

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 mars 2018

Date d'examen par la Commission : 13 décembre 2017

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

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

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

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

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

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

Laboratoire CHIESI

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

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<p>Faible dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <u>sévère</u> chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action</p> <p>Insuffisant dans le traitement continu de la BPCO <u>modérée</u> chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action</p>
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> la démonstration de la supériorité de TRIMBOW comparativement à une association béclométasone/formotérol (ICS + LABA) sur le VEMS, la survenue d'exacerbations et la qualité de vie avec cependant des différences modestes ; la démonstration de la non-infériorité de TRIMBOW comparativement une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilantérol et de la prise séparée de tiotropium sur la qualité de vie à 26 semaines, <p>la Commission considère que TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO.</p>
ISP	TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TRIMBOW est une association fixe qui représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.</p> <p>TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.</p> <p>La Commission rappelle qu'au stade de la bithérapie, l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est à réserver aux patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative associée. Chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC ≥ 2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.</p>
Recommandations de la Commission	<p>► Demande de données</p> <p>La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW soient collectées compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

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

02 CONTEXTE

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

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

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

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

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

05 BESOIN MEDICAL

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

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

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

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

La prise en charge de la BPCO repose sur :

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

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

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

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

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

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

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

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

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

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

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

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
Associations fixes LABA + ICS					
DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>Teva Santé</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.	04/03/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.	14/12/2014 EI	Modéré	ASMR V	Oui
INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.	17/02/2016 EI	Modéré	ASMR V	Oui
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	08/03/2017 RI et EI	Modéré	NA	Oui
SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	30/11/2016 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µg/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) <i>Sandoz SAS</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	16/12/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Non

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
SALMESON 500 µg/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>Medipha Santé SAS</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	16/12/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	22/02/2017 RI	Modéré	NA	Oui
AERIVIO SPIROMAX 50 µg/500 µg (salmétérol / fluticasone) <i>Teva Santé</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbation répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	03/05/2017 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
RELVAR ELLIPTA 92/22 µg (vilantérol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	17/12/2014 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
REVINTY ELLIPTA 92/22 µg (vilantérol / fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	08/03/2017 Inscription	Modéré	ASMR V	Non (attente publication JO)
Associations fixes LABA + LAMA					
ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg (indacatérol / glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO.		Modéré (25/10/2017)	ASMR V	Oui
BRIMICA GENUAIR 340/12 µg (formotérol / aclidinium) <i>Menarini</i>			Insuffisant (16/03/2016)	NA	Non
ANORO 55/22 µg (vilantérol / umécldinium) <i>GlaxoSmithKline</i>			Modéré (07/09/2016)	ASMR V	Oui
SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>			Modéré (07/09/2016)	ASMR V	Oui

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

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

► Conclusion

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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

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

08.1 Efficacité

8.1.1 TRIMBOW versus formotérol/béclométasone (étude TRILOGY)

8.1.1.1 Méthodes

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

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

	<ol style="list-style-type: none"> avec un diagnostic de BPCO (critères GOLD 2013) depuis au moins 12 mois avant la visite de screening, fumeurs ou ex-fumeurs ayant arrêté de fumer au moins 6 mois avant la visite de screening et avec un antécédent de tabagisme d'au moins 10 paquets-années⁶ avec un VEMS post-bronchodilatateur < 50 % de la valeur théorique et un rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 0,7 au cours des 30 minutes suivant l'administration de 4 bouffées (4 x 100 µg) de salbutamol avec des antécédents documentés d'au moins une exacerbation⁷ au cours des 12 mois précédent le screening traités par une double association depuis au moins 2 mois avant le screening avec un ICS/LABA ou un ICS/LAMA ou LABA/LAMA ou traités uniquement par un LAMA depuis au moins 2 mois avant le screening symptomatiques à la visite de screening avec un score <i>COPD assessment test</i> (CAT) ≥ 10 et un score focal <i>Baseline dyspnea index</i> (BDI) ≤ 10 (le score focal BDI devait être confirmé à la randomisation).
Schéma de l'étude	<p>DPB : Dipropionate de béclométasone ; FF : Fumarate de formotérol ; BG : Bromure de glycopyrronium ; BID : deux fois par jour. Source : rapport de l'étude TRILOGY.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients étaient randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> la triple association dipropionate de béclométasone (DPB)/ fumarate de formotérol (FF)/ bromure de glycopyrronium (BG) 100/6/12,5 µg* en aérosol (forme spray) à la posologie de deux inhalations deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 400/24/50 µg ; ou la double association DPB/FF 100/6 µg* en aérosol (forme spray), à la posologie de deux inhalations deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 400/24 µg. <p>* dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal)</p>
Critères de jugement	<p>Les critères de jugement principaux étaient (analyse hiérarchisée) :</p> <ol style="list-style-type: none"> Variation du VEMS matinal pré-dose à S26 rapporté à l'inclusion Variation du VEMS 2 heures post-dose à S26 par rapport à l'inclusion Sévérité de la dyspnée évaluée par le score focal TDI⁸ à S26 <p>Les mesures dites « pré-doses » étaient réalisées juste avant la prise du traitement.</p>

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

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

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

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

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

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

8.1.1.2 Résultats

Disposition des patients

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

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

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

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

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

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

Critères de jugement principaux (analyse hiérarchisée)

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

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

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

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

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

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

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

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

Source : rapport de l'étude TRILOGY.

