF/BG poudre vs DPB/FF/BG solution	Différence de moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	-0,020 [-0,035; -0,006]		
		P	0,007		
	DPB/FF/BG solution vs DPB/FF solution	Différence de moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	0,105 [0,090; 0,120]		
		P	< 0,001		

Source : CSR de l'étude Tri-D – d'après Tableau 16 p67

**2- Variation par rapport à l'inclusion du VEMS (L) résiduel (24 heures après prise du traitement) au 28<sup>ème</sup> jour : triple association DPB/FF/BG poudre versus DPB/FF/BG solution**

Au 28<sup>ème</sup> jour de traitement, la variation du VEMS résiduel (24h après la prise de traitement) a été de -0,003 [-0,015; 0,010] dans le groupe DPB/FF/BG poudre, et de -0,006 [-0,018; 0,007] dans le groupe DPB/FF/BG solution, soit une différence moyenne ajustée de 0,003 L [-0,015; 0,020], NS dans la population PP (Tableau 5).

La limite inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de cette différence moyenne ajustée étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (-50ml), il peut être conclu à la non-infériorité de l'association DPB/FF/BG poudre par rapport à l'association DPB/FF/BG solution pour inhalation.

Ce résultat a été confirmé dans la population ITT avec une différence moyenne ajustée de 0,003 L [-0,015; 0,020], NS.

**Tableau 5 : Variation par rapport à l'inclusion du VEMS (L) résiduel (24 heures après prise du traitement) au 28<sup>ème</sup> jour (population PP)**

			DPB/FF/BG Poudre (N=345)	DPB/FF/BG Solution (N=346)	DPB/FF Solution (N=354)
Inclusion		N	345	346	354
		Moyenne (ET)	1,309 (0,493)	1,304 (0,476)	1,310 (0,500)
28 <sup>ème</sup> Jour	Valeur au 28 <sup>ème</sup> jour	N	341	341	348
		Moyenne (ET)	1,302 (0,473)	1,294 (0,490)	1,250 (0,495)
	Variation par rapport à l'inclusion	N	341	341	348
		Moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	-0,003 [-0,015; 0,010]	-0,006 [-0,018; 0,007]	-0,060 [-0,072; - 0,047]
	DPB/FF/BG poudre	Différence de moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	0,003 [-0,015; 0,020]		

	vs DPB/FF/BG solution	P	0,753
	DPB/FF/BG solution vs DPB/FF solution	Différence de moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	0,054 [0,037; 0,072]
		P	< 0,001
	DPB/FF/BG poudre vs DPB/FF solution	Différence de moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	0,057 [0,040; 0,074]
		p	< 0,001
Source : CSR de l'étude Tri-D – d'après Tableau 20 p73			

#### ► Critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

En l'absence de gestion du risque alpha lié à la multiplicité des tests, les résultats sont présentés uniquement à titre informatif car de nature exploratoire.

#### **Variation par rapport à l'inclusion du VEMS matinal pré-dose au 28<sup>ème</sup> jour**

Au 28<sup>ème</sup> jour de traitement, la variation moyenne ajustée de ce critère dans le groupe DPB/FF/BG poudre était de 0,047 L [0,034; 0,060] et de 0,056 L [0,043; 0,069] dans le groupe DPB/FF/BG solution pour inhalation, soit une différence de -0,009 L [-0,027; 0,010].

#### **Variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-4h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour**

Au 28<sup>ème</sup> jour de traitement, la variation moyenne ajustée de ce critère dans le groupe DPB/FF/BG poudre était de 0,215 [0,204; 0,227] et de 0,241 [0,230 ; 0,253] dans le groupe DPB/FF/BG solution pour inhalation, soit une différence de -0,026 [-0,043; -0,010].

#### **Variation par rapport à l'inclusion de l'ASC<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps au 1<sup>er</sup> jour**

Au 1<sup>er</sup> jour de traitement, la variation moyenne ajustée de ce critère dans le groupe DPB/FF/BG poudre était de 0,162 [0,153; 0,170] et de 0,160 [0,151; 0,169] dans le groupe DPB/FF/BG solution pour inhalation soit une différence de 0,002 [-0,011; 0,014].

#### **Variation par rapport à l'inclusion du VEMS post dose jusqu'à la 12<sup>ème</sup> heure mesurée au 1<sup>er</sup> et 28<sup>ème</sup> jour**

Au 1<sup>er</sup> jour de traitement, la variation moyenne ajustée de ce critère dans le groupe DPB/FF/BG poudre était de 0,294 L [0,285 ; 0,303] et de 0,296 L [0,287 ; 0,305] dans le groupe DPB/FF/BG solution pour inhalation, soit une différence de 0,002 L [-0,015 ; 0,011].

Au 28<sup>ème</sup> jour de traitement, la variation moyenne ajustée de ce critère dans le groupe DPB/FF/BG poudre était de 0,295 L [0,284 ; 0,307] et de 0,319 L [0,307 ; 0,331] dans le groupe DPB/FF/BG solution pour inhalation, soit une différence de 0,023 L [-0,040 ; -0,007].

#### **Proportion de patients répondeurs sur le VEMS au 28<sup>ème</sup> jour**

La réponse en termes de VEMS matinal pré-dose était définie par une variation  $\geq$  100 mL par rapport à l'état initial. La proportion de patients considérés comme étant répondeurs pour le VEMS matinal pré-dose était de 128/354 (36,2%) dans le groupe DPB/FF/BG poudre et de 125 (35%) dans le groupe DPB/FF/BG solution pour inhalation, OR=1,029 [0,690; 1,533].

#### **Variation par rapport à l'inclusion de la qualité de vie évaluée par l'investigateur et définie par le score SGRQ au 28<sup>ème</sup> jour.**

Au 28<sup>ème</sup> jour de traitement, la variation moyenne ajustée de ce critère dans le groupe DPB/FF/BG poudre était de -0,82 [-1,56 ; -0,08] et de -1,26 [-1,99 ; -0,53] dans le groupe DPB/FF/BG solution pour inhalation, soit une différence de 0,43 [-0,60 ; 1,47].

## **Variation moyenne par rapport à l'inclusion de l'utilisation du traitement de secours au 28<sup>ème</sup> jour**

Au 28<sup>ème</sup> jour de traitement, la variation moyenne ajustée de l'utilisation du traitement de secours en nombre d'inhalation/jour dans le groupe DPB/FF/BG poudre était de 0,753 [0,685; 0,821] et de 0,736 [0,668; 0,803] dans le groupe DPB/FF/BG solution pour inhalation, soit une différence de 0,017 [-0,077; 0,112].

## **06.2 Qualité de vie**

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'études Tri-D dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire SGRQ. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère, d'autant plus que la brève durée de l'étude ne permet aucune modification cliniquement pertinente de ce critère.

