

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

béclométasone/formotérol/glycopyrronium

TRIMBOW 87 87 µg/5 µg/9 µg,

solution pour inhalation en flacon pressurisé

TRIMBOW 88 88 µg/5 µg/9 µg,

poudre pour inhalation

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023

- Bronchopneumopathie chronique obstructive
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans le « traitement continu de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action ».

Avis défavorable au remboursement dans le « traitement continu de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action ».

**Place dans la
stratégie
thérapeutique**

TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) est une association fixe triple de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + CSI ou LABA + LAMA.

L'évolution vers une trithérapie CSI/LAMA/LABA doit être réservée aux patients qui continuent à avoir des exacerbations ou des symptômes sous un traitement par LABA/CSI ou LABA/LAMA.

Une décroissance ou une permutation thérapeutique est réalisée en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles < 300/µl OU absence d'exacerbation dans l'année.

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

Service médical rendu (SMR)	MODERE dans l'indication concernant la BPCO sévère INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication concernant la BPCO modérée
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	La Commission estime que les données fournies ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans les avis précédents du 18 septembre 2019.
Recommandations particulières	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la place des associations triples fixes réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie CSI/LABA ou LABA/LAMA ; - de la possibilité de prescription des CSI, LABA et LAMA par tout médecin sous forme d'associations libres, et du risque de prescriptions dissociées non adaptées ; - de l'existence de multiples dispositifs d'inhalation, et du risque de mauvaise technique d'utilisation pour chaque dispositif ; - de la mauvaise observance aux divers produits inhalés ; - du mésusage élevé observé avec les associations triples dans le traitement de la BPCO ; - du mésusage du même ordre lors de l'instauration de traitement par les médecins pneumologues et par celui des médecins généralistes ; <p>la Commission estime que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la prescription initiale de TRIMBOW (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) peut être instaurée par tout médecin sous réserve de la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) confirmant l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif, dans l'année précédant l'instauration du traitement par cette spécialité ; - un suivi par un pneumologue doit être réalisé dans l'année suivant la prescription initiale de TRIMBOW (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) afin de s'assurer de la nécessité d'une corticothérapie inhalée.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Indications	5
3. Posologie	6
4. Comparateurs cliniquement pertinents	6
4.1 Médicaments	6
4.2 Comparateurs non médicamenteux	11
5. Rappel des précédentes évaluations	11
5.1 Inscription dans la BPCO modérée à sévère (21 mars 2018)	11
5.2 Extension chez les patients non contrôlés par CSI/LAMA (18 septembre 2019)	11
5.3 Réévaluation chez les patients non contrôlés par CSI/LABA (18 septembre 2019)	12
5.4 Audition concernant la prescription initiale par un pneumologue (18 mars 2020)	13
5.5 Extension dans l'asthme (7 juillet 2021)	13
6. Analyse des données disponibles	14
6.1 Nouvelles données d'efficacité	14
6.2 Nouvelles données de tolérance	14
6.3 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT	14
6.4 Résumé & discussion	18
7. Place dans la stratégie thérapeutique	20
8. Conclusions de la Commission	24
8.1 Service médical rendu	24
8.2 Amélioration du Service Médical Rendu	25
9. Autres recommandations de la Commission	25
10. Informations administratives et réglementaires	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Juin 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation à la demande de la Commission (avis du 21 mars 2018) à la suite des résultats, fournis par le laboratoire, de deux études post-inscription de TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon (béclométasone / formotérol / glycopyrronium).

De plus, la Commission a sollicité le laboratoire par courrier du 8 mars 2023 afin de réévaluer la restriction de la prescription initiale par un pneumologue dans le cadre du traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive de TRIMBOW (forme solution et forme poudre). Le laboratoire n'a pas fourni de donnée complémentaire pour cette demande de la Commission.

Indications, service médical rendu (SMR) et amélioration du service médical rendu (ASMR)

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée à TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), solution pour inhalation le 17/07/2017 dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un β-agoniste à longue durée d'action (LABA).

Une extension d'indication aux patients ayant une BPCO modérée à sévère non traités de façon satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (LAMA) le 23/01/2019.

La Commission de la Transparence a rendu ses avis concernant les indications ci-dessus :

- Dans son avis¹ du 21/03/2018, la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) faible et une amélioration du service médical rendu (ASMR) V uniquement dans le traitement de la BPCO **sévère** non traitée de façon satisfaisante par l'association d'un **CSI+LABA**.
- Dans ses avis² du 18/09/2019, la Commission a octroyé un SMR **modéré** et un **ASMR V** uniquement dans le traitement de la **BPCO sévère** non traitée de façon satisfaisante par l'association **CSI+LABA ou LABA+LAMA**.

Le service médical rendu par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) solution pour inhalation est **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la **BPCO modérée**.

TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) solution pour inhalation a obtenu l'AMM, le 14 janvier 2021, dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthmes qui ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un LABA et un CSI administré à une dose moyenne et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. Dans cette indication, la Commission a estimé que le SMR était modéré et que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). Cette indication n'est pas concernée par cet avis.

Enfin, dans son avis du 7 juillet 2021, la Commission a estimé que TRIMBOW 88 µg/5 µg/9 µg (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), poudre pour inhalation, est un complément de gamme de la forme solution pour inhalation en flacon pressurisé. Le SMR de cette forme galénique est similaire à celui de la forme en solution, et une ASMR V a été octroyée à la forme poudre pour inhalation.

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2842287/fr/trimbow-87-g/5-g/9-g-bromure-de-glycopyrronium/-dipropionate-de-beclometasone/-fumarate-de

² Haute Autorité de Santé - TRIMBOW (bromure de glycopyrronium/béclométasone/formotérol) (has-sante.fr)

Études post-inscription

Dans l'avis d'inscription du 21 mars 2018, il est indiqué « la Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW [*en solution*] soient collectées compte tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. »

Dans son avis du 18 septembre 2019 concernant une extension d'indication (cf. infra), la Commission a maintenu sa demande. Et dans son courrier du 1^{er} octobre 2018, la Commission de la Transparence précisait « l'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement) », et que la réalisation d'une étude sur base de données pouvait être considérée.

