



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 JUILLET 2021

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

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

Mise à disposition d'une nouvelle présentation

► L'essentiel

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. ²
SMR	MODERE dans le traitement continu de la BPCO sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par une association CSI/LABA ou LABA/LAMA. INSUFFISANT dans le traitement continu de la BPCO modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par une association CSI/LABA ou LABA/LAMA, pour une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation, est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TRIMBOW 87 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), solution pour inhalation en flacon pressurisé.
ISP	TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Dans la BPCO sévère :</u> Compte tenu des données disponibles ayant notamment démontré la non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme solution en flacon pressurisé, sans démonstration de la bioéquivalence entre les deux formes, TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère, non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA, et qui continuent à avoir des exacerbations. Une réévaluation du traitement permettra d'envisager, en cas d'efficacité insuffisante ou d'effet indésirable, l'arrêt de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation. <u>Dans la BPCO modérée :</u> Au regard des données et des caractéristiques de ce médicament, TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.
Population cible	L'introduction de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 21 mars 2018 et du 18 septembre 2019) pour la spécialité TRIMBOW 87 µG/5 µG/9 µG, solution pour inhalation.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.</p> <p>En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.</p>

² La demande de prise en charge du laboratoire est plus restreinte que l'indication octroyée par l'AMM qui comprend le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action.

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

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

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

01 CONTEXTE

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

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

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

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

Par ailleurs, il est noté qu'une extension d'indication de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), uniquement octroyée pour la forme en solution pour inhalation en flacon pressurisé, a été évalué par la Commission (avis du 7 juillet 2021) dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalée administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente.

02 INDICATION

Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN MEDICAL

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

³ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021 report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WM.V.pdf.

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

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

La BPCO est une cause importante de morbidité chronique et de mortalité dans le monde entier. En France, d'après une estimation de Santé Publique France, environ 18 000 décès ont été liés à la BPCO en 2014⁴.

La prise en charge de la BPCO repose sur :

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

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

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

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

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

⁴ <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>

⁵ Haute Autorité de Santé, Assurance Maladie. Guide du parcours de soins Bronchopneumopathie chronique obstructive. Juin 2014, actualisation Novembre 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3147466/fr/guide-du-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) sont les spécialités utilisées pour le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

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

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

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

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

Associations fixes LABA/LAMA					
ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg (indacatérol / glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	25/10/2017	Modéré	V	Oui
ANORO 55/22 µg (vilanterol / uméclidinium) <i>GlaxoSmithKline</i>		07/09/2016	Modéré	V	Oui
SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) <i>Boehringer Ingelheim</i>		07/09/2016	Modéré	V	Oui
Associations fixes CSI/LABA/LAMA					
TRELEGY ELLIPTA/ELEBRATO ELLIPTA 92/55/22 µg (fluticasone / umeclidinium /vilanterol) <i>GlaxoSmithKline</i>	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA	21/03/2018 Inscription 10/04/2019 Réévaluation + EI	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui
TRIMBOW 87/5/9 µg (béclométasone / formoterol / glycopyrronium) <i>Chiesi</i>	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA	21/03/2018 Inscription 18/09/2019 Réévaluation + EI	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui
TRIXEO AEROSPHERE 5/7,2/160 µg (formotérol/glycopyrronium/budesonide) <i>AstraZeneca</i>	Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou l'association d'un LABA et d'un LAMA.	10/03/2021 Inscription	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui
TRYDONIS 87/5/9 µg (béclométasone / formoterol / glycopyrronium) <i>Chiesi</i>	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA	21/11/18 Inscription 11/12/19 Extension 18/03/20 Réévaluation	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui

05.1 Compareurs non médicamenteux

Il n'existe pas de compareur non médicamenteux.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) sont les associations triples libres composées d'un CSI, d'un LABA et d'un LAMA, et les associations triples fixes de CSI/LABA/LAMA dans l'indication d'AMM.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