## **06.3 Tolérance**

### **6.3.1 Données issues des études cliniques**

#### **6.3.1.1 Etude Tri-D**

Les patients ont reçu durant 3 périodes de traitement (4 semaines chacune) soit l'association DPB/FF/BG 100/6/12,5 µg en solution pour inhalation en flacon pressurisé, ou en poudre pour inhalation soit l'association DPB/FF 100/6µg en solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Les événements indésirables, graves ou non, de l'étude Tri-D sont présentés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Tolérance générale de l'étude Tri-D (population de tolérance)**

<b>N (%)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre (n=354)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution (n=358)</b>	<b>DPB/FF Solution (n=357)</b>	<b>Total (n=366)</b>
EI	55 (15,5)	67 (18,7)	55 (15,4)	134 (36,6)
EIG	4 (1,1)	6 (1,7)	1 (0,3)	10 (2,7)
EI considéré comme lié au traitement	3 (0,8)	3 (0,8)	7 (2,0)	12 (3,3)
EIG considéré comme lié au traitement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
EI sévère	5 (1,4)	6 (1,7)	3 (0,8)	13 (3,6)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	1 (0,3)	5 (1,4)	1 (0,3)	7 (1,9)
EI ayant conduit au décès	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)

BG : bromure de glycopyrronium ; DPB : dipropionate de béclométhasone ; EI : événement indésirable ; EIG : événement indésirable grave ; FF : fumarate de formotérol dihydraté.

La proportion de patients avec au moins un EI était comparable entre le groupe DPB/FF/BG poudre (15,5%), le groupe DPB/FF/BG solution pour inhalation (18,7%) et le groupe DPB/FF solution pour inhalation (15,4%).

Les EI les plus fréquemment rapportés (Tableau 7) dans l'ensemble étaient : exacerbation (8,2%), rhinopharyngite (8,2%), céphalée (3,6%), douleur dorsale (1,9%), rhinite (1,9%).

**Tableau 7 : Evénements indésirables de l'étude Tri-D rapportés chez ≥ 1% des patients (population de tolérance)**

N (%)	DPB/FF/BG Poudre (n=354)	DPB/FF/BG Solution (n=358)	DPB/FF Solution (n=357)	Total (n=366)
<b>Au moins un EI</b>	<b>55 (15,5)</b>	<b>67 (18,7)</b>	<b>55 (15,4)</b>	<b>134 (36,6)</b>
BPCO (exacerbation)	12 (3,4)	13 (3,6)	7 (2,0)	30 (8,2)
Rhinopharyngite	10 (2,8)	9 (2,5)	11 (3,1)	30 (8,2)
Céphalée	4 (1,1)	7 (2,0)	2 (0,6)	13 (3,6)
Dorsalgie	0 (0,0)	4 (1,1)	3 (0,8)	7 (1,9)
Rhinite	3 (0,8)	3 (0,8)	2 (0,6)	7 (1,9)
Arthralgie	2 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)	5 (1,4)
Diarrhée	1 (0,3)	2 (0,6)	2 (0,6)	5 (1,4)
Dyspnée	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,8)	5 (1,4)
Hypertension artérielle	2 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)	5 (1,4)
Spasme musculaire	1 (0,3)	3 (0,8)	1 (0,3)	5 (1,4)
Toux	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	4 (1,1)
Infection respiratoire basse	1 (0,3)	1 (0,3)	3 (0,8)	4 (1,1)
Vertige	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,6)	4 (1,1)
Bouche sèche	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	3 (0,8)
Pneumonie	1 (0,3)	2 (0,6)	0 (0,0)	3 (0,8)
Asthénie	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,5)
Bronchite	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,5)
Gastroentérite	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)
Grippe	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,5)
Myalgie	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)
Douleur oropharyngée	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,5)
Phlébite	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,5)
Infection respiratoire virale	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,5)

BG : bromure de glycopyrronium ; DPB : dipropionate de béclométazone ; EI : événement indésirable ; EIG : événement indésirable grave ; FF : fumarate de formotérol dihydraté.  
 Source : CSR de l'étude Tri-D – d'après Tableau 30 p91

Aucun évènement indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté durant la période de l'étude.

### 6.3.1.2 Etude CCD-05993BA1-01

Les sujets, en bonne santé, ont reçu 5 séquences de traitement, chacun composé d'une seule fois de 4 inhalations d'un des traitements suivants :

- R1 : DPB/FF/BG solution pour inhalation
- R1R : DPB/FF/BG solution pour inhalation (replicate) : les mesures avec le traitement de référence DPB/FF/BG solution pour inhalation ont été reproduites pour palier à la variabilité inter individuelle
- R2 : DPB/FF/BG solution avec chambre d'inhalation
- T1 : DPB/FF/BG poudre formulation 1
- T2 : DPB/FF/BG poudre formulation 2

Dans l'ensemble, 16 (64%) sujets de la cohorte 1 et 18 (72%) sujets dans la cohorte 2 ont rapporté au moins un événement indésirable. Dans les deux cohortes, l'intensité des EI a été considérée comme légère à modérée (Tableau 8).

Aucun EI sévère, EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou EI ayant conduit au décès n'a été rapporté dans les deux cohortes.

**Tableau 8 : Tolérance générale de l'étude CCD-05993BA1-01 (population de tolérance)**

n(%) / E	DPB/FF/BG Solution (N=25)	DPB/FF/BG Solution (replicate) (N=25)	DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation (N=25)	DPB/FF /BG Poudre formulation 1 (N=25)	DPB/FF/BG Poudre formulation 2 (N=25)	DPB/FF/BG Solution + Replicate (N=25)	Total (N=25)
<b>Cohorte 1</b>							
Au moins un évènement indésirable	7 (28,0) / 13	6 (24,0) / 6	8 (32,0) /11	9 (36,0) / 18	6 (24,0) / 13	10 (40,0) /19	16 (64,0) /61
EI considéré comme lié au traitement	5 (20,0) / 6	3 (12,0) / 3	3 (12,0) / 3	5 (20,0) /8	4 (16,0) / 4	7 (28,0) /9	8 (32,0) /24
EIG	0	0	0	1 (4,0) / 1	0	0	1 (4,0) / 1
EI sévère	0	0	0	0	0	0	0
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	0	0	0	0	0	0
EI ayant conduit au décès	0	0	0	0	0	0	0
N : nombre de sujets ; n : nombre de sujets avec évènement ; E : nombre d'événements Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 23 p103							
<b>Cohorte 2</b>							
Au moins un évènement indésirable	12 (48,0) / 16	7 (28,0) /13	12 (48,0) /21	10 (40,0) / 20	9 (36,0) /17	14 (56,0) /29	18 (72,0) /87
EI considéré comme lié au traitement	4 (16,0) / 5	3 (12,0) / 3	8 (32,0) /11	6 (24,0) /13	5 (20,0) /8	4 (16,0) /8	10 (40,0) /40
EIG	0	0	0	0	0	0	0
EI sévère	0	0	0	0	0	0	0
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	0	0	0	0	0	0
EI ayant conduit au décès	0	0	0	0	0	0	0
N : nombre de sujets ; n : nombre de sujets avec évènement ; E : nombre d'événements Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 24 p103							

Les évènements indésirables par SOC sont présentés dans le Tableau 9.