Cadre de la prescription

En 2019, à l'instar de son avis de 2018, la Commission a recommandé que la prescription initiale de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) solution pour inhalation soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association CIS/LAMA/LABA chez les patients atteints de BPCO.

En complément, la Commission souhaitait une analyse fondée sur le Système National des Données de Santé (SNDS) visant à évaluer le niveau de conformité de l'utilisation de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) par rapport à la recommandation de prescription de la Commission, notamment le pourcentage de prescriptions initiales délivrées par des médecins généralistes, ainsi que les caractéristiques des patients qui reçoivent une première prescription de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) par un médecin autre qu'un pneumologue.

Le 18 mars 2020, le laboratoire CHIESI a été auditionné par la Commission à la suite du courrier du 26 novembre 2019 par lequel les ministres compétents ont notifié au laboratoire leur intention de suivre la recommandation de la Commission émise dans son avis du 18 septembre 2019.

Dans son avis du 7 juillet 2021, le même cadre de prescription a été limité par la Commission à la forme en poudre pour inhalation.

À ce jour, le champ du remboursement de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), solution et poudre pour inhalation, dans la BPCO sévère est subordonné à la prescription initiale par un pneumologue.

2. Indications

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

« Traitement continu de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 [*du RCP*] pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations). »

Asthme :

« Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthmes ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré à une dose moyenne et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. »

3. Posologie

Cf. RCP

4. Comparateurs cliniquement pertinents

4.1 Médicaments

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

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
LAMA					
SEEBRI BREEZHALER 44 µg (glycopyrronium) Novartis Pharma	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes ayant une BPCO	24/07/2013 Inscription 20/03/2019 RI	Important	V	Oui
SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose (tiotropium) Boehringer Ingelheim		03/02/2016 RI	Important	NA	Oui
TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg (tiotropium) Biogaran		16/02/2022 Inscription	Important	V	Non
TIOTROPIUM VIATRIS 18 µg (tiotropium) Viartis Santé		09/03/2022 Inscription	Important	V	Non
INCRUSE 55 µg (uméclidinium) GlaxoSmithKline		20/01/2016 Inscription	Important	V	Oui
EKLIRA GENUAIR 322 µg (bromure d'aclidinium) Covis Pharma Europe B.V.		16/06/2020 Réévaluation	Important	V	Non
BRETARIS GENUAIR 322 µg (bromure d'aclidinium) Menarini		17/04/2013 Inscription	Insuffisant	NA	Non

Associations fixes CSI/LABA

DUORESP SPIROMAX 160/4,5µg/dose et 320/9µg/dose (budésonide/ formotérol) Teva Santé	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	03/04/2015 Inscription	Modéré	V	Oui
INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée	17/12/2014 EI dans la BPCO	Modéré	V	Oui
INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et ayant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	17/02/2016 EI dans la BPCO	Modéré	V	Oui
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca	Traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	08/03/2017 RI et EI	Modéré	NA	Oui
GIBITER EASYHALER 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) Menarini	BPCO sévère (VEMS post-bronchodilatateur < 70 %) et antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement régulier par bronchodilatateur	22/11/2017 Inscription	Modéré	V	Oui
SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca	Traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	30/11/2016 Inscription	Modéré	V	Oui
AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µg/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) Sandoz SAS	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	16/12/2015 Inscription	Modéré	V	Non

SALMESON 500 µg/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) Medipha Santé SAS		16/12/2015 Inscription	Modéré	V	Oui
SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) GlaxoSmithKline		22/02/2017 RI	Modéré	NA	Oui
AERIVIO SPIROMAX 50 µg/500 µg (salméterol / fluticasone) Teva Santé		03/05/2017 Inscription	Modéré	V	Oui
RELVAR ELLIPTA 92/22 µg REVINTY ELLIPTA 92/22 µg (vilanterol / fluticasone) GlaxoSmithKline	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	17/12/2014 08/03/2017 Inscription	Modéré	V	Oui
PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ARROW AIRMASTER 500 µg/50 µg/dose (fluticasone/ salmétérol) Arrow	En traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	05/01/2022 Inscription	Modéré	V	Non
PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BIOGARAN AIRMASTER 500µg/50 µg/dose (fluticasone/ salmétérol) Biogaran	En traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	27/10/2021 Inscription	Modéré	V	Oui

Associations fixes LABA/LAMA

ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg (indacatérol / glycopyrronium) Novartis Pharma	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO.	25/10/2017 Réévaluation	Modéré	V	Oui
ANORO 55/22 µg		07/09/2016	Modéré	V	Oui

(vilanterol / uméclidinium) GlaxoSmithKline		Inscription			
SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) Boehringer Ingelheim		07/09/2016 Inscription	Modéré	V	Oui
BRIMICA GENUAIR DUAKLIR GENUAIR 340/12 µg (formotérol / aclidinium) Covis Pharma Europe B.V.		16/06/2020 Réévaluation	Modéré	V	Non

Associations fixes CSI/LABA/LAMA

TRELEGY ELLIPTA/ELEBRATO ELLIPTA 92/55/22 µg (fluticasone / umeclidinium /vilanterol) GlaxoSmithKline	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA.	21/03/2018 Inscription 10/04/2019 Réévaluation + EI	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui
TRIXEO AEROSPHERE 5/7,2/160 µg (formotérol/glycopyrronium/budesonide) AstraZeneca	Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou l'association d'un LABA et d'un LAMA.	10/03/2021 Inscription	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui
TRYDONIS 87/5/9 µg (béclométasone / formoterol / glycopyrronium) Chiesi	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA.	21/11/18 Inscription 11/12/19 Extension 18/03/20 Réévaluation	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui

4.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux.