Critères de jugement secondaires

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

Tableau 3. Résultats sur les critères secondaires

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

8.1.2 Etude TRIMBOW versus tiotropium (étude TRINITY)

8.1.2.1 Méthodes

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

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

Cadre et de lieu de l'étude	224 centres répartis dans 15 pays (pas de centres en France)
Critères d'inclusion	Les critères d'inclusion étaient superposables à ceux de l'étude TRILOGY ¹¹ .
Schéma de l'étude	<p>Le schéma de l'étude TRINITY illustre le calendrier des événements et des interventions. La phase de pré-écranage (Pre-Screening) dure jusqu'à 1 semaine maximum, terminant à V0 (Wk -2). La phase de run-in dure 2 semaines, terminant à V1 (Wk 0). À V1, les patients sont randomisés (R) vers l'un des trois groupes de traitement. Le traitement A (rouge) est CHF 5993 pMDI 100/6/12,5 µg (BDP/FF/GB) 2 puffs b.i.d. (dose totale quotidienne de 400/24/50 µg). Le traitement B (bleu) est Tiotropium 18 µg 1 puff o.d. (dose totale quotidienne de 18 µg). Le traitement C (orange) est CHF 1535 100/6 (BDP/FF) 2 puffs b.i.d. + Tiotropium 18 µg 1 puff o.d. (dose totale quotidienne de 400/24 µg BDP/FF + 18 µg Tiotropium). Les visites de suivi (V0 à V7) sont effectuées à Wk -2, Wk 0, Wk 4, Wk 12, Wk 26, Wk 40 et Wk 52. La période de traitement principal dure 52 semaines.</p>
Traitements étudiés	<p>Source : rapport de l'étude TRINITY.</p> <p>A la suite de la période de « run-in », les patients étaient randomisés pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la triple association DPB/FF/BG 100/6/12,5 µg* en aérosol (forme spray), à la posologie de deux inhalations deux fois par jour (matin et soir), soit une dose quotidienne de 400/24/50 µg ; - tiotropium 18 µg seul à la posologie d'une inhalation une fois par jour le matin. - la triple association libre composée de la double association DPB/FF 100/6 µg* en aérosol (forme spray), à la posologie de deux inhalations deux fois par jour (matin et soir), soit une dose quotidienne de 400/24 µg et du tiotropium 18 µg (1 inhalation une fois par jour le matin) <p>* dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal)</p>
Co critères de jugement principaux	<p>Les critères de jugement principaux étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le taux d'exacerbations modérées ou sévères⁷ au cours des 52 semaines de traitement. - l'évolution du VEMS matinal pré-dose à S52 par rapport à l'inclusion
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Un total de 2 580 patients devait être randomisé (1 032 dans le groupe DPB/FF/BG, 1 032 dans le groupe tiotropium et 516 dans le groupe DPB/FF + tiotropium) afin de montrer, avec une puissance globale de 80 % : un rapport de 0,8 entre le groupe DPB/FF/BG et le groupe tiotropium sur le taux d'exacerbations modérées et sévères, une différence moyenne de 60 mL sur la variation du VEMS matinal pré-dose à S52, la non-infériorité de DPB/FF/BG par rapport à DPB/FF + tiotropium sur la variation du VEMS matinal pré-dose à S52 (seuil de non-infériorité de -50 mL)</p>
Méthode d'analyse statistique	<p>Le taux ajusté d'exacerbations et leur ratio ont été analysés à partir d'un modèle binomial négatif prenant en compte le traitement, le pays, le nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente, la sévérité de l'obstruction et le statut tabagique au screening comme effets fixes et le temps passé dans l'étude comme pondération.</p> <p>La supériorité de DPB/FF/BG par rapport à tiotropium était démontrée en cas RR statistiquement significatif ($p < 0,05$).</p> <p>La comparaison entre les différents groupes de traitement a été conduite selon la procédure d'analyse hiérarchique dans l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. supériorité de DPB/FF/BG, association fixe, vs. tiotropium sur le taux exacerbations modérées et sévères à S52 2. supériorité de DPB/FF/BG, association fixe, versus tiotropium sur la variation du VEMS matinal pré-dose à S52 par rapport à baseline (avec $p < 0,05$), 3. non-infériorité de DPB/FF/BG, association fixe, versus DPB/FF + tiotropium sur la variation du VEMS matinal pré-dose à S52 par rapport à l'inclusion (seuil de non-infériorité de -50mL).