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

06.1 Efficacité

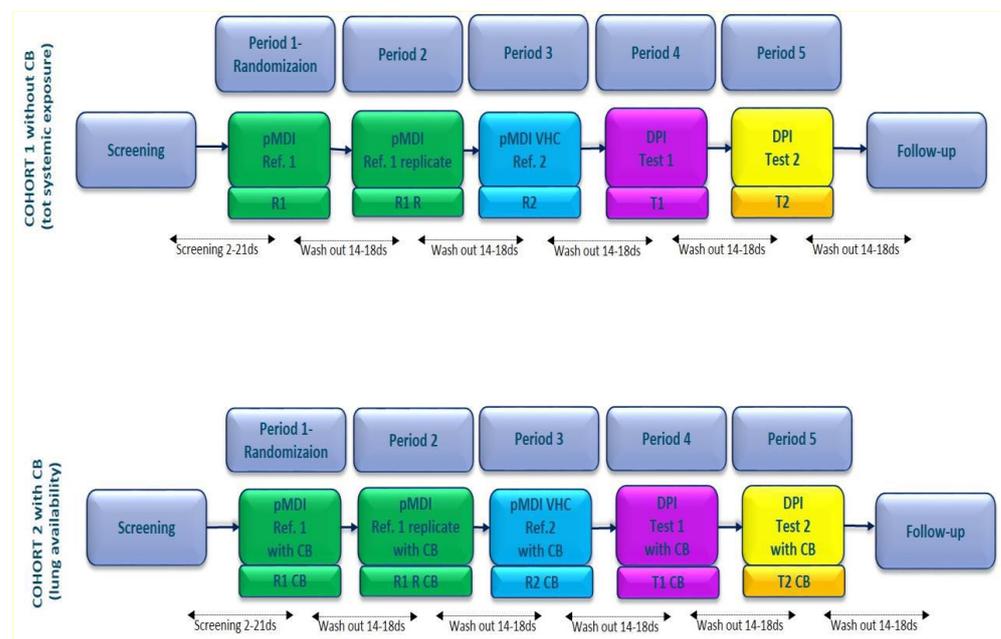
6.1.1 Etude CCD-05993BA1-01

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

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

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

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



Traitements étudiés

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

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

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

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

Critères de jugement principaux

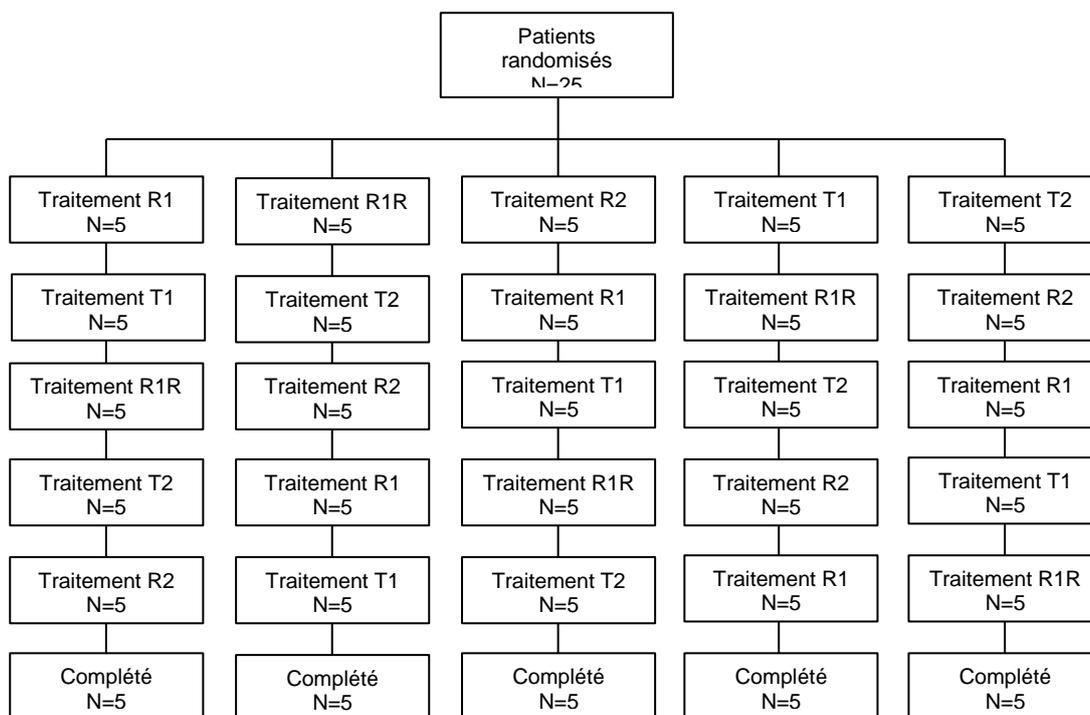
- Evaluer l'exposition systémique totale relative (sans bloc au charbon) en mesurant ASC_{0-t} et la C_{max} du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif, le 17 monopropionate de béclométasone, du formotérol et du bromure de glycopyrronium.