**Tableau 9 : Evénements indésirables dans l'étude CCD-05993BA1-01 par SOC et par terme (population de tolérance)**

n(%) / E	DPB/FF/BG Solution (N=25)	DPB/FF/BG Solution (replicate) (N=25)	DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation (N=25)	DPB/FF/BG Poudre formulation 1 (N=25)	DPB/FF/BG Poudre formulation 2 (N=25)	DPB/FF/BG Solution + Replicate (N=25)	Total (N=25)
<b>Cohorte 1</b>							
<b>Au moins un EIG</b>	<b>7 (28,0) / 13</b>	<b>6 (24,0) / 6</b>	<b>8 (32,0) / 11</b>	<b>9 (36,0) / 18</b>	<b>6 (24,0) / 13</b>	<b>10 (40,0) / 19</b>	<b>16 (64,0) / 61</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>0</b>	<b>2 (8,0) / 3</b>	<b>2 (8,0) / 3</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>6 (24,0) / 10</b>
Douleurs abdominales	0	0	2 (8,0) / 2	0	1 (4,0) / 1	0	3 (12,0) / 3
Diarrhée	2 (8,0) / 2	0	0	0	1 (4,0) / 1	2 (8,0) / 2	3 (12,0) / 3
Nausée	0	0	1 (4,0) / 2	1 (4,0) / 2	0	0	2 (8,0) / 3
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>0</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>4 (16,0) / 4</b>
Fatigue	1 (4,0) / 1	0	0	1 (4,0) / 1	0	1 (4,0) / 1	2 (8,0) / 2
<b>Infections et infestations</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>0</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>3 (12,0) / 3</b>	<b>3 (12,0) / 5</b>
Rhino-pharyngite	1 (4,0) / 1	1 (4,0) / 1	0	0	0	2 (8,0) / 2	2 (8,0) / 2
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>0</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>5 (20,0) / 5</b>
Dorsalgie	1 (4,0) / 1	0	1 (4,0) / 1	1 (4,0) / 1	0	1 (4,0) / 1	3 (12,0) / 3
<b>Affection du système nerveux</b>	<b>4 (16,0) / 5</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>3 (12,0) / 3</b>	<b>4 (16,0) / 7</b>	<b>5 (20,0) / 8</b>	<b>5 (20,0) / 7</b>	<b>7 (28,0) / 25</b>
Céphalée	0	0	0	2 (8,0) / 3	3 (12,0) / 5	0	5 (20,0) / 8
Paresthésie	1 (4,0) / 1	0	1 (4,0) / 1	0	0	1 (4,0) / 1	2 (8,0) / 2
Tremblement	3 (12,0) / 3	2 (8,0) / 2	2 (8,0) / 2	4 (16,0) / 4	3 (12,0) / 3	4 (16,0) / 5	4 (16,0) / 14
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>0</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>0</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>0</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>3 (12,0) / 3</b>
Douleur oropharyngée	0	2 (8,0) / 2	0	1 (4,0) / 1	0	2 (8,0) / 2	3 (12,0) / 3
N : nombre de sujets ; n : nombre de sujets avec évènement ; E : nombre d'évènements							
Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 25 p105							
<b>Cohorte 2</b>							
<b>Au moins un EIG</b>	<b>12 (48,0) / 16</b>	<b>7 (28,0) / 13</b>	<b>12 (48,0) / 21</b>	<b>10 (40,0) / 20</b>	<b>9 (36,0) / 17</b>	<b>14 (56,0) / 29</b>	<b>18 (72,0) / 87</b>
<b>Affections cardiaques</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>3 (12,0) / 3</b>	<b>0</b>	<b>3 (12,0) / 6</b>
Palpitation	0	0	2 (8,0) / 2	1 (4,0) / 1	3 (12,0) / 3	0	3 (12,0) / 6
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>2 (8,0) / 3</b>	<b>1 (4,0) / 2</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>4 (16,0) / 9</b>
Nausée	0	1 (4,0) / 1	0	0	1 (4,0) / 1	1 (4,0) / 1	2 (8,0) / 2

<b>Infections et infestations</b>	<b>3 (12,0) / 3</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>3 (12,0) / 4</b>	<b>4 (16,0) / 8</b>
Rhino-pharyngite	1 (4,0) / 1	0	1 (4,0) / 1	0	1 (4,0) / 1	1 (4,0) / 1	3 (12,0) / 3
<b>Affection du système nerveux</b>	<b>3 (12,0) / 5</b>	<b>5 (20,0) / 8</b>	<b>7 (28,0) / 10</b>	<b>7 (28,0) / 11</b>	<b>4 (16,0) / 6</b>	<b>5 (20,0) / 13</b>	<b>10 (40,0) / 40</b>
Céphalée	2 (8,0) / 2	3 (12,0) / 4	1 (4,0) / 1	3 (12,0) / 3	2 (8,0) / 2	3 (12,0) / 6	5 (20,0) / 12
Migraine	1 (4,0) / 1	1 (4,0) / 2	1 (4,0) / 2	0	1 (4,0) / 2	2 (8,0) / 3	2 (8,0) / 7
Tremblement	2 (8,0) / 2	2 (8,0) / 2	6 (24,0) / 6	6 (24,0) / 8	2 (8,0) / 2	2 (8,0) / 4	7 (28,0) / 20
<b>Affections psychiatriques</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>0</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>4 (16,0) / 6</b>
Agitation	1 (4,0) / 1	0	1 (4,0) / 1	1 (4,0) / 1	1 (4,0) / 1	1 (4,0) / 1	2 (8,0) / 2
Insomnie	1 (4,0) / 1	0	1 (4,0) / 1	0	0	1 (4,0) / 1	2 (8,0) / 2
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>0</b>	<b>4 (16,0) / 4</b>
Douleur oropharyngée	0	0	0	1 (4,0) / 1	2 (8,0) / 2	0	3 (12,0) / 3
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>0</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>0</b>	<b>1 (4,0) / 1</b>	<b>2 (8,0) / 2</b>	<b>3 (12,0) / 4</b>
Hyperhidrose	1 (4,0) / 1	0	0	0	1 (4,0) / 1	1 (4,0) / 1	2 (8,0) / 2
N : nombre de sujets ; n : nombre de sujets avec évènement ; E : nombre d'évènements							
Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 26 p106							

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

Les risques liés à TRIMBOW mentionnés dans le PGR (version 1 du 26 janvier 2021) figurent dans le tableau ci-dessous.

