



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

7 JUILLET 2021

dipropionate de béclométhasone / 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) **sévère** chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA) ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA).¹

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.

¹ La demande de prise en charge du laboratoire est plus restreinte que l'indication octroyée par l'AMM qui comprend le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un 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 ≥ 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 ≥ 150 cellules/ μ 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.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr.