

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

18 septembre 2019

*Date d'examen par la Commission : 4 septembre 2019****dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol dihydraté /  
bromure de glycopyrronium*****TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon  
pressurisé**

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

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

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

Laboratoire CHIESI

Code ATC	<b>R03AL09 (formotérol, glycopyrronium bromide et béclo<span style="color: blue;">mé</span>tasone)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. »<sup>1</sup></b>

<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 bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action.

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

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

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

## 02 CONTEXTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

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

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

## 04 POSOLOGIE

---

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

## 05 BESOIN MEDICAL

---

La BPCO est, selon la définition du GOLD<sup>2</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 ».

Pour les patients, la BPCO est une source majeure de handicap par la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les manifestations extra-respiratoires qu'elle entraîne. Les exacerbations de BPCO représentent la complication la plus fréquente, parfois mortelle, de la maladie. D'après le comité GOLD, l'évaluation de la sévérité de la BPCO doit prendre en compte la sévérité de l'obstruction bronchique selon le VEMS, critère historique de classement de la BPCO par stade de sévérité<sup>3</sup> mais aussi des critères cliniques tels que l'ampleur de la dyspnée, l'impact de la BPCO sur l'état de santé général et le nombre d'exacerbations.

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

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO restent rares. D'après un rapport de la Direction générale de la santé (DGS) de 2007 dressant la situation épidémiologique de la BPCO en France, les données françaises et internationales convergent vers une prévalence de 6 à 10 % de la population adulte de plus de 40 ans<sup>4</sup>, 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

---

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

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

<sup>4</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).

et 500 000 personnes. La BPCO est une cause importante de morbidité chronique et de mortalité dans le monde entier. En France, d'après une estimation de Santé Publique France, environ 18 000 décès ont été liés à la BPCO en 2014<sup>5</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 2019 et de la SPLF<sup>6,7</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'efficacité thérapeutique insuffisante, une bithérapie de deux bronchodilatateurs (LABA + LAMA) ou d'un LABA et d'un corticostéroïde inhalé (CSI) peut être proposée. Une triple thérapie associant un LABA, un LAMA et un CSI ne doit s'envisager qu'en cas d'échec de la bithérapie (cf. chapitre stratégie thérapeutique).

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

---

<sup>5</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> [consulté le 29/01/2019]

<sup>6</sup> 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.

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

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW sont les associations triples libres ou fixes de CSI, de LABA et de LAMA.  
Les CSI n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la BPCO lorsqu'ils sont utilisés seuls ; ils n'ont une AMM dans le traitement de la BPCO qu'en association avec un LABA.

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
<b>LAMA</b>					
<b>SEEBRI BREEZHALER</b> 44 µg (glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	24/07/2013 Inscription	Important	ASMR V	Oui
<b>SPIRIVA HandiHaler</b> (HH) 18 µg <b>SPIRIVA RESPIMAT</b> 2,5 µg/dose (tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>		03/02/2016 RI	Important	NA	Oui
<b>INCRUSE</b> 55 µg (umécildinium) <i>GlaxoSmithKline</i>		20/01/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui
<b>Associations fixes CSI/LABA</b>					
<b>DUORESP SPIROMAX</b> 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
<b>INNOVAIR</b> 100/6 µg/dose <b>FORMODUAL</b> 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
<b>INNOVAIR NEXTHALER</b> 100/6 µg/dose <b>FORMODUAL NEXTHALER</b> 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
<b>SYMBICORT TURBUHALER</b> 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
<b>SYMBICORT RAPIHALER</b>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents	30/11/2016	Modéré	ASMR V	Oui

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

Ne sont cités dans ce tableau que les médicaments ayant obtenu un avis favorable à une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités ; ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu ; EI : Extension d'indication ; CSI : Corticostéroïdes inhalés ; LABA : bêta-2 agoniste de longue durée d'action ;