Conclusion

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

5. Rappel des précédentes évaluations

5.1 Inscription dans la BPCO modérée à sévère (21 mars 2018)

Date de l'avis (motif de la demande)	21 mars 2018 (Inscription)
Indication	« Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. »
SMR (libellé)	Faible dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Insuffisant dans le traitement continu de la BPCO modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.
ASMR (libellé)	Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none">– la démonstration de la supériorité de TRIMBOW comparativement à une association béclométasone/formotérol (ICS + LABA) sur le VEMS, la survenue d'exacerbations et la qualité de vie avec cependant des différences modestes ;– la démonstration de la non-infériorité de TRIMBOW comparativement une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilanterol et de la prise séparée de tiotropium sur la qualité de vie à 26 semaines, La Commission considère que TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO.
Études demandées	La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW soient collectées compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée.
Demandes inhérentes à la prise en charge	La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues.

5.2 Extension chez les patients non contrôlés par CSI/LAMA (18 septembre 2019)

Date de l'avis (motif de la demande)	18 septembre 2019 (Extension d'indication)
Indication	« Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association

	d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. »
SMR (libellé)	<p>Modéré dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.</p>
ASMR (libellé)	<p>Prenant en compte :</p> <p>La démonstration de la supériorité de la triple association TRIMBOW (formotérol, glycopyrronium et béclométasone) comparativement à l'association d'un LABA/LAMA (ULTIBRO à base d'indacatérol et glycopyrronium) sur la survenue d'exacerbations modérées à sévères (critère de jugement principal),</p> <p>Les différences modestes d'efficacité entre les deux groupes dont la pertinence clinique est difficile à établir, la Commission considère que TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO sévère.</p>
Études demandées	La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018)
Demandes inhérentes à la prise en charge	La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association CSI/LAMA/LABA dans la population des patients atteints de BPCO.

5.3 Réévaluation chez les patients non contrôlés par CSI/LABA (18 septembre 2019)

Date de l'avis (motif de la demande)	18 septembre 2019 (Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire)
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 corticostéroïdes inhalés et bêta-2 agoniste de longue durée d'action. »
SMR (libellé)	<p>Modéré dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et bêta-2 agoniste de longue durée d'action.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.</p>
ASMR (libellé)	Sans objet.
Études demandées	La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018).
Demandes inhérentes à la prise en charge	La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association CIS/LAMA/LABA chez les patients atteints de BPCO.

5.4 Audition concernant la prescription initiale par un pneumologue (18 mars 2020)

Date de l'avis (motif de la demande)	18 mars 2020 (Audition sollicitée par l'entreprise)
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 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. »
Demandes inhérentes à la prise en charge	La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association corticostéroïde inhalé (CSI) / antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) / bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) dans la population des patients atteints de BPCO.

5.5 Extension dans l'asthme (7 juillet 2021)

Date de l'avis (motif de la demande)	7 juillet 2021 (Extension d'indication)
Indication	« Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. »
SMR (libellé)	Modéré.
ASMR (libellé)	TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose moyenne ou forte de CSI et un LABA, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.
Études demandées	La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018).
Demandes inhérentes à la prise en charge	<p>Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.</p> <p>En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.</p> <p>La Commission rappelle que les patients éligibles à TRIMBOW ont un asthme sévère (palier 4 ou 5), insuffisamment contrôlé, avec des symptômes respiratoires permanents, très invalidants et nécessitent parfois un recours aux soins d'urgence. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. D'autre part, la persistance de l'obstruction bronchique (VEMS/CVF < 70%) peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire. La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme afin de préserver au mieux la fonction respiratoire.</p>

De plus, ces patients nécessitent une prise en charge optimisée impliquant :

- de confirmer le diagnostic d'asthme sévère et d'éliminer un diagnostic différentiel via une exploration exhaustive ;
- d'évaluer l'observance du traitement, celle-ci constituant un des piliers du contrôle de l'asthme et notamment des exacerbations ;
- l'adhérence à un traitement de contrôle de l'asthme à long terme est faible en vie réelle (moins de 60 %) ;
- de vérifier et de corriger la technique d'inhalation dans les cas où celle-ci n'est pas bonne, une éducation thérapeutique suffisante étant un élément essentiel dans la prise en charge ;
- de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes ou toxiques domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées ;

Enfin, la prise en charge de ces patients sévères nécessite parfois l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pendant une période de durée significative, et il convient d'évaluer régulièrement et précisément leur intérêt au regard des effets indésirables de ces traitements au long cours, tout en recherchant la dose minimale efficace.

Compte tenu de ces éléments, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIMBOW soit réalisée en concertation avec un pneumologue.

6. Analyse des données disponibles

6.1 Nouvelles données d'efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique évaluant l'efficacité n'a été fournie.

6.2 Nouvelles données de tolérance

Le laboratoire a fourni les résultats des données internationales de pharmacovigilance fournies sont issus du dernier rapport périodique (PSUR) relatif à TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) solution pour inhalation couvrant la période du 17 janvier 2021 au 16 juillet 2021.

Il n'y a pas de variation en cours concernant la tolérance de cette spécialité.

Les données fournies ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) solution pour inhalation.

6.3 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

Le laboratoire a fourni les résultats de deux études :

- L'étude TRIMBOW-COLIBRI qui concerne une cohorte de patients extraits de COLIBRI-BPCO, outil web d'aide à la consultation pour les pneumologues français libéraux et hospitaliers impliqués dans la prise en charge de la BPCO, porté par l'Association pour la Complémentarité des Connaissances et des Pratiques de la Pneumologie (aCCPP). Cette cohorte est construite uniquement sur les données de pneumologues ; la conformité à la recommandation de prescription initiale par un pneumologue ne peut donc pas y être évaluée.
- L'étude TRIMBOW-EGB, portant sur la base de données EGB (Échantillon Généraliste des Bénéficiaires), permettant de décrire la spécialité du médecin instaurant le traitement ainsi que d'autres paramètres dans la pratique clinique.

6.3.1 Méthode

- L'étude **TRIMBOW-COLIBRI** fondée sur un suivi longitudinal prospectif et observationnel d'une cohorte de patients traités par des pneumologues utilisant l'outil d'aide à la consultation COLIBRI-BPCO.