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

Résultats :

► Effectifs

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

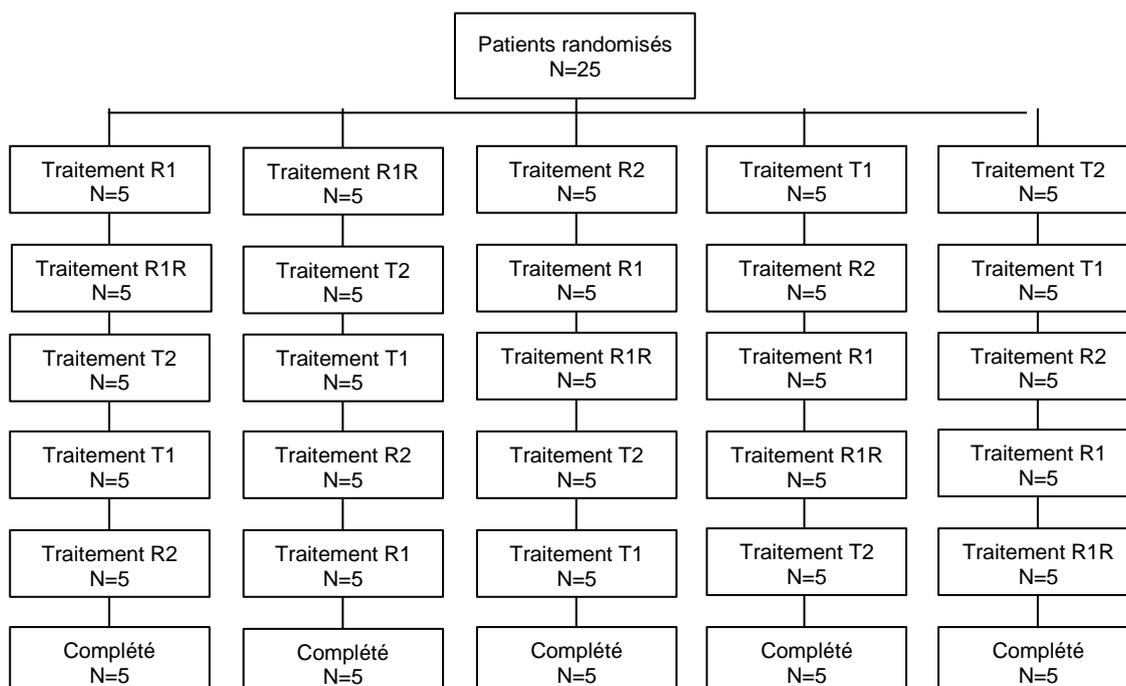


Source : CSR de l'étude CCD-05993BA1-01– d'après Figure 2 p63

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

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

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



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

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

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

► Principales caractéristiques des sujets à l'inclusion

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

Dans la cohorte 1, la majorité des sujets était des hommes (60%), avec un âge moyen de 40,5 ans (min-max : 22-55 ans), la moyenne de l'indice de masse corporelle (IMC) était de 25,72 kg/m² (min-max : 20,2-30,1 kg/m²).

Concernant la cohorte 2, la majorité des sujets était des hommes (60%), avec un âge moyen de 42,2 ans (min-max : 23-55 ans), la moyenne de l'IMC était de 24,6 kg/m² (min-max : 18,6-29,5 kg/m²).