LAMA : Anticholinergique de longue durée d'action ; NA : Non applicable ; SMR : Service Médical Rendu ; RI : Renouvellement d'inscription\* : Spécialité pour laquelle il existe des génériques ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde ; \* : arrêté d'inscription au remboursement de l'EI non encore paru

## 06.1 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents sont les associations triples libres ou fixes de CSI, de LABA et de LAMA mentionnées dans le tableau.**



## 07 PRISE EN CHARGE A L'ETRANGER

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

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

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

#### 8.1.1 Méthodes de l'étude TRIBUTE

<b>Référence</b>	<b>Etude TRIBUTE</b> <b>Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084.</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	NCT02579850
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de l'association DPB/FF/BG versus l'association fixe indacatérol/BG en termes de taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase IIIb, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, double placebo et en deux bras parallèles, versus l'association fixe indacatérol/BG La randomisation était stratifiée sur le pays et le niveau d'obstruction bronchique
<b>Date et durée de l'étude</b>	29 mai 2015 (1 <sup>ère</sup> visite du 1 <sup>er</sup> patient) – 10 juillet 2017 (dernière visite du dernier patient) Etude conduite dans 187 centres dans 17 pays (aucun patient inclus en France)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	Patients : <ul style="list-style-type: none"><li>- Agés d'au moins 40 ans, fumeurs ou ex-fumeurs et avec un antécédent de tabagisme d'au moins 10 paquets-années ;</li><li>- Avec un diagnostic de BPCO sévère ou très sévère selon les critères GOLD 2014 (avec un volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] post-bronchodilatateur &lt; 50 % de la valeur théorique et un rapport VEMS/capacité vitale forcée [CVF] post-bronchodilatateur &lt; 0,7) ;</li><li>- Avec des antécédents documentés d'au moins une exacerbation au cours des 12 mois précédent le screening<sup>9</sup> ;</li><li>- Traités par une double association (CSI/LABA, CSI/LAMA ou LABA/LAMA) ou uniquement par un LAMA depuis au moins 2 mois avant le screening (triple thérapie non autorisée) ;</li><li>- Symptomatiques à la visite de pré-inclusion avec un score COPD <i>assessment test</i> (CAT) <math>\geq 10</math><sup>10</sup></li></ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	Patients ayant : <ul style="list-style-type: none"><li>- Un diagnostic d'asthme nécessitant un traitement par corticoïdes (oraux ou inhalés)</li><li>- Une affection respiratoire autre qu'une BPCO qui pourrait avoir un impact sur l'efficacité du traitement de l'étude selon l'avis de l'investigateur</li><li>- Un traitement par CSI (&gt;3 jours) ou antibiotiques (&gt;7 jours) pour une exacerbation, un</li></ul>

<sup>8</sup> FF/BG/DPB = fumarate de formotérol dihydraté/bromure de glycopyrronium/dipropionate de béclo-métasone