COLIBRI est une interface digitale de consultation visant à guider le pneumologue dans la prise en charge des patients BPCO. Les informations saisies via cette interface de consultation constituent une base de données longitudinales qui s'apparente à une cohorte. La cohorte COLIBRI a débuté en 2012 et inclut à ce jour, plus de 5 000 patients atteints de BPCO et 3 500 patients avec des pathologies pulmonaires interstitielles. Lors de l'étude, la base de données COLIBRI-BPCO comprenait 169 médecins pneumologues travaillant dans des hôpitaux (78%) ou des praticiens privés (22%) sur le territoire métropolitain français.

Tous les patients consultant un médecin pneumologue participant à la cohorte et ayant un diagnostic de BPCO confirmé par spirométrie pouvaient être inclus dans la base de données à condition de donner leur consentement oral après information par leur médecin.

La population des patients ayant servi de base à l'évaluation est constituée des **100** patients ayant eu une instauration de traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) entre le 1^{er} juillet 2018 et le 19 avril 2021. La date index correspond à la date d'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) pour chaque patient.

Deux autres groupes de patients ont été comparés :

- la population « Trithérapie libre » constituée des patients (n=401) recevant entre le 1^{er} juillet 2018 et le 19 avril 2021 un traitement associant un CSI, LABA et LAMA en plusieurs inhalateurs ;
- la population « Trithérapie potentielle » (n=198) constituée des patients éligibles au sens de l'AMM à une trithérapie par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) entre le 1^{er} juillet 2018 et le 19 avril 2021 mais n'ayant reçu ni TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) ni toute autre trithérapie (fixe ou libre) associant des composés différents de ceux de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium). Les patients éligibles à TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) ont été définis par ceux :
 - traités par une bithérapie LABA/LAMA ou LABA/CSI,
 - ayant une BPCO modérée à sévère définie par un VEMS<80% et symptomatique, définie par un mMRC ≥ 2 (échelle de dyspnée modifiée du *Medical Research Council*) ou un score CAT ≥10 (*COPD Assessment Test*) ou des exacerbations fréquentes.

- L'étude **TRIMBOW-EGB**, =une étude rétrospective non-interventionnelle fondée sur l'EGB, échantillon représentatif au 1/97ème par sexe et par âge de la population résidant en France et bénéficiant de l'Assurance maladie.

La population de l'étude comprend tous les patients de l'EGB, qui ont reçu une première délivrance de traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) entre le 1^{er} juillet 2018 et le 31 décembre 2020, et âgés d'au moins 40 ans lors de l'instauration, soit **238** patients.

La date index correspond à la date de première délivrance de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium).

Pour chaque patient, les données de l'EGB disponibles 5 ans avant la date index ont été exploitées afin de pouvoir disposer notamment des antécédents et des comorbidités du patient. La date de fin de sélection des patients correspond à la date de fin d'étude, soit le 31 décembre 2020. Aucune donnée postérieure à cette date n'a été exploitée.

L'analyse de la spécialité du prescripteur a été effectuée globalement ainsi que selon des sous-populations définies selon le traitement de prise en charge de la BPCO dans les 6 mois précédant l'instauration du traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) :

- patients traités par une trithérapie libre LABA/LAMA/CSI (n=108) ;
- patients traités par une bithérapie LABA/CSI (n=58) ;
- patients traités par une bithérapie LABA/LAMA (n=20) ;
- patients traités par aucune des trois thérapies LABA/LAMA/CSI, LABA/CSI, LABA/LAMA (n=52).

6.3.2 Résultats

6.3.2.1 Caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium)

- Caractéristiques démographiques et comorbidités

Dans les deux études, les instaurations de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) concernent environ 6 hommes pour 4 femmes (65,5% des instaurations concernent des hommes dans l'EGB et 60% dans COLIBRI). Lors de l'instauration l'âge moyen des patients était de 68,5 ($\pm 10,8$) ans dans l'EGB et 67,3 ($\pm 9,1$) ans dans COLIBRI.

La quasi-totalité des patients (96,0%) ont été fumeurs au cours de leur vie et 45,7% avaient un statut de fumeur actif lors de l'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium). Le nombre moyen de paquets-années était de 44,4 \pm 22,2 (source : COLIBRI).

Environ 2/3 des patients souffraient de diabète ou de maladie cardiovasculaire à l'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) (source : COLIBRI).

Dans l'EGB, 65,5% des patients traités par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) avaient un **marqueur indirect de la BPCO**, défini par la délivrance répétée de médicaments utilisés dans le traitement de la BPCO associée à une hospitalisation ou une ALD liée à un diagnostic de BPCO pour un patient âgé de plus de 40 ans.

- Caractéristiques de la BPCO à l'inclusion

Dans la cohorte COLIBRI, sur les 86 patients (sur 100) disposant de données permettant d'évaluer la sévérité de l'obstruction bronchique : environ **94% (n=81) des patients débutant un traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) avaient une forme modérée à très sévère** de BPCO (GOLD II à IV) , répartis en BPCO modérée (GOLD II, n=29 soit 33,7%), BPCO sévère (GOLD III, n=35 soit 40,7%) et BPCO très sévère (GOLD IV, n=17 soit 19,8%).

Le groupe de la classification GOLD ABCD permet de mesurer l'intensité des symptômes de la BPCO, et notamment de la dyspnée. Ceci nécessite de disposer des données relatives à l'échelle mMRC de la dyspnée, au test CAT et au nombre d'exacerbations annuelles des patients.

Parmi les 100 patients du groupe, 62 disposaient de l'ensemble des données (VEMS, CAT, mMRC et nombre d'exacerbations) permettant de les classer à la fois selon la sévérité et le niveau de contrôle de leur BPCO. Au total, **36 des 62 patients (58,1%) présentaient une forme sévère (GOLD III ou IV) non contrôlée (GOLD B, C et D) (en vert dans le Tableau 1), c'est-à-dire respectant les critères de remboursement, soit un mésusage de 41,9%**.