<b>Risques importants identifiés</b>	Aucun
<b>Risques importants potentiels</b>	Evènements cardio- et cérébro-vasculaires
<b>Informations manquantes</b>	Aucune

### 6.3.1 Données issues du RCP

« Dans une étude sur 4 semaines, le profil de sécurité de Trimbow poudre pour inhalation était similaire à celui observé avec Trimbow solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme avec Trimbow solution pour inhalation en flacon pressurisé 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 sécheresse buccale (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques. De même, une sécheresse buccale a été rapportée chez 2 patients (0,6 %) avec Trimbow poudre pour inhalation. 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). »

## 06.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TRIMBOW 88 µg/5 µg/9 µg (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation, dans le traitement continu de la BPCO 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 repose sur les données d'une étude de phase I et d'une étude de phase II.

L'objectif principal de l'étude pharmacocinétique de phase I (CCD-05993BA1-01) a été d'évaluer la pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone (et de son métabolite actif, le 17 monopropionate de béclométasone), du formotérol et du bromure de glycopyrronium en comparant la formulation en poudre pour inhalation à la formulation en solution pour inhalation en flacon pressurisé (avec et sans l'utilisation d'une chambre d'inhalation), en termes de :

- exposition systémique totale relative ;
- disponibilité pulmonaire relative.

L'objectif principal de l'étude de phase II (Tri-D) a été de démontrer la non-infériorité de la forme poudre pour inhalation par rapport à la forme solution pour inhalation en flacon pressurisé pour l'association fixe DPB/FF/G 100/6/12,5 µg par dose sur des critères de pharmacodynamie fonctionnelle à 28 jours :

- variation par rapport à l'inclusion de l'aire sous la courbe (ASC)<sub>0-12h</sub> du VEMS normalisé en fonction du temps ;
- variation du VEMS résiduel (24 heures après prise du traitement).

### ► Efficacité

Une étude de pharmacocinétique (CCD-05993BA1-01) a comparé chez 50 volontaires sains les profils pharmacocinétiques des formes solution et poudre.

L'exposition systémique totale, évaluée par la C<sub>max</sub>, a été plus élevée avec la forme poudre par rapport à la forme solution pour les trois composants de la trithérapie : l'augmentation pour ce critère est multipliée par 2,2 pour le glycopyrronium, 1,6 pour le formotérol, 1,2 pour la béclométasone.

Évaluée par l'ASC<sub>0-t</sub>, l'exposition systémique totale a aussi été plus élevée avec la forme poudre par rapport à la forme solution pour le formotérol et la béclométasone : la valeur pour ce critère est multipliée par 1,2 pour le formotérol et 2,4 pour la béclométasone.

La disponibilité pulmonaire évaluée par la C<sub>max</sub> a été plus élevée avec la forme poudre par rapport à la forme solution sur les composants de la trithérapie : la valeur pour ce critère est multipliée par 2,9 pour le glycopyrronium, 1,8 pour le formotérol, 1,3 pour la béclométasone.

Évaluée par l'ASC<sub>0-t</sub>, la disponibilité pulmonaire a aussi été plus élevée avec la forme poudre par rapport à la forme solution : l'augmentation pour ce critère est multipliée par 1,2 pour le glycopyrronium, 1,9 pour le formotérol et 2,5 pour la béclométasone.

L'évaluation du métabolite actif de la béclométasone, le 17 monopropionate de béclométasone (B17MP), a montré une baisse de l'exposition à ce produit avec la forme poudre par rapport à la forme solution. Ainsi, l'administration de la poudre pour inhalation a conduit à une réduction de l'exposition systémique totale en B17MP en comparaison avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé (17 % pour la C<sub>max</sub> et 16 % pour l'ASC<sub>0-t</sub>) tandis que la disponibilité pulmonaire a été similaire pour l'ASC<sub>0-t</sub> mais plus faible pour la C<sub>max</sub> (13 %).

L'étude de phase II Tri-D a randomisé 366 patients atteints de BPCO ayant en particulier un VEMS post-bronchodilatateur ≥30% et < 80% de la valeur théorique et un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 0,7, 10-15 minutes suivant l'administration de 4 bouffées (4 x 100 µg) de salbutamol. Cette étude a montré que TRIMBOW 88 µg/5 µg/9 µg (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation est non inférieure à la forme solution de TRIMBOW sur les co-critères de jugement principaux:

- variation par rapport à l'inclusion de l'aire sous la courbe (ASC<sub>0-12h</sub>) du VEMS normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour, avec une différence moyenne ajustée de -22 ml [-37; -7], supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (-50 ml), dans la population per protocole (PP) ;

- variation par rapport à l'inclusion du VEMS résiduel (24h après la prise de traitement) au 28<sup>ème</sup> jour, avec une différence moyenne ajustée de 3 ml [-15; +20], non significatif dans la population PP.

Dans une analyse de sensibilité, les résultats ont montré que TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) sous forme de solution, est supérieur à l'association double BDP/ FF 100 µG/ 6 µG en solution en termes de variation par rapport à l'inclusion de l'aire sous la courbe (ASC<sub>0-12h</sub>) du VEMS normalisé en fonction du temps au 28<sup>ème</sup> jour, avec une différence moyenne ajustée de 105 ml [90 ; 120], p< 0,001.

Les critères de jugement secondaires de l'étude étaient considérés comme exploratoires en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha.

## ► Tolérance

L'étude de pharmacocinétique (CCD-05993BA1-01) a été réalisée chez des volontaires sains. Elle n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance de la forme poudre par rapport au profil connu de la forme solution. Selon l'EPAR, les données de tolérance de l'étude de pharmacocinétique réalisée chez le volontaire sain ne diffèrent pas des données de la forme solution.

Dans l'étude Tri-D, la proportion de patients avec au moins un événement indésirable (EI) était globalement comparable entre le groupe DPB/FF/BG poudre (15,5%), le groupe DPB/FF/BG solution pour inhalation (18,7%) et le groupe DPB/FF solution pour inhalation (15,4%).

La fréquence et la nature des EI ont été similaires selon les groupes.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans l'ensemble étaient : exacerbation (8,2%), rhinopharyngite (8,2%), céphalée (3,6%), douleur dorsale (1,9%), rhinite (1,9%).

## ► Discussion

Les résultats de l'étude de pharmacocinétique CCD-05993BA1-01 montrent que l'exposition systémique et la disponibilité pulmonaire varient selon la forme poudre ou solution, sans démonstration de la bioéquivalence entre les deux formes. L'exposition systémique totale et la disponibilité pulmonaire de chacun des composants de la trithérapie sont plus élevées avec la forme poudre qu'avec la forme solution, sur tous les critères évalués des principes actifs sauf l'ASC<sub>0-t</sub> de l'exposition systémique totale du glycopyrronium.

Compte tenu des différences observées, il subsiste des incertitudes sur la contribution de chaque composant bronchodilatateur à l'efficacité de l'association fixe triple.