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

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

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

	<p>traitement antibiotique pour une infection des voies respiratoires basses, un traitement par inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 au cours des 4 semaines précédant le screening ou pendant la période de run-in,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une exacerbation au cours de la période de « run-in »</li> <li>- Une oxygénothérapie à long terme (au moins 12 heures par jour)</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>BDP : dipropionate de béclométasone ; b.i.d. : deux fois par jour ; DPI : poudre pour inhalation en gélule ; FF : fumarate de formotérol ; GB : bromure de glycopyrronium ; pMDI : aérosol doseur pressurisé ; R : randomisation ; V = visite ; W = semaine. Le Breezhaler correspond au Handihaler. Source : Figure 1 du rapport de l'étude TRIBUTE.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients étaient randomisés pour recevoir soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la triple association DPB/FF/BG (87 µg/5 µg/9 µg) (TRIMBOW) en aérosol doseur pressurisé (forme spray), à la posologie de deux inhalations deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 400/24/50 µg ;</li> <li>• ou la double association indacatérol/BG (85 µg/43 µg) (ULTIBRO BREEZHALER), poudre pour inhalation en gélule, à la posologie d'une gélule une fois par jour</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Taux d'exacerbations modérées et sévères évaluées par l'investigateur sur 52 semaines de traitement
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p>13 critères de jugements secondaires exploratoires ont été définis :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Délai de survenue de la première exacerbation modérée à sévère</li> <li>- Taux d'exacerbations sévères sur les 52 semaines de traitement</li> <li>- Délai de survenue de la première exacerbation sévère</li> <li>- Taux d'exacerbations modérées sur les 52 semaines de traitement</li> <li>- Variation du VEMS matinal pré-dose à chaque visite et sur toute la période de traitement par rapport à la valeur à l'inclusion</li> <li>- Patients répondeurs en termes de VEMS matinal pré-dose (définie par une variation <math>\geq</math> 100 ml par rapport à baseline) à S26 et S52</li> <li>- Variation de la CVF matinale pré-dose à chaque visite et sur toute la période de traitement par rapport à la baseline</li> <li>- Evolution du score <i>EXACT-Respiratory Symptoms</i> (E-RS<sup>11</sup>), qui dérive du score EXACT-PRO (ne prend en compte que les questions 1 à 11 de ce score)</li> <li>- Evolution du score CAT<sup>10</sup> entre la valeur à l'inclusion et la fin du traitement</li> <li>- Variation par rapport à la valeur à l'inclusion du pourcentage de jour sans prise de traitement de secours et de l'utilisation de traitement de secours en moyenne (en nombre de pulvérisations/jour)</li> </ul> <p>Dont 3 critères exploratoires évaluant la qualité de vie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evolution sur le score total SGRQ (« <i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i> »<sup>12</sup>) et par domaine à chaque visite et sur toute la période par rapport à la valeur à l'inclusion</li> <li>- Patients répondeurs en termes de SGRQ (définie par une amélioration du score total par rapport à la valeur à l'inclusion de plus de 4 points – i.e. diminution du score), à S26 et S52</li> <li>- L'état de santé selon l'échelle visuelle analogique l'EQ-5D-3L</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Il a été prévu de randomiser 1 534 patients (767 par groupe) pour détecter un ratio de 0,80 entre les groupes sur le critère principal avec une puissance de 85% et risque $\alpha$ bilatéral de 0,05 :

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

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un modèle binomial négatif pour le taux d'exacerbations</li> <li>• Un paramètre de dispersion égal à 0,56</li> <li>• Un taux d'exacerbations dans le bras de la double association de 0,90 (correspondant à un taux d'exacerbations de 0,72 dans le groupe de la triple association)</li> </ul>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Méthode d'analyse statistique pour le critère principal :</u>  Le nombre d'exacerbations modérées et sévères a été analysé à partir d'un modèle binomial négatif prenant en compte le traitement, le pays, le nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente, la sévérité de l'obstruction et le statut tabagique comme effets fixes et le temps passé par le patient dans l'étude comme pondération. Le taux d'exacerbations ajusté dans chaque bras et le ratio ajusté avec les IC<sub>95</sub> ont été estimés à partir de ce modèle. L'analyse du critère principal a été réalisée sur la population en ITT modifiée. La supériorité de la triple association DPB/FF/BG par rapport à la double association indacatérol/BG était démontrée si la borne supérieure de l'IC<sub>95</sub> du ratio ajusté pour les exacerbations était inférieure à 1.</p> <p><u>Méthode d'analyses statistiques pour les critères secondaires :</u>  L'analyse des critères secondaires était non hiérarchisée. Le délai de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère et le délai de survenue de la première exacerbation sévère ont été analysés à partir d'un modèle des risques proportionnels de Cox.</p> <p><u>Analyses en sous-groupes exploratoires :</u>  Des analyses en sous-groupes sur le critère des exacerbations modérées et sévères et sur le critère du VEMS matinal pré-dose ont été réalisées dans la population ITT en fonction : de la sévérité de l'obstruction, du statut tabagique, du sexe, du taux d'éosinophiles sanguins</p> <p><u>Populations d'analyse :</u>  Trois populations d'analyse étaient définies :  - <b>Population de tolérance</b> : définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement  - <b>Population en intention de traiter modifiée (ITTm)</b> : définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une évaluation de l'efficacité après l'inclusion  - <b>Population per protocol (PP)</b> : définie par l'ensemble des patients de la population ITT modifiée n'ayant pas de déviation majeure au protocole</p> <p>L'analyse principale étant une analyse de supériorité, les analyses pour l'efficacité ont été réalisées sur la population ITT modifiée. Ces analyses ont été répétées sur la population PP comme analyses de sensibilité.</p>