Parmi les 21 patients (33,9%) à forme modérée (GOLD II), donc hors du cadre du remboursement, 20 (95% des GOLD II) étaient non contrôlés concernant les symptômes et 9 patients (14,5%) étaient à risque d'exacerbations.

On peut noter que les patients dans le groupe thérapie libre avaient des caractéristiques similaires à celles du groupe TRIMBOW concernant la proportion de patients ayant une BPCO sévère et très sévère et la présence de symptômes (GOLD B, C et D), soit 84% des patients dans le groupe thérapie libre et 94% dans le groupe TRIMBOW.

Tableau 1 : classification des patients TRIMBOW la classification GOLD

Classification GOLD		Symptômes et exacerbations				
		A, faible risque, peu de symptômes	B, faible risque symptômes fréquents	C, risque accru, peu de symptômes	D, risque accru, symptômes fréquents	Total
Sévérité	I, légère	0 (0,0%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	2 (3,2%)
	II, modérée	1 (1,6%)	11 (17,7%)	1 (1,6%)	8 (12,9%)	21 (33,9%)
	III, sévère	1 (1,6%)	15 (24,2%)	0 (0,0%)	12 (19,4%)	28 (45,2%)
	IV, très sévère	2 (3,2%)	2 (3,2%)	0 (0,0%)	7 (11,3%)	11 (17,7%)
	Total	4 (6,5%)	29 (46,8%)	1 (1,6%)	28 (45,2%)	62 (100,0%)

- Histoire de la maladie

D'après l'EGB, dans les 5 années précédant l'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), près d'un patient sur 2 (46,2%) a été hospitalisé en lien avec sa BPCO et près de 8 patients sur 10 ont été hospitalisés toutes causes confondues.

- Description des traitements délivrés avant l'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) :
 - environ **un patient sur deux était déjà sous trithérapie libre** CSI/LAMA/LABA (45,4% dans l'EGB et 52,0% dans COLIBRI) ;
 - près d'un tiers étaient sous une bithérapie associant CSI/LABA ou LABA/LAMA (32,8% dans l'EGB et 30,0% dans COLIBRI) ;
 - environ 2 patients sur 10 (21,8% dans l'EGB et 18,0% dans COLIBRI) n'étaient traités par aucune des trois thérapies CSI/LAMA/LABA, CSI/LABA, LABA/LAMA.

- La sévérité de la maladie

Parmi les 62 patients pour lesquels l'évaluation est possible selon les données disponibles dans la cohorte COLIBRI :

- **32 (51,6%) patients entraient dans le champ du remboursement** de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) selon les critères de sévérité (forme sévère de la maladie) et niveau de contrôle et de traitement antérieur (bithérapie ou trithérapie) ;
- 4 (6,5%) patients étaient hors du champ de remboursement pour le critère de traitement antérieur uniquement ;
- 20 (32,3%) patients étaient hors champ pour le critère de sévérité et niveau de contrôle uniquement ;
- 6 (9,7%) patients étaient hors champ du remboursement pour tous les critères.

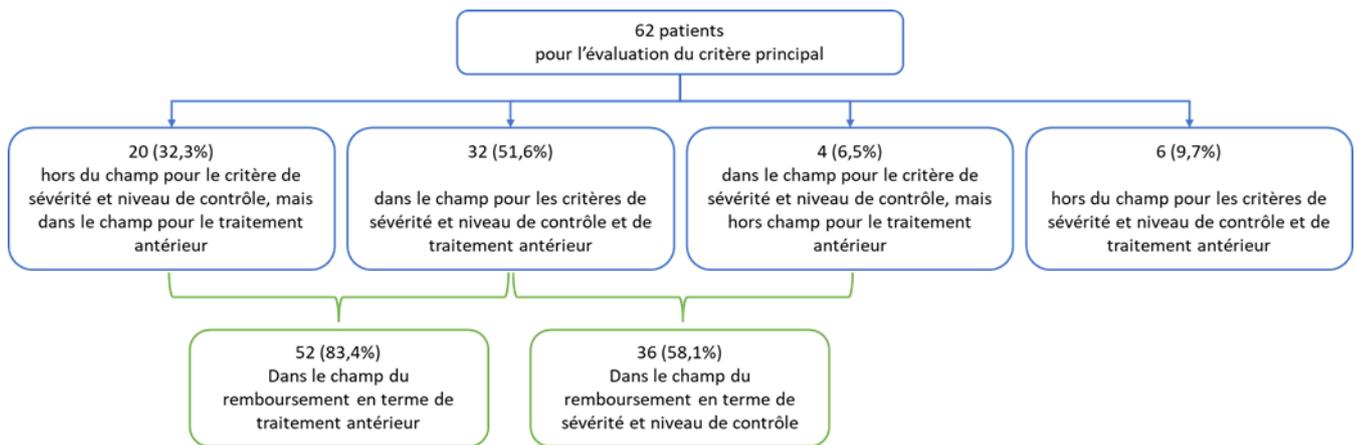


Figure 1 : Synthèse des patients dans et hors du champ du remboursement (étude TRIMBOW-COLIBRI)

6.3.2.2 La répartition des prescripteurs

Parmi les 238 patients de l'étude EGB, la **prescription initiale** de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) a été réalisée pour **57,1% (n=136) des patients par un médecin pneumologue, 36,6% (n=87) par un médecin généraliste** et 6,3% (n=15) par un médecin d'une autre spécialité médicale.