L'exposition systémique et la disponibilité pulmonaire varient selon la forme poudre ou solution en particulier pour la béclométasone. L'administration de la poudre pour inhalation a conduit à une augmentation de l'exposition systémique totale d'un facteur de 2,4 pour l'ASC<sub>0-t</sub> et de la disponibilité pulmonaire d'un facteur 2,5 pour l'ASC<sub>0-t</sub> en comparaison avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Néanmoins, on note que des résultats montrent une moindre exposition avec la poudre qu'avec la solution au métabolite actif de la béclométasone, *i.e.* le 17 monopropionate de béclométasone (B17MP). En effet, l'administration de la poudre a conduit à une réduction de l'exposition systémique totale en comparaison à la solution (réduction de 17 % pour la C<sub>max</sub> et de 16 % pour l'ASC<sub>0-t</sub>) tandis que la disponibilité pulmonaire a été similaire pour l'ASC<sub>0-t</sub> mais légèrement plus faible pour la C<sub>max</sub> (13 %). Considérant que la béclométasone, promédicament, a une activité glucocorticoïde plus faible, et est rapidement métabolisée en 17 monopropionate de béclométasone, il est raisonnable de ne pas attendre d'augmentation du risque iatrogène consécutive à l'exposition à la corticothérapie, avec la forme poudre par rapport à la forme solution. Cependant cette assertion ne pourrait être confortée que par une étude évaluant les potentialités freinatrices des deux formulations sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Concernant l'efficacité, au regard des différences des résultats de l'étude de pharmacocinétique entre les deux formulations, le laboratoire a réalisé l'étude Tri-D afin de démontrer la non-infériorité de TRIMBOW poudre versus TRIMBOW solution. Selon l'EPAR<sup>7</sup>, les résultats de l'étude Tri-D ont

<sup>7</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-x-0012-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-x-0012-epar-assessment-report-extension_en.pdf)

donné l'assurance que les différences de  $C_{max}$  pour le glycopyrronium et le formotérol et la plus faible exposition de 17 monopropionate de béclométazone sont globalement non cliniquement pertinentes. L'étude Tri-D a montré la non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme solution sur des critères purement fonctionnels respiratoires ( $ASC_{0-12h}$  du VEMS normalisé et VEMS résiduel). On note que la durée d'exposition était limitée à 28 jours. Par ailleurs, l'interprétation des résultats de tolérance est difficile et parcellaire au regard du design d'étude croisée de courte durée.

Concernant la tolérance, compte tenu de la courte durée de l'étude de pharmacocinétique, et des résultats d'exposition de cinétique pour le glycopyrronium et le formotérol, une étude de surveillance post-autorisation (PASS) sera réalisée par le laboratoire, à la demande de l'Autorité d'Enregistrement Européenne. Elle a pour objectif principal d'évaluer les événements cardiovasculaires majeurs de la forme poudre par rapport à ceux de la forme solution. La mortalité toutes causes sera un des objectifs secondaires. Les patients avec des pathologies cardiovasculaires ou des arythmies seront inclus dans l'étude PASS, ce qui n'était pas le cas dans l'étude Tri-D.

Les données d'efficacité et de tolérance soumises ne permettent pas d'évaluer un éventuel impact différentiel de TRIMBOW 88 µg/5 µg/9 µg (béclométazone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation sur les exacerbations, la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

## 06.5 Programme d'études

Une étude PASS (Post Authorization Safety Study) sur les données de tolérance à long terme sera réalisée par le laboratoire au niveau européen pour une durée de 5 ans. Cette étude fait partie du Plan de Gestion de Risques. Le protocole a été soumis par le laboratoire le 26 avril 2021 à l'EMA. Il s'agit d'une étude de cohorte internationale visant à évaluer les effets indésirables cardiovasculaires et cérébro-vasculaires chez les patients atteints de BPCO débutant un traitement TRIMBOW poudre comparativement à TRIMBOW solution. L'objectif principal est d'évaluer dans ces 2 groupes l'incidence des événements cardiologiques majeurs définis par les infarctus du myocarde, les AVC (ischémiques et hémorragiques), les hospitalisations pour syndrome coronaire aigu ou pour insuffisance cardiaque.

## 07 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 permutation thérapeutique, une décroissance thérapeutique, et en particulier l'arrêt des corticostéroïdes inhalés doivent être envisagées.**

La stratégie thérapeutique, actualisée par la SPLF en 2021<sup>8</sup>, est la suivante (voir figure ci-dessous) : Chez tous les patients ayant une BPCO, des règles générales de prise en charge thérapeutique sont nécessaires : sevrage tabagique, vaccinations (grippe et pneumocoque pour tous les patients), activité physique, équilibre diététique, réadaptation si persistance d'une dyspnée dans les activités de la vie quotidienne, évaluation des comorbidités, évaluation et correction de la technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation et de l'observance. De plus, une évaluation clinique

---

<sup>8</sup> Zysman M., Ribeiro Baptista B., Soumagne T., et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Position de la Société de pneumologie de langue française. Actualisation 2021. Rev Mal Respir. 2021;38:539-561.

(symptômes, exacerbations, comorbidités) fonctionnelle respiratoire et éventuellement une imagerie thoracique doivent être réalisées.

Il est proposé de débiter une monothérapie si la dyspnée (mMRC) est  $\geq 2$ , puis, si les symptômes/exacerbations ne sont pas contrôlés, d'instituer une bithérapie. En préalable, comme avant toute modification thérapeutique, l'ensemble des règles générales doit être revu (cf. ci-dessus), en particulier, avoir éliminé une autre cause d'inefficacité thérapeutique (diagnostic différentiel ou associé, mauvaise observance, technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation incorrecte).

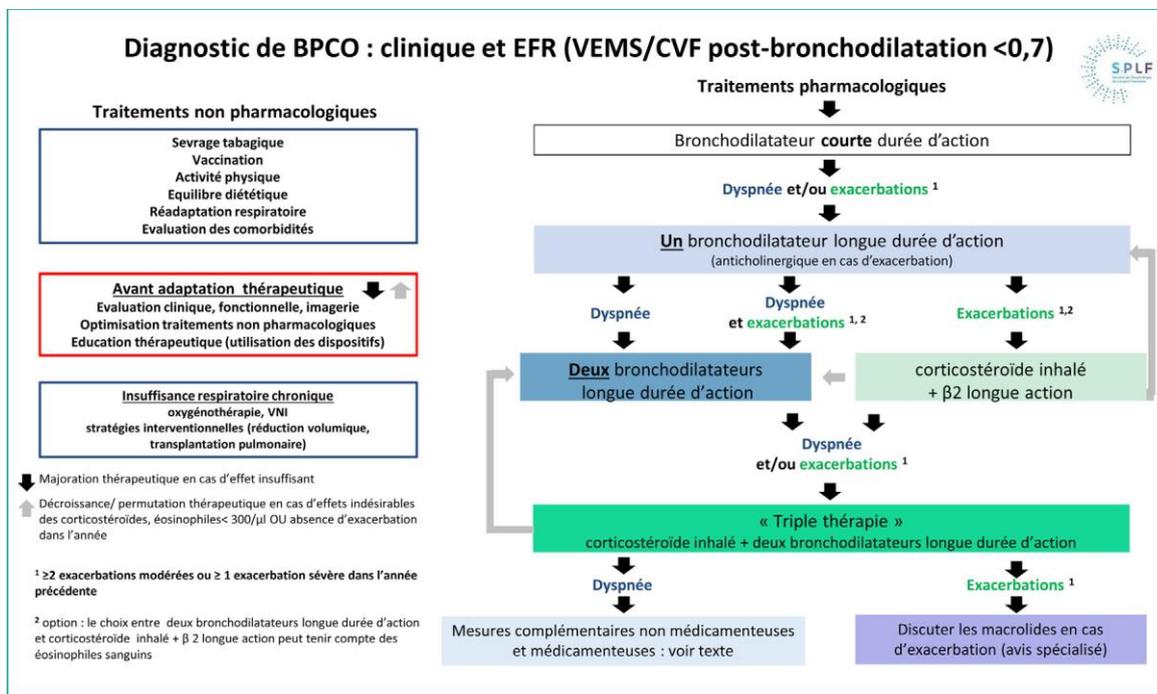
Les modalités d'escalade de la mono- à la bithérapie dépendent de la présentation clinique avant tout :