## 8.1.2 Résultats de l'étude TRIBUTE

### ► Effectifs

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

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

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

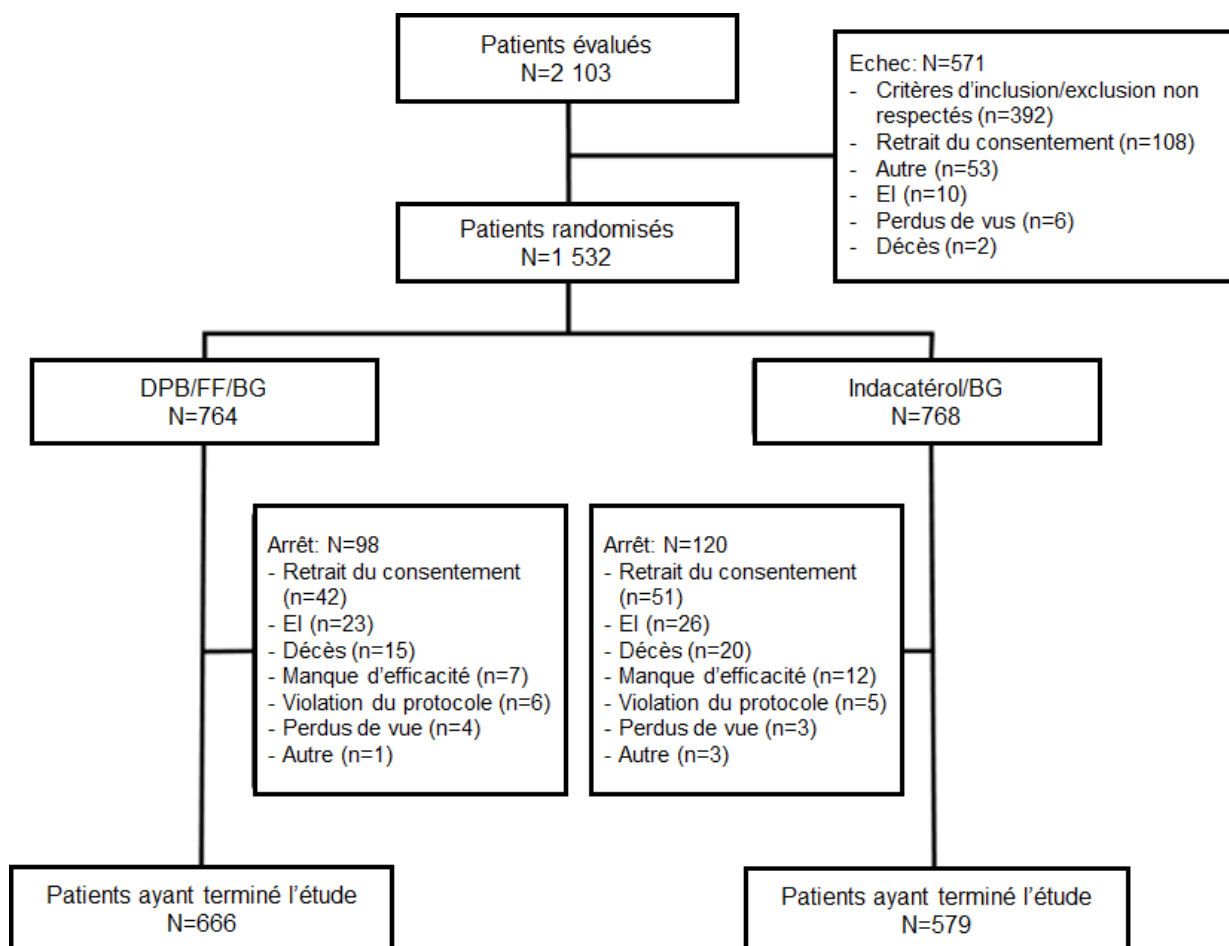


Figure 1. Disposition des patients (étude TRIBUTE). Source : Figure 2 du rapport de l'étude TRIBUTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Source : rapport de l'étude TRIBUTE

### Analyses de sensibilité sur le critère de jugement principal :

L'analyse per protocole n'a pas permis de montrer une différence statistiquement significative entre les groupes DPB/FF/BG et indacatérol/BG avec un taux annuel ajusté d'exacerbations par patient de 0,486 IC<sub>95</sub> [0,430 ; 0,551] versus 0,573 IC<sub>95</sub> [0,508 ; 0,645] et un rapport entre les deux groupes de 0,849 (IC<sub>95</sub> [0,721 ; 1,000], p = 0,050).

### ► Critères de jugement secondaires

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

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

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

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

## 08.2 Qualité de vie

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



## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues de l'étude TRIBUTE

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

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

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

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

#### **Risque de pneumonie :**

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

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

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

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

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

<b>Risques identifiés importants</b>	Aucun
<b>Risques potentiels importants</b>	Evénements cardio et cérébrovasculaires
<b>Informations manquantes</b>	Aucun