6.3.2.3 Caractéristiques des patients ayant une première prescription de TRIMBOW par un médecin généraliste

Les caractéristiques des patients ayant une instauration de traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) par un médecin généraliste n'étaient pas très différents de ceux ayant une instauration par un pneumologue (source TRIMBOW-EGB) selon les critères suivants :

- âge, antécédents et comorbidités ;
- marqueurs de la BPCO : 62,1% (n=54/87) des patients chez le médecin généraliste et 67,6% (n=92/136) et chez le pneumologue ;
- environ 45% des patients recevaient déjà une association triple libre, instauré par un pneumologue ou un médecin généraliste (MG) ;
- exacerbations ou risque d'exacerbations de la BPCO : 51,7% (n=45/87) des patients chez le médecin généraliste et 58,1% (n=79/136) des patients chez le pneumologue ;
- admissions à l'hôpital : toutes causes 81,6% (n=71/87) des patients chez le médecin généraliste et 77,9% (n=106/136) chez le pneumologue, et respectivement pour l'admission en lien avec la BPCO 47,1% (n=41) et 42,6% (n=58).

6.4 Résumé & discussion

Dans son avis relatif à la demande d'inscription de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) du 21 mars 2018, comme dans ses avis du 18 septembre 2019, dans l'indication du traitement de la BPCO, la Commission avait demandé des données complémentaires :

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

Pour réponse, le laboratoire a fourni les résultats TRIMBOW-COLIBRI qui concerne une cohorte de patients extraits de COLIBRI-BPCO, et ceux de l'étude TRIMBOW-EGB portant sur la base de données de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires. TRIMBOW-COLIBRI concerne des patients suivis par pneumologue hospitalier alors que TRIMBOW-EGB concernent des patients suivis en ville, principalement par des MG, mais aussi par des pneumologues.

Le laboratoire n'a pas fourni de donnée complémentaire concernant la réévaluation du cadre de prescription pour les deux spécialités TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), en solution et en poudre pour inhalation.

→ Résultats des études post-inscription

La population de COLIBRI est constituée des **100** patients ayant eu une instauration de traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) entre le 1er juillet 2018 et le 19 avril 2021.

La population de l'étude de l'EGB a reçu une première délivrance de traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) entre le 1er juillet 2018 et le 31 décembre 2020, et âgés d'au moins 40 ans lors de l'instauration, soit **238** patients.

À l'instauration du traitement, les populations de l'EGB et de COLIBRI sont similaires concernant le sexe (environ 60-65% d'hommes), âgées d'environ 68 ans. D'après l'EGB, près d'un patient sur 2 a été hospitalisé en lien avec sa BPCO dans les 5 années précédant l'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium).

Parmi les 62 patients de la cohorte COLIBRI pour lesquels l'évaluation est possible selon les données disponibles:

- 36 (58,1%) présentaient une forme sévère (GOLD III ou IV) non contrôlée (GOLD B, C et D) ;
- 32 patients (51,6%) patients entraient dans le champ du remboursement de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) selon les critères de sévérité et niveau de contrôle et de traitement antérieur.

Le mésusage sur ces critères de la BPCO est donc d'environ 48%.

Concernant le prescripteur, les résultats de l'EGB chez les 238 patients instaurant un traitement par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), la **prescription initiale** de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) a été réalisée pour **57,1% (n=136) des patients par un médecin pneumologue** et 36,6% (n=87) par un médecin généraliste, **soit un non-respect de cette recommandation de la Commission de 42,9%.**

Concernant les antécédents de traitement, avant l'instauration de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), **selon les 2 cohortes, environ un patient sur deux était déjà sous trithérapie libre CSI/LAMA/LABA.**

→ Discussion

Il est rappelé que la Commission a estimé que le SMR est modéré uniquement dans le traitement continu de la BPCO sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI associé à un LABA ou un LAMA.

Et le SMR est insuffisant dans le traitement continu de la BPCO modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par ces deux types d'association CSI/LABA ou CSI/LAMA.

Or les données de COLIBRI montrent **qu'environ seulement un patient sur 2 (51,6%) a des critères qui correspondent au champ du remboursement** concernant la sévérité de la BPCO, son contrôle et le traitement antérieur.

Et, d'après les données de l'EGB, **un peu plus d'un patient sur 2 (57,1%) des patients a une instauration de traitement par un pneumologue** alors que la prise en charge de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium), dans le traitement de la BPCO, est subordonnée à une prescription initiale par un médecin pneumologue.

Compte tenu du fait que les sources relatives au remboursement concernant la maladie et la qualité du prescripteur sont différentes, on peut estimer **que le mésusage sur l'ensemble des critères est au minimum de l'ordre de 42,9%**.

Les données observées doivent être interprétées en tenant compte de plusieurs limites :

- Le nombre de sujets inclus dans chacune des cohortes est faible (100 dans COLIBRI et 238 dans l'EGB) ;
- Dans la cohorte COLIBRI :
 - les données pour les critères sur la sévérité et le contrôle de la maladie sont disponibles uniquement chez 62 patients sur 100 ;
 - les résultats sont fournis par 169 pneumologues volontaires de 33 départements français parmi lesquels les pneumologues hospitaliers représentent 78% des pneumologues. Les données peuvent donc être entachées d'un biais de sélection, tant du côté des médecins que de celui des patients.
- Dans la cohorte EGB :
 - les résultats sur la typologie du médecin instaurant le traitement ne portent que sur l'analyse des médecins ayant instauré TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) lors d'une consultation de ville ; cette restriction peut donc générer un biais, tant en termes de prescripteur que de profil des patients.
 - un biais de classification des patients diagnostiqués BPCO avec d'autres maladies respiratoires est noté. En effet, la classification des patients est effectuée sur les codages diagnostics attribués, en particulier lors des hospitalisations. Des codages indirects de diagnostic, d'exacerbations ou de risques d'exacerbations, ont été utilisés, tels que la dispensation de médicaments (antibiotiques ou corticoïdes per os), hospitalisation avec diagnostic principal ou associé de « Bronchite Chronique Obstructive » (ou « bronchite muco-purulente ou simple »).
 - la base de données ne collige pas les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires ; ce qui ne permet pas de préciser la sévérité de la maladie.
- La transposabilité des résultats sur un faible effectif dans chacune des cohortes, avec des données parcellaires à la population traitée à ce jour n'est donc pas assurée, notamment au regard de la population cible estimée (environ 80 000 patients) et des données de ventes de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium).