- lorsque le « non-contrôle » se manifeste exclusivement par une dyspnée d'exercice, la bithérapie consiste en une double bronchodilatation ;
- lorsqu'il s'agit d'exacerbations sans dyspnée significative, le choix porte sur un CSI/LABA, mais une double bronchodilatation peut être préférée selon le taux d'éosinophiles sanguins ;
- lorsque les deux composantes sont présentes (dyspnée et exacerbations), la clinique oriente vers une double bronchodilatation, mais un traitement par CSI/LABA peut être envisagé selon le taux d'éosinophiles sanguins.

La trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est indiquée en cas de persistance d'exacerbations malgré une bithérapie. De plus, les récentes recommandations internationales mentionnent qu'une modulation d'efficacité en fonction du nombre d'éosinophiles sanguins doit être envisagée<sup>3,9</sup>.

Enfin, les possibilités de désescalade thérapeutique ou de remplacement d'un traitement par un autre, sont également envisageables<sup>7</sup>. Ainsi, les critères d'arrêt de la corticothérapie inhalée sont : survenue d'effets indésirables des CSI (pneumonie par exemple), éosinophiles  $< 300/\mu\text{l}$ , absence d'exacerbation dans l'année.

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.



**Figure 4 : algorithme décisionnel de prise en charge des BPCO, une fois le diagnostic établi**

Les flèches noires font référence à une majoration thérapeutique, tandis que les flèches grises font référence à une décroissance ou une permutation thérapeutique.

<sup>9</sup> Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME and al. Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A European Respiratory Society Guideline. Eur Resp J 2020; DOI: 10.1183/13993003.00351-2020.

**Place de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation dans la stratégie thérapeutique :**  
TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation est une association triple fixe qui comprend un LABA, un LAMA et un CSI, respectivement formotérol, glycopyrronium et béclométasone.

#### ► Dans la BPCO sévère

Compte tenu des données disponibles ayant notamment démontré la non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme solution en flacon pressurisé, sans démonstration de la bioéquivalence entre les deux formes, TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère, non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA, et qui continuent à avoir des exacerbations.

Il convient de tenir compte de l'exposition plus importante au formotérol et au glycopyrronium avec la forme poudre qu'avec la forme solution, en termes de tolérance cardiovasculaire à long terme ; les différences d'exposition à la corticothérapie (augmentation pour la béclométasone, diminution pour son métabolite actif le B17MP) doivent également être prises en compte.

Une réévaluation du traitement permettra d'envisager, en cas d'efficacité insuffisante ou d'effet indésirable, l'arrêt de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation.

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

#### ► Dans la BPCO modérée

Au regard des données et des caractéristiques de ce médicament, TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.

## 08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 08.1 Service Médical Rendu

- La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (formotérol (LABA) et glycopyrronium (LAMA) et un corticoïde inhalé, béclométasone), poudre pour inhalation entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO.
- La triple association fixe, sous la forme solution, a démontré sa supériorité par rapport à l'association d'un LABA et d'un CSI et de l'association d'un LABA et d'un LAMA 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. Une étude a montré la non-infériorité de la triple association fixe sous forme de poudre par rapport à celle sous forme de solution sur des critères purement fonctionnels pulmonaires.
- Les alternatives thérapeutiques représentées par les CSI, les LABA et les LAMA utilisés en triple association fixe ou libre sont nombreuses.
- TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation, au même titre que TRIMBOW 87 µG/5 µG/9 µG solution pour inhalation, 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 ou 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/CSI ou par LABA/LAMA. TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.

#### Intérêt de santé publique :

TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations en solution déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation 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 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 considère que le service médical rendu par TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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 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 donne un avis favorable à l'inscription de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation 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 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 donne un avis défavorable à l'inscription de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation 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 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».

► Taux de remboursement proposé : 30%

## 08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation, est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TRIMBOW 87 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), solution pour inhalation en flacon pressurisé.

## 08.3 Population cible

L'introduction de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 21 mars 2018 et du 18 septembre 2019) pour la spécialité TRIMBOW 87 µG/5 µG/9 µG, solution pour inhalation.

## 09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

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

S'agissant du stade avancé de la maladie, la Commission indique que les patients éligibles à TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation ont :

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

Les récentes recommandations privilégient de plus l'ajout d'un CSI dans le cadre d'une triple association, telle que TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation, chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles  $\geq 150$  cellules/ $\mu$ L.

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

Les recommandations de la Commission concernant le bon usage de cette spécialité se font dans un contexte où il existe un mésusage connu<sup>10,11</sup> des triples associations libres, ainsi que des doubles associations fixes inhalées contenant des corticoïdes, à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie ou d'une bithérapie par bronchodilatateur(s) de longue durée d'action. Il n'y a pas lieu de prescrire une triple association lorsqu'une monothérapie est suffisante et pertinente d'une part, et d'autre part les recommandations préconisent l'association d'un LABA/LAMA ou une association CSI/LABA en fonction du profil dyspnéique ou exacerbateur des patients relevant d'une bithérapie.

S'agissant du bon usage de ce médicament, la prescription de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation à ce stade de la maladie implique une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire permettant de cibler la population de patients recommandée (diagnostic certain) au regard de données des études disponibles. Cette prescription tiendra compte de plus du fait que ce médicament ne permet pas d'ajustement de dose.

En conséquence, comme pour TRIMBOW 87 G/5 µG/9 µG, solution pour inhalation, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIMBOW 88 G/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation soit réservée aux médecins pneumologues.

<sup>10</sup> 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](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_2007-2.pdf)

<sup>11</sup> 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.

### ► Demandes de données

La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW solution pour inhalation en flacon pressurisé (avis du 21 mars 2018 et du 18 septembre 2019) : « 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. »

Les données collectées concerneront les formes solution pour inhalation et poudre pour inhalation.