### 8.3.3 Données issues des PSUR et du RCP

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

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

### 8.3.4 Données issues du RCP

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

**Tableau 5. Tableau récapitulatif des effets indésirables**

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

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

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

## 08.4 Résumé & discussion

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

### **Efficacité :**

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

Le nombre de patients du bras DPB/FF/BG présentant une exacerbation modérée ou sévère a été significativement plus faible comparativement au nombre de patients du bras indacatérol/BG à 52 semaines, avec un taux annuel ajusté d'exacerbations par patient de 0,504 IC<sub>95</sub> [0,447 ; 0,569] versus 0,595 IC<sub>95</sub> [0,530 ; 0,668] respectivement et un rapport entre les deux groupes de 0,848 (IC<sub>95</sub> [0,723 ; 0,995],  $p = 0,043$ , population ITTmodifiée) (critère de jugement principal). Les résultats de l'analyse de sensibilité per protocole étaient non significatifs.

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

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

### **Effets indésirables :**

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

Dans son rapport d'évaluation, l'EMA a émis des réserves sur la qualité des données rapportées et les procédures d'audit mises en œuvre par le laboratoire pour l'étude TRIBUTE sans pour autant remettre en cause ses résultats<sup>13</sup>.

### **Discussion :**

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

## **08.5 Programme d'études**

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

---

<sup>13</sup> Public assessment report du 13 décembre 2018. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La Commission rappelle :