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

► Critères de jugement principaux

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

Bromure de glycopyrronium

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

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

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

Fumarate de formotérol

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

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

Dipropionate de béclométasone

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

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

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

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

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

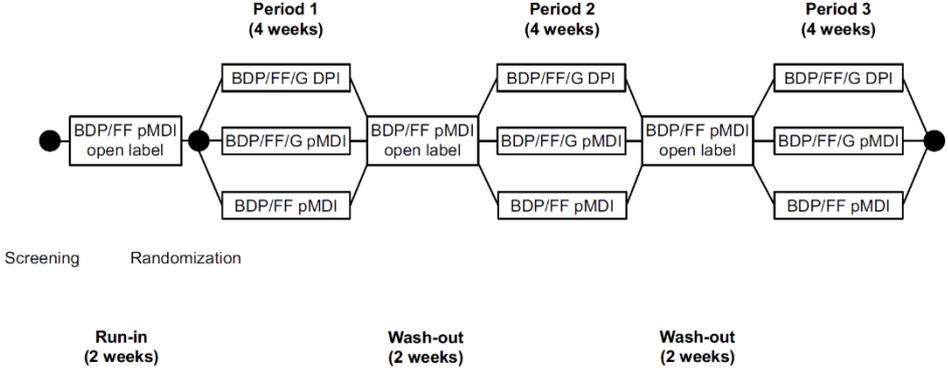
Selon l'EPAR, il n'est pas attendu d'augmentation du risque avec la forme poudre par rapport à la forme solution car la béclo­mé­ta­so­ne est un promédicament avec une faible activité glucocorticoïde. La béclo­mé­ta­so­ne est rapidement métabolisé en 17 mono­pro­pio­na­te de béclo­mé­ta­so­ne et il y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

Compte tenu des différences observées entre les deux formulations, le laboratoire a réalisé l'étude Tri-D afin de démontrer la non-infériorité de TRIMBOW poudre versus TRIMBOW solution. Selon l'EPAR⁶, les résultats de l'étude Tri-D indiquent que les différences de C_{max} pour le glycopyrronium et le formotérol et la plus faible exposition de 17 mono­pro­pio­na­te de béclo­mé­ta­so­ne sont globalement non cliniquement pertinentes.

6.1.2 Etude Tri-D

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

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-x-0012-epar-assessment-report-extension_en.pdf

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

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

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

Analyse des critères secondaires :

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

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

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

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

Populations d'analyse

Population de tolérance :

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

Population ITT :

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

Population per protocole (PP) :

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

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

Résultats :