Par ailleurs, une étude de surveillance post-autorisation (PASS) est réalisée par le laboratoire. Elle a pour objectif principal d'évaluer les événements cardiovasculaires majeurs de la forme poudre par rapport à ceux de la forme solution. La Commission souhaite que les résultats de cette étude lui soient adressés lorsqu'ils seront disponibles.

## 010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative * : 16 avril 2021 Date d'examen et d'adoption : 7 juillet 2021
Présentation concernée	TRIMBOW 88 µg/5 µg/9 µg, poudre pour inhalation Boîte de 1 inhalateur contenant 120 inhalations (CIP : 34009 302 246 8 7)
Demandeur	CHIESI SAS
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	7/04/2021 (procédure centralisée)
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

**ANNEXE**  
**Tableaux des résultats de l'étude CCD-05993BA1-01**

**Tableau 10 : Bromure de glycopyrronium**

<b>Paramètres pharmacocinétiques du BG dans la cohorte 1</b>					
	<b>DPB/FF/BG Solution (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution (replicate) (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 1 (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 2 (n=25)</b>
$C_{max}$ (pg/mL)	64,1 ± 62,2 n=23	53,5 ± 37,1 n=23	91,9 ± 40,9	144 ± 78,7	115 ± 49,0
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	525 ± 258 n=23	512 ± 197 n=23	774 ± 250	574 ± 216	556 ± 218

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 7 p77

<b>Paramètres pharmacocinétiques du BG dans la Cohorte 2 (avec bloc au charbon)</b>					
	<b>DPB/FF/BG Solution (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution (replicate) (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 1 (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 2 (n=25)</b>
$C_{max}$ (pg/mL)	44,2 ± 28,0 n=23	37,5 ± 18,4 n=23	84,0 ± 36,0 n=24	147 ± 75,5 n=24	116 ± 59,9 n=23
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	476 ± 303 n=23	366 ± 169 n=23	741 ± 207 n=24	565 ± 223 n=24	475 ± 178 n=23

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 8 p78

<b>Comparaisons statistiques des paramètres pharmacocinétiques du BG dans la cohorte 1</b>					
	<b>R1 vs. R1R</b>	<b>T1 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T2 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T1 vs. R2</b>	<b>T2 vs. R2</b>
	ME [IC <sub>90%</sub> ]	Moyenne estimée [IC <sub>90%</sub> ]	Moyenne estimée [IC <sub>90%</sub> ]	Moyenne estimée [IC <sub>90%</sub> ]	Moyenne estimée [IC <sub>90%</sub> ]
$C_{max}$ (pg/mL)	98,00 [84,94 ; 113,06]	260,05 [212,57 ; 318,14]	<b>223,84</b> [189,04 ; 265,04]	148,42 [113,58 ; 193,95]	127,38 [105,31 ; 154,07]
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	100,76 [89,22; 113,79]	107,33 [92,99; 123,88]	<b>108,81</b> [97,44 ; 121,50]	70,39 [60,31 ; 82,16]	70,81 [62,22 ; 80,58]

ME : Moyenne estimée.

R1: DPB/FF/BG solution pour inhalation; R1R: DPB/FF/BG Solution pour inhalation (replicate); R2: DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation ; T1: DPB/FF/BG Poudre formulation 1; T2: DPB/FF/BG Poudre formulation 2

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 9 p81

<b>Comparaison statistique des paramètres pharmacocinétiques du BG dans la cohorte 2 (avec bloc au charbon)</b>					
	<b>R1 vs. R1R</b>	<b>T1 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T2 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T1 vs. R2</b>	<b>T2 vs. R2</b>
	Moyenne estimée [IC <sub>90%</sub> ]				
$C_{max}$ (pg/mL)	105,99 [84,67; 132,68]	384,95 [314,88; 470,61]	291,40 [238,34; 356,27]	170,61 [140,98; 206,48]	132,66 [109,03; 161,41]
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	118,70 [98,58; 142,92]	153,85 [133,29; 177,58]	122,91 [106,22; 142,23]	74,39 [67,81; 81,62]	60,13 [54,63; 66,19]

ME : Moyenne estimée.

R1: DPB/FF/BG solution pour inhalation; R1R: DPB/FF/BG Solution pour inhalation (replicate); R2: DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation ; T1: DPB/FF/BG Poudre formulation 1; T2: DPB/FF/BG Poudre formulation 2  
 Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 10 p81

**Tableau 11 : Fumarate de Formotérol**

<b>Paramètres pharmacocinétiques du FF dans la cohorte 1</b>					
	<b>DPB/FF/BG Solution (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution (replicate) (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 1 (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 2 (n=25)</b>
$C_{max}$ (pg/mL)	79,3 ± 32,6 n=23	74,3 ± 29,4	131 ± 38,8	127 ± 43,7	120 ± 36,3
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	241 ± 75,2 n=22	237 ± 58,8	268 ± 83,0	268 ± 83,0	284 ± 57,9

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 11 p84

<b>Paramètres pharmacocinétiques du FF dans la Cohorte 2 (avec bloc au charbon)</b>					
	<b>DPB/FF/BG Solution (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution (replicate) (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 1 (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 2 (n=25)</b>
$C_{max}$ (pg/mL)	64,6 ± 34,4	64,9 ± 31,7	129 ± 39,3	130 ± 32,2	103 ± 27,7
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	126 ± 73,9	126 ± 67,2	248 ± 67,0	244 ± 45,0	195 ± 51,0

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 12 p84

<b>Comparaisons statistiques des paramètres pharmacocinétiques du FF dans la cohorte 1</b>					
	<b>R1 vs. R1R</b>	<b>T1 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T2 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T1 vs. R2</b>	<b>T2 vs. R2</b>
	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]
$C_{max}$ (pg/mL)	103,37 [94,38; 113,21]	171,10 [150,71; 194,26]	<b>161,56</b> [142,88; 182,68]	94,58 [84,34; 106,07]	89,98 [81,18; 99,74]
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	94,67 [87,09; 102,91]	121,65 [110,61; 133,79]	<b>122,32</b> [113,43; 131,91]	106,98 [95,78; 119,49]	108,17 [98,88; 118,33]

ME : Moyenne estimée.

R1: DPB/FF/BG solution pour inhalation; R1R: DPB/FF/BG Solution pour inhalation (replicate); R2: DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation ; T1: DPB/FF/BG Poudre formulation 1; T2: DPB/FF/BG Poudre formulation 2

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 13 p87

<b>Comparaison statistique des paramètres pharmacocinétiques du FF dans la cohorte 2 (avec bloc au charbon)</b>					
	<b>R1 vs. R1R</b>	<b>T1 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T2 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T1 vs. R2</b>	<b>T2 vs. R2</b>
	Moyenne estimée [IC <sub>90%</sub> ]				
$C_{max}$ (pg/mL)	96,39 [83,42; 111,38]	227,16 [193,97; 266,03]	178,83 [154,50; 207,00]	102,81 [90,34; 117,00]	80,94 [71,40; 91,75]
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	96,84 [80,07; 117,12]	236,30 [195,48; 285,65]	185,29 [155,53; 220,74]	100,13 [90,85; 110,37]	78,52 [70,71; 87,19]

ME : Moyenne estimée.