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

8.1.2.2 Résultats

Disposition des patients

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

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

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

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

Critères de jugement principaux

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

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

Tableau 4. Résultats sur les exacerbations

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

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

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

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

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

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

Critères de jugement secondaires

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

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

8.2.1 Méthodologie

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

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

Les patients étaient randomisés pour recevoir soit :

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

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

8.2.2 Résultats

Disposition des patients

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

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

Résultats sur le critère principal

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

08.3 Effets indésirables

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

8.3.1 Données issues des études cliniques TRILOGY et TRINITY

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

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

Risques spécifiques :

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

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

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

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

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

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

8.3.2 Données issues de l'étude TRISTAR

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

08.4 Résumé & discussion

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

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

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

Résultats sur les exacerbations :

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

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

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

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

Résultats sur la dyspnée :

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

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

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

Résultats sur la qualité de vie :

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

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

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

Résultats sur la fonction respiratoire :

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

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

Effets indésirables :

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

Discussion :

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

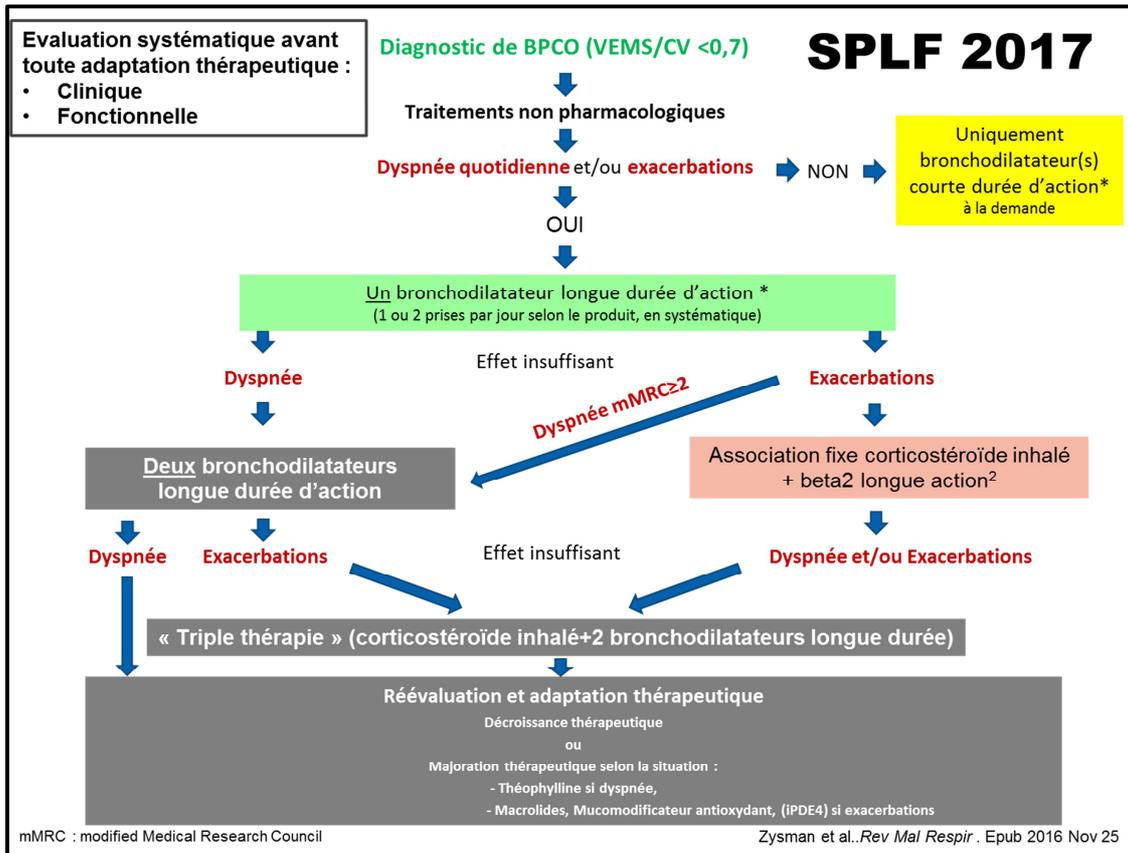
09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

Figure 1. Algorithme thérapeutique recommandé par la SPLF³



Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

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

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

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

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

010.1 Service Médical Rendu

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

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

Le service médical rendu par TRIMBOW est insuffisant dans le traitement de la BPCO modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

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

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de TRIMBOW comparativement à une association béclométasone/formotérol (ICS + LABA) sur le VEMS, la survenue d'exacerbations et la qualité de vie avec cependant des différences modestes ;
 - la démonstration de la non-infériorité de TRIMBOW comparativement une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilantérol et de la prise séparée de tiotropium sur la qualité de vie à 26 semaines,
- la Commission considère que TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO.

010.3 Population cible

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

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

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

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

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

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

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

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► **Demande de données**

La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW soient collectées compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement).

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

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

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