► Effectifs

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

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

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

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

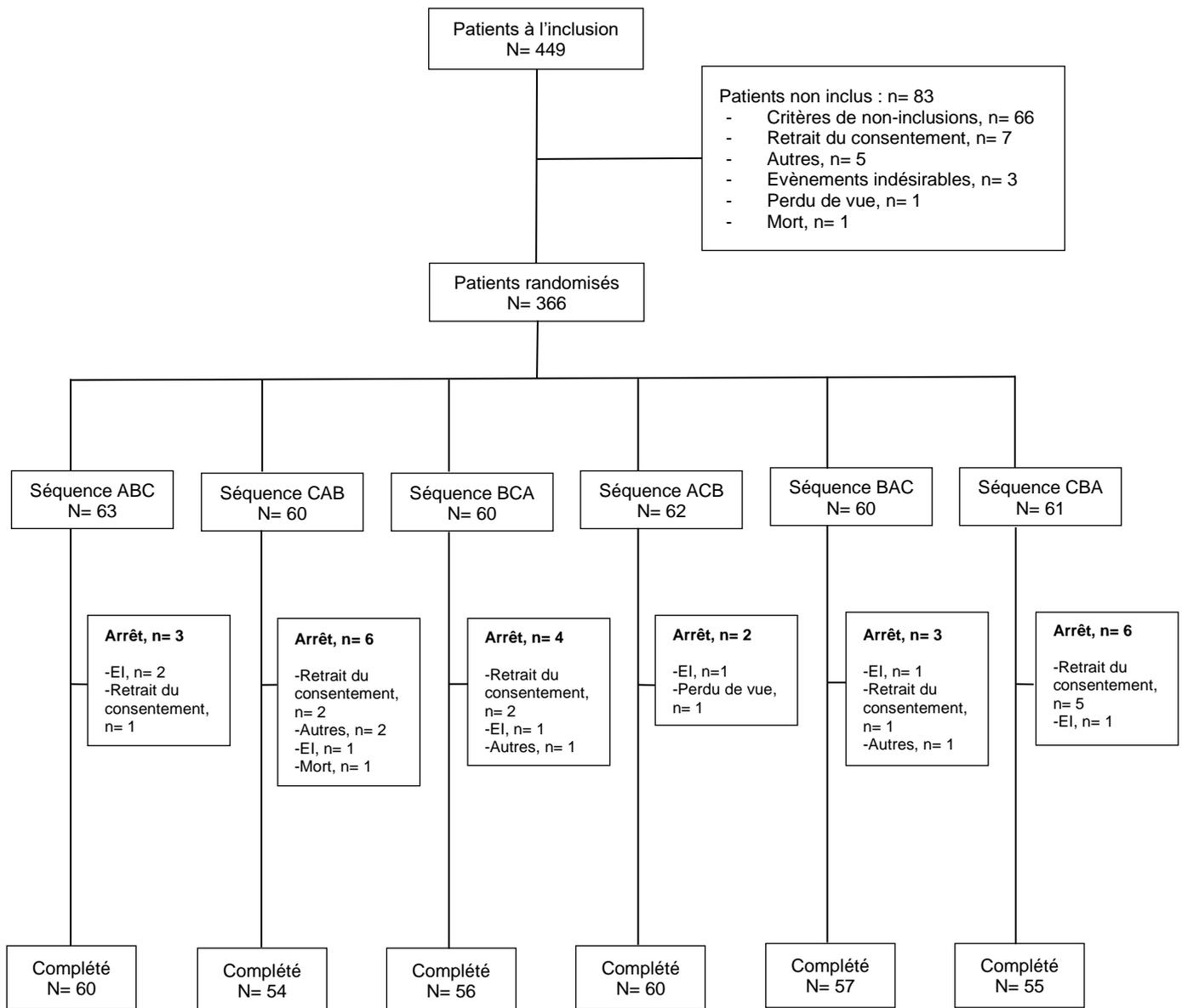


Figure 3 : Etude Tri-D – Répartition des patients

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

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

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

	Total (N = 366)
Age, ans	
Moyenne (ET)	64,9 (6,9)
Médiane (min ; max)	65,0 (42 ; 81)
Sexe, n (%)	
Homme	215 (58,7)
Femme	151 (41,3)
IMC, kg/m²	
Moyenne (ET)	27,60 (5,68)
Médiane (min ; max)	26,99 (14,2 ; 54,0)

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

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

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

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

► Critères de jugement principaux hiérarchisés

1- Variation par rapport à l'inclusion de l'ASC_{0-12h} du VEMS (L) normalisé en fonction du temps au 28^{ème} jour

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

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

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

Tableau 3 : Variation par rapport à l'inclusion de l'ASC_{0-12h} du VEMS (L) normalisé en fonction du temps au 28^{ème} jour (population PP)

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

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

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

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

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

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

Tableau 4 : Variation par rapport à l'inclusion de l'ASC_{0-12h} du VEMS (L) normalisé en fonction du temps au 28^{ème} jour (population ITT)

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

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

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

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

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

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

Tableau 5 : Variation par rapport à l'inclusion du VEMS (L) résiduel (24 heures après prise du traitement) au 28^{ème} jour (population PP)

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

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

► Critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

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

Variation par rapport à l'inclusion du VEMS matinal pré-dose au 28^{ème} jour

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

Variation par rapport à l'inclusion de l'ASC_{0-4h} du VEMS normalisé en fonction du temps au 28^{ème} jour

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

Variation par rapport à l'inclusion de l'ASC_{0-12h} du VEMS normalisé en fonction du temps au 1^{er} jour

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

Variation par rapport à l'inclusion du VEMS post dose jusqu'à la 12^{ème} heure mesurée au 1^{er} et 28^{ème} jour

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

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

Proportion de patients répondeurs sur le VEMS au 28^{ème} jour

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

Variation par rapport à l'inclusion de la qualité de vie évaluée par l'investigateur et définie par le score SGRQ au 28^{ème} jour.