7. Place dans la stratégie thérapeutique

La Commission rappelle :

- l'importance d'accompagner les patients dans une prise en charge globale de la BPCO incluant le sevrage tabagique, l'activité physique et l'éducation thérapeutique ;
- que l'observance, la technique d'utilisation du dispositif d'inhalation, les comorbidités et l'évolution de la fonction respiratoire doivent être systématiquement évalués avant toute adaptation thérapeutique ;

- qu'en cas d'efficacité insuffisante ou d'effet indésirable, une décroissance thérapeutique et en particulier l'arrêt des corticostéroïdes inhalés doit être envisagée.

La stratégie thérapeutique s'appuie sur les recommandations établies dans le parcours de soins actualisé par la HAS³, de la SPLF⁴ et GOLD⁵.

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

En 1^{ère} intention, les bronchodilatateurs de courte durée d'action, β -2-agonistes et anticholinergiques sont pris à la demande en cas de dyspnée, de limitation d'exercice. En cas de dyspnée quotidienne et/ou d'exacerbations, malgré leur utilisation pluriquotidienne :

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

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

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

En 2^e intention, en cas de persistance des symptômes, une association thérapeutique peut être envisagée :

- deux BDLA : un LAMA et un LABA si le symptôme principal est la dyspnée, seule ou associée à des exacerbations (mMRC \geq 2) :
 - cette association sera privilégiée compte tenu du risque de pneumonie des corticoïdes inhalés ;
 - en cas de persistance d'exacerbations fréquentes, cette bithérapie sera changée pour l'association d'un LABA et d'un CSI ;
 - un LABA et un CSI en cas d'exacerbations récurrentes sans dyspnée significative et de composante asthmatique (antécédent d'atopie, forte réversibilité du VEMS, variabilité des symptômes), cette association sera arrêtée en cas de pneumonie ou d'autre effet indésirable, et remplacée par l'association de deux BDLA.

En 3^e intention, en cas de persistance des symptômes altérant la qualité de vie, en cas de persistance des exacerbations, une triple association fixe LAMA / LABA / CSI peut être proposée :

- les associations triples ne sont prises en charge par l'assurance maladie que dans les BPCO sévères, leur service médical rendu étant insuffisant dans les BPCO modérées ;
- cette association sera arrêtée en cas de pneumonie ou d'autre effet indésirable, et remplacée par l'association de deux BDLA.

Il est à noter que les recommandations de la SPLF 2021 (cf. annexe) incluent le taux d'éosinophiles sanguins dans la prise de décision du traitement pharmacologique pour les patients :

³ Guide du parcours de soins - Bronchopneumopathie chronique obstructive [en ligne]. Saint-Denis la Plaine: Haute autorité de santé (HAS); Juin 2014 Actualisation Novembre 2019 [consulté le 02/02/2023]. Disponible sur : app_323_guide_bpco_actu_2019_vf.pdf (has-sante.fr)