---

R1: DPB/FF/BG solution pour inhalation; R1R: DPB/FF/BG Solution pour inhalation (replicate); R2: DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation ; T1: DPB/FF/BG Poudre formulation 1; T2: DPB/FF/BG Poudre formulation 2  
Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 10 p81

**Tableau 12 : Dipropionate de béclo mé tasone**

<b>Paramètres pharmacocinétiques du DPB dans la cohorte 1</b>					
	<b>DPB/FF/BG Solution (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution (replicate) (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 1 (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 2 (n=25)</b>
$C_{max}$ (pg/mL)	2370 ± 1508	2476 ± 1534	5322 ± 2063	2965 ± 1191	2598 ± 1128
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	504 ± 303	531 ± 333	1055 ± 432	1324 ± 463	1053 ± 384

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 15 p90

<b>Paramètres pharmacocinétiques du DPB dans la Cohorte 2 (avec bloc au charbon)</b>					
	<b>DPB/FF/BG Solution (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution (replicate) (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution avec chambre inhalation (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 1 (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 2 (n=25)</b>
$C_{max}$ (pg/mL)	1965 ±1173	1963 ± 1033	4891 ± 1908	2740 ± 1014	2212 ± 671
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	447 ± 307	453 ± 297	1016 ± 403	1298 ± 343	939 ± 274

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 16 p90

<b>Comparaisons statistiques des paramètres pharmacocinétiques du DPB dans la cohorte 1</b>					
	<b>R1 vs. R1R</b>	<b>T1 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T2 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T1 vs. R2</b>	<b>T2 vs. R2</b>
	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]
$C_{max}$ (pg/mL)	89,99 [73,97; 109,48]	137,40 [112,24; 168,20]	118,69 [98,68; 142,77]	55,56 [48,54; 63,60]	47,99 [40,11; 57,43]
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	90,72 [73,47; 112,03]	297,46 [244,55; 361,80]	235,10 [196,37; 281,47]	127,61 [111,92; 145,50]	100,86 [86,09; 118,16]

ME : Moyenne estimée.

R1: DPB/FF/BG solution pour inhalation; R1R: DPB/FF/BG Solution pour inhalation (replicate);

R2: DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation ; T1: DPB/FF/BG Poudre formulation 1;

T2: DPB/FF/BG Poudre formulation 2

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 17 p92

<b>Comparaison statistique des paramètres pharmacocinétiques du DPB dans la cohorte 2 (avec bloc au charbon)</b>					
	<b>R1 vs. R1R</b>	<b>T1 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T2 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T1 vs. R2</b>	<b>T2 vs. R2</b>
	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]
$C_{max}$ (pg/mL)	96,04 [80,97 ; 113,91]	155,27 [126,22; 191,01]	127,30 [106,93; 151,54]	56,20 [45,81; 68,94]	46,07 [40,85; 52,31]
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	94,24 [78,34; 113,37]	352,51 [287,38; 432,40]	253,09 [211,14; 303,38]	131,65 [113,92; 152,13]	94,52 [82,62; 108,13]

ME : Moyenne estimée.

R1: DPB/FF/BG solution pour inhalation; R1R: DPB/FF/BG Solution pour inhalation (replicate);

R2: DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation ; T1: DPB/FF/BG Poudre formulation 1;

T2: DPB/FF/BG Poudre formulation 2

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 18 p92

**Tableau 13 : 17 monopropionate de béclo mé tase**

<b>Paramètres pharmacocinétiques du 17-MPD dans la cohorte 1</b>					
	<b>DPB/FF/BG Solution (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution (replicate) (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution avec chambre inhalation (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 1 (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 2 (n=25)</b>
$C_{max}$ (pg/mL)	1390 ± 541	1386 ± 516	2338 ± 856	1226 ± 382	1117 ± 355
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	7411 ± 2023	7739 ± 2166	6841 ± 1979	6817 ± 2022	6306 ± 1506

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 19 p95

<b>Paramètres pharmacocinétiques du 17-MPD dans la Cohorte 2 (avec bloc au charbon)</b>					
	<b>DPB/FF/BG Solution (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution (replicate) (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 1 (n=25)</b>	<b>DPB/FF/BG Poudre formulation 2 (n=25)</b>
$C_{max}$ (pg/mL)	1215 ± 650	1143 ± 559 <sub>n=24</sub>	2335 ± 725	1249 ± 337	935 ± 245
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	4158 ± 2059	3862 ± 1648 <sub>n=24</sub>	6687 ± 1780	5912 ± 1424	4137 ± 1325

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 20 p95

<b>Comparaisons statistiques des paramètres pharmacocinétiques du 17-MPD dans la cohorte 1</b>					
	<b>R1 vs. R1R</b>	<b>T1 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T2 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T1 vs. R2</b>	<b>T2 vs. R2</b>
	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]
$C_{max}$ (pg/mL)	99,53 [88,38; 112,08]	90,69 [81,52; 100,91]	82,52 [74,10; 91,91]	53,21 [47,98; 59,00]	48,41 [43,99; 53,29]
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	95,87 [87,99; 104,45]	89,48 [82,64; 96,87]	84,22 [78,32; 90,57]	99,66 [90,94; 109,21]	93,80 [86,93; 101,22]

ME : Moyenne estimée.

R1: DPB/FF/BG solution pour inhalation; R1R: DPB/FF/BG Solution pour inhalation (replicate);  
R2: DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation ; T1: DPB/FF/BG Poudre formulation 1; T2:  
DPB/FF/BG Poudre formulation 2

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 21 p98

<b>Comparaison statistique des paramètres pharmacocinétiques du 17-MPD dans la cohorte 2 (avec bloc au charbon)</b>					
	<b>R1 vs. R1R</b>	<b>T1 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T2 vs. (R1+R1R)</b>	<b>T1 vs. R2</b>	<b>T2 vs. R2</b>
	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]	ME [IC <sub>90%</sub> ]
$C_{max}$ (pg/mL)	100,36 [86,05; 117,06]	116,91 [98,19; 139,21]	86,55 [74,24; 100,91]	54,28 [48,28; 61,04]	40,40 [35,41; 46,10]
$ASC_{0-t}$ (h.pg/mL)	101,46 [89,70; 114,76]	157,90 [137,88; 180,83]	107,61 [95,18; 121,66]	89,31 [80,89; 98,60]	61,08 [54,88; 67,99]

ME : Moyenne estimée.

R1: DPB/FF/BG solution pour inhalation; R1R: DPB/FF/BG Solution pour inhalation (replicate);  
R2: DPB/FF/BG Solution avec chambre d'inhalation ; T1: DPB/FF/BG Poudre formulation 1; T2:  
DPB/FF/BG Poudre formulation 2

Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Tableau 22 p99