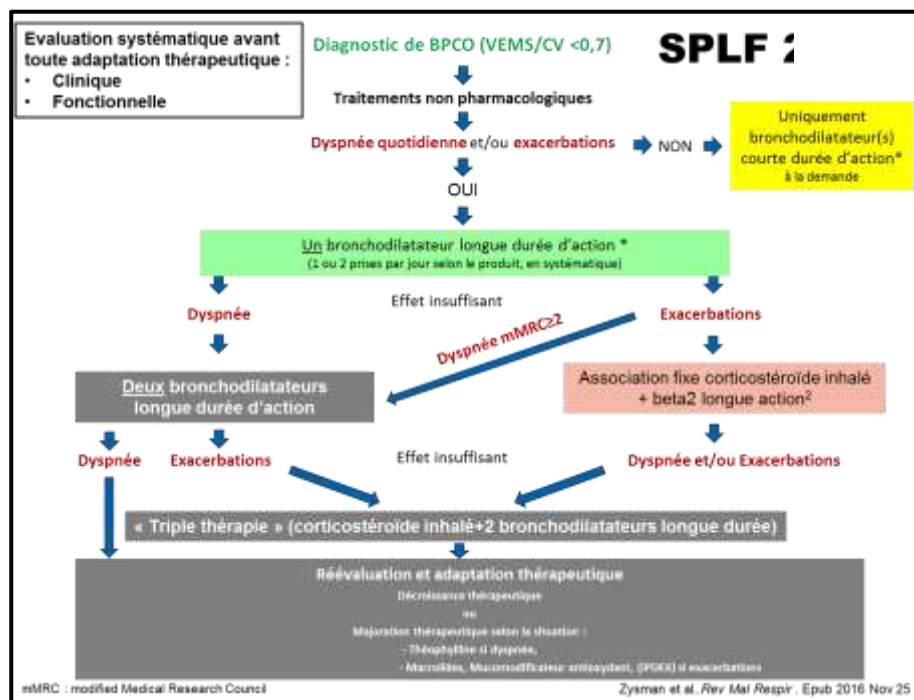
- l'importance d'accompagner les patients dans une prise en charge globale de la BPCO incluant le sevrage tabagique, l'activité physique et l'éducation thérapeutique,
- que l'observance, la technique d'utilisation du dispositif d'inhalation, les comorbidités et l'évolution de la fonction respiratoire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

La stratégie thérapeutique recommandée par la SPLF<sup>6</sup> en 2016 est la suivante :

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

Il est à noter que les recommandations GOLD 2019<sup>2</sup> incluent le taux d'éosinophiles sanguins dans la prise de décision du traitement pharmacologique pour les patients. Considérant qu'un traitement par CSI n'aurait pas ou peu d'effet chez les patients ayant un taux d'éosinophiles < 100 cellules/ $\mu$ L, l'ajout d'un CSI devrait être réservée aux patients ayant un seuil d'éosinophiles  $\geq$  100 cellules/ $\mu$ L.

Figure 2. Algorithme thérapeutique recommandé par la SPLF<sup>4</sup>



**Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :**

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

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

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

### 010.1 Service Médical Rendu

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

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

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

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

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

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

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

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

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

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

## 010.3 Population cible

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

Selon les données issues de la base de données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires extrapolées à la population française, 530 000 à 560 000 patients avaient reçu au moins une délivrance de l'association LABA/LAMA en 2015<sup>14</sup>.

En l'absence de données épidémiologiques fiables, la cohorte française Colibri-BPCO est utilisée pour estimer le pourcentage de patients non contrôlés par une bithérapie LABA/LAMA, en faisant l'hypothèse que ces données sont transposables à la population française de patients atteints de BPCO. Une extraction des données de la cohorte française Colibri-BPCO<sup>15</sup> de patients atteints de BPCO vus en consultation chez un pneumologue a été effectuée le 3 juillet 2017 afin de décrire le profil des patients ayant des exacerbations malgré une bithérapie LABA/LAMA. Dans cette cohorte, 133 patients ont eu au moins 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère dans l'année, sur les 451 traités par une bithérapie LABA/LAMA, soit 29,5 %. Rapporté à la population française traitée par une association LABA/LAMA selon les données de l'EGB, cela représente 155 000 à 165 000 patients.

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

Cette estimation présente plusieurs limites :

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

<sup>14</sup> Avis de transparence d'ANORO et SPIOLTO du 7 septembre 2016

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

<sup>16</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).



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

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

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

### ► Demandes de données

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

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

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

### ► Autres demandes

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

---

<sup>17</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.

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