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

Variation moyenne par rapport à l'inclusion de l'utilisation du traitement de secours au 28^{ème} jour

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

06.2 Qualité de vie

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

06.3 Tolérance

6.3.1 Données issues des études cliniques

6.3.1.1 Etude Tri-D

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Source : CSR de l'étude Tri-D – d'après Tableau 30 p91

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

6.3.1.2 Etude CCD-05993BA1-01

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.3.1 Données issues du RCP

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

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme avec Trimbow solution pour inhalation en flacon pressurisé sont, respectivement, la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la sécheresse buccale (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques. De même, une sécheresse buccale a été rapportée chez 2 patients (0,6 %) avec Trimbow poudre pour inhalation. Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement). »

06.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TRIMBOW 88 µg/5 µg/9 µg (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation, dans le traitement continu de la BPCO sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA repose sur les données d'une étude de phase I et d'une étude de phase II.

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

- exposition systémique totale relative ;
- disponibilité pulmonaire relative.

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

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

► Efficacité

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

► Tolérance

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

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

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

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

► Discussion

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

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

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

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

Concernant l'efficacité, au regard des différences des résultats de l'étude de pharmacocinétique entre les deux formulations, le laboratoire a réalisé l'étude Tri-D afin de démontrer la non-infériorité de TRIMBOW poudre versus TRIMBOW solution. Selon l'EPAR⁷, les résultats de l'étude Tri-D ont

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-x-0012-epar-assessment-report-extension_en.pdf

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

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

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

06.5 Programme d'études

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

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La Commission rappelle :

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

La stratégie thérapeutique, actualisée par la SPLF en 2021⁸, est la suivante (voir figure ci-dessous) : Chez tous les patients ayant une BPCO, des règles générales de prise en charge thérapeutique sont nécessaires : sevrage tabagique, vaccinations (grippe et pneumocoque pour tous les patients), activité physique, équilibre diététique, réadaptation si persistance d'une dyspnée dans les activités de la vie quotidienne, évaluation des comorbidités, évaluation et correction de la technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation et de l'observance. De plus, une évaluation clinique

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

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

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

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

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

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

Enfin, les possibilités de désescalade thérapeutique ou de remplacement d'un traitement par un autre, sont également envisageables⁷. Ainsi, les critères d'arrêt de la corticothérapie inhalée sont : survenue d'effets indésirables des CSI (pneumonie par exemple), éosinophiles $< 300/\mu\text{l}$, absence d'exacerbation dans l'année.

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

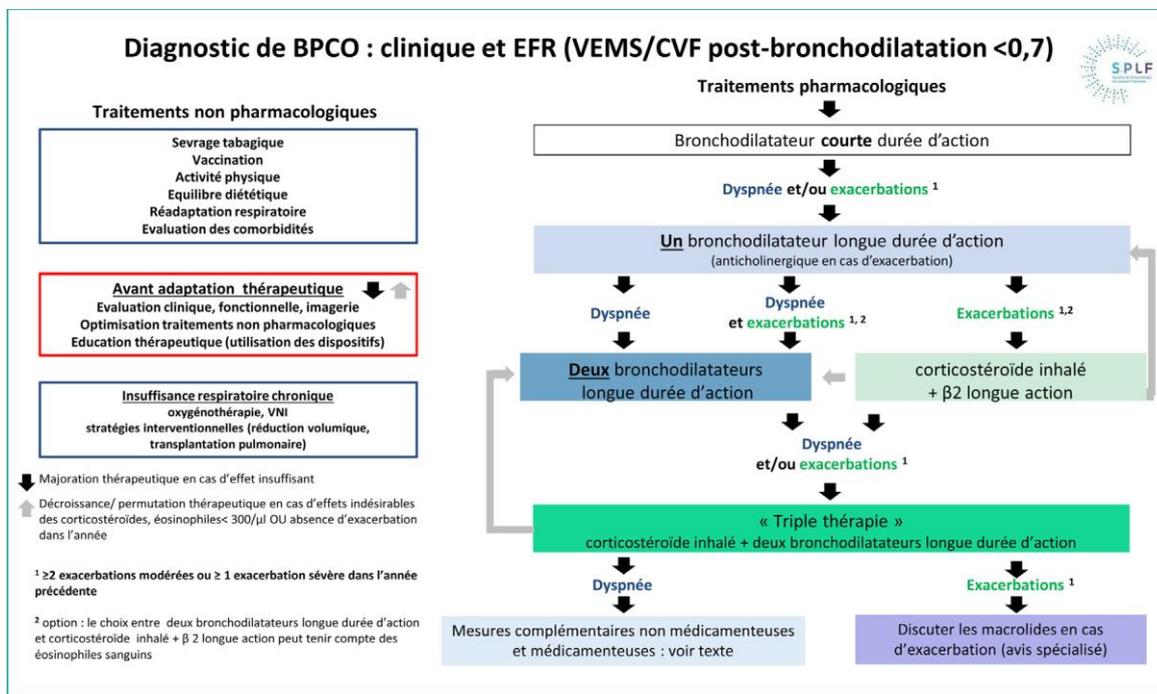


Figure 4 : algorithme décisionnel de prise en charge des BPCO, une fois le diagnostic établi

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

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

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

► Dans la BPCO sévère

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

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

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

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

► Dans la BPCO modérée

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

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG (formotérol (LABA) et glycopyrronium (LAMA) et un corticoïde inhalé, béclométasone), poudre pour inhalation entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO.
- La triple association fixe, sous la forme solution, a démontré sa supériorité par rapport à l'association d'un LABA et d'un CSI et de l'association d'un LABA et d'un LAMA sur le VEMS, la survenue d'exacerbations, la qualité de vie et les symptômes de dyspnée. Toutefois, les différences observées étaient modestes. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen. Une étude a montré la non-infériorité de la triple association fixe sous forme de poudre par rapport à celle sous forme de solution sur des critères purement fonctionnels pulmonaires.
- Les alternatives thérapeutiques représentées par les CSI, les LABA et les LAMA utilisés en triple association fixe ou libre sont nombreuses.
- TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation, au même titre que TRIMBOW 87 µG/5 µG/9 µG solution pour inhalation, est une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un CSI ou d'un LABA et d'un LAMA. L'escalade vers une trithérapie LABA/LAMA/CSI doit être réservée aux patients qui continuent à présenter des exacerbations sous un traitement par LABA/CSI ou par LABA/LAMA. TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.

Intérêt de santé publique :

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

La Commission considère que le service médical rendu par TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation est modéré dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

La Commission considère que le service médical rendu par TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action».

► Taux de remboursement proposé : 30%

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

08.3 Population cible

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

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

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

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

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

Les récentes recommandations privilégient de plus l'ajout d'un CSI dans le cadre d'une triple association, telle que TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation, chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 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^{10,11} 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.

¹⁰ 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

¹¹ Jébrak G, Burgel PR, Caillaud D, Deslée G, Brinchault G, Chanez P, et al. Évolution des traitements de fond entre 2001 et 2012 chez les patients atteints de BPCO en France. Impact de la mise à disposition des anticholinergiques de longue durée d'action. Revue des Maladies Respiratoires 2017;34(5):535-43.

► Demandes de données

La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW solution pour inhalation en flacon pressurisé (avis du 21 mars 2018 et du 18 septembre 2019) : « La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW soient collectées, compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. »

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

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

010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative * : 16 avril 2021 Date d'examen et d'adoption : 7 juillet 2021
Présentation concernée	TRIMBOW 88 µg/5 µg/9 µg, poudre pour inhalation Boîte de 1 inhalateur contenant 120 inhalations (CIP : 34009 302 246 8 7)
Demandeur	CHIESI SAS
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	7/04/2021 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	R03AL09

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

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

Tableau 10 : Bromure de glycopyrronium

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

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

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

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

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

ME : Moyenne estimée.

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

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

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

ME : Moyenne estimée.

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

Tableau 11 : Fumarate de Formotérol

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

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

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

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

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

ME : Moyenne estimée.

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

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

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

ME : Moyenne estimée.

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

Tableau 12 : Dipropionate de béclo mé tasone

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

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

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

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

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

ME : Moyenne estimée.

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

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

T2: DPB/FF/BG Poudre formulation 2

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

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

ME : Moyenne estimée.

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

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

T2: DPB/FF/BG Poudre formulation 2

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

Tableau 13 : 17 monopropionate de béclo mé tase

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

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

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

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

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

ME : Moyenne estimée.

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

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

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

ME : Moyenne estimée.

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

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