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

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

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

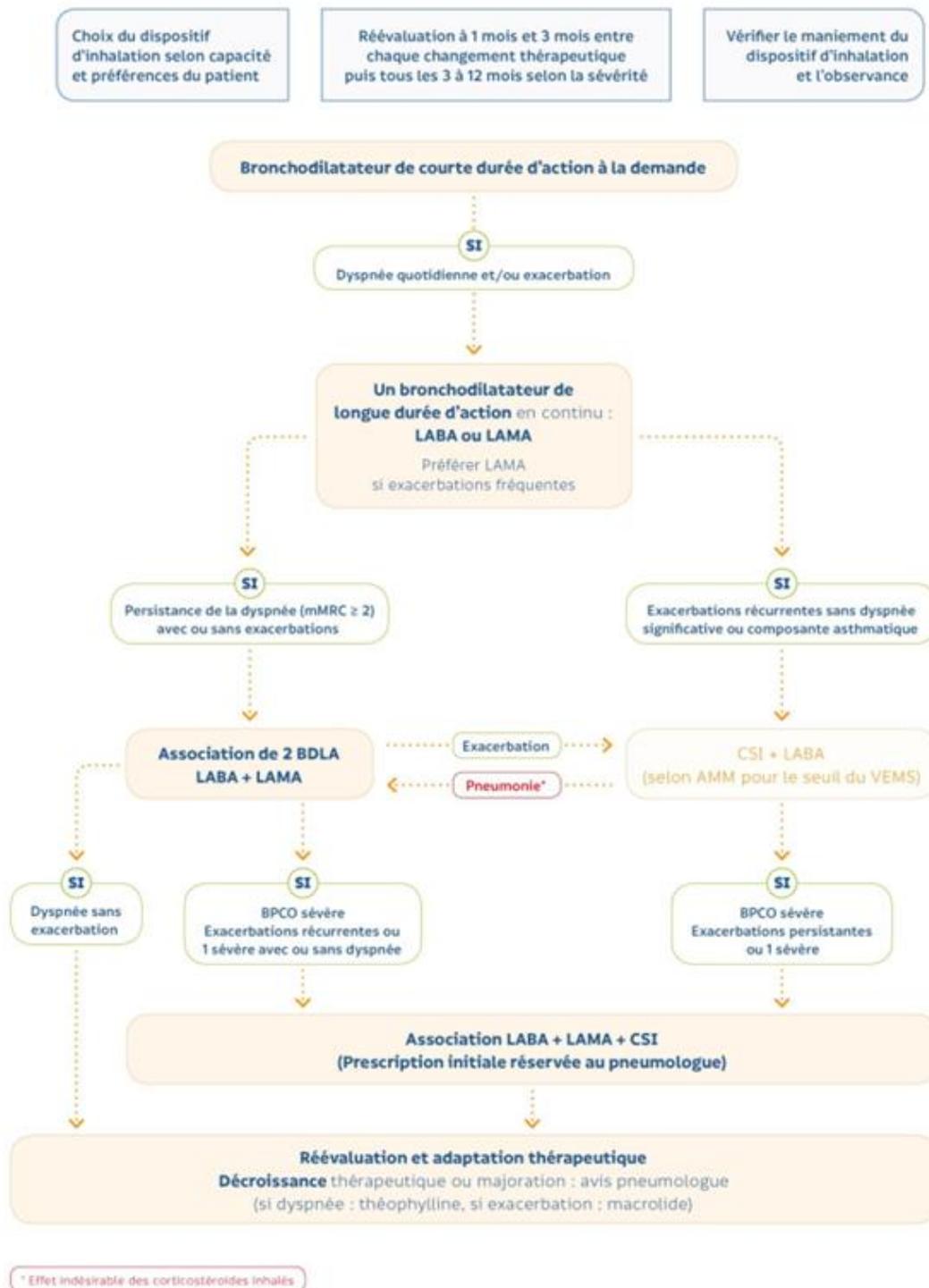


Figure 2 : Traitement médicamenteux de la BPCO à l'état stable (D'après « Guide du parcours de soins », HAS. Cet algorithme ne prend pas en compte la suppression de la restriction de la prescription initiale réservée au pneumologue)

→ Place de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) dans la stratégie thérapeutique

TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) est une association fixe triple de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO **sévère** traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + CSI ou LABA + LAMA.

L'évolution vers une trithérapie CSI/LAMA/LABA doit être réservée aux patients qui continuent à avoir des exacerbations ou des symptômes sous un traitement par LABA/CSI ou LABA/LAMA.

Une décroissance ou une permutation thérapeutique est réalisée en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles < 300/µl OU absence d'exacerbation dans l'année.

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

8. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime que les données disponibles ne modifient pas le service médical rendu de TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) :

8.1 Service médical rendu

- ➔ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ➔ TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) est un médicament à visée symptomatique.
- ➔ TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) associe deux bronchodilatateurs de longue durée d'action, le formotérol (LABA) et le glycopyrronium (LAMA) ainsi qu'un corticoïde inhalé, la béclométasone (CSI), recommandés en association dans la prise en charge de la BPCO sévère. Cette triple association fixe a démontré sa supériorité par rapport à l'association d'un LAMA et d'un LABA et à l'association d'un CSI à un LABA sur la survenue d'exacerbations, l'amélioration de la fonction respiratoire (évolution du VEMS), la qualité de vie. Toutefois, les différences observées étaient modestes. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ➔ Les alternatives thérapeutiques représentées par les CSI, les LABA et les LAMA utilisés en triple association fixe ou libre sont nombreuses.
- ➔ TRIMBOW est un traitement de 3^e intention chez les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association LABA/LAMA ou LABA/CSI. L'escalade vers une trithérapie LABA/LAMA/CSI doit être réservée aux patients qui continuent à présenter des exacerbations sous bithérapies.
- ➔ Les données fournies ne sont pas de nature à modifier les précédentes évaluations concernant l'intérêt pour la santé publique : TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

Le service médical rendu par TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) reste insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement continu de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement continu de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) modéré chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

8.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission estime que les données fournies ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans les avis précédents du 18 septembre 2019.

9. Autres recommandations de la Commission

Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

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

S'agissant du stade avancé de la maladie, la Commission indique que les patients éligibles à TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) et TRIMBOW 88 µG/5 µG/9 µG, poudre pour inhalation (béclométasone / formotérol / glycopyrronium) ont :

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

Les recommandations GOLD et SPLF privilégient de plus l'ajout d'un CSI à la double bronchodilatation (LABA/LAMA) dans le cadre d'une triple association, telle que TRIMBOW (béclométasone / formotérol / glycopyrronium).

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

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

Compte tenu :

- de la place des associations triples fixes réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie associant un CSI à un LABA ou un LABA à un LAMA;
- de la possibilité de prescription des CSI, LABA et LAMA par tout médecin sous forme d'associations libres, et du risque de prescriptions dissociées non adaptées ;
- de l'existence de multiples dispositifs d'inhalation, et du risque de mauvaise technique d'utilisation pour chaque dispositif ;
- de la mauvaise observance aux divers produits inhalés ;
- du mésusage élevé observé avec les associations triples dans le traitement de la BPCO ;
- du mésusage du même ordre lors de l'instauration de traitement par les médecins pneumologues et par celui des médecins généralistes ;

la Commission estime que :

- la prescription initiale de TRIMBOW (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) peut être instaurée par tout médecin sous réserve de la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) confirmant l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif, dans l'année précédant l'instauration du traitement par cette spécialité ;
- un suivi par un pneumologue doit être réalisé dans l'année suivant la prescription initiale de TRIMBOW (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) afin de s'assurer de la nécessité d'une corticothérapie inhalée.

10. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13 décembre 2022. Date d'examen : 7 juin 2023. Date d'adoption : 21 juin 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé – Boîte de 1 inhalateur contenant 120 doses (CIP : 34009 301 092 5 0) – Boîte de 1 inhalateur contenant 60 doses (CIP : 34009 301 092 4 3) TRIMBOW 88 µg/5 µg/9 µg, poudre pour inhalation – Boîte de 1 inhalateur contenant 120 inhalations (CIP : 34009 302 246 8 7) – Boîte de 3 inhalateur contenant 120 inhalations (CIP : 34009 302 247 0 0)
Demandeur	CHIESI SAS
Listes concernées	Boîtes de 1 inhalateur contenant 120 doses (solution) et boîtes de 1 et 3 inhalateurs contenant 120 doses (poudre) : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) et Collectivités (CSP L.5123-2) Boîte de 1 inhalateur contenant 60 doses (solution): Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Forme solution : Date initiale (procédure d'octroi) : 17/07/2017 (procédure centralisée) : Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA. Date des rectificatifs et teneur : 23/01/2019, extension d'indication : Traitement continu de la bronchopneumopathie obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA. 14/01/2021, extension d'indication : Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthmes ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et un corticoïdes inhalée administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme en cours de l'année précédente. Forme poudre : 07/04/2021 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	R03AL09

Annexe



Diagnostic de BPCO : clinique et EFR (VEMS/CVF post-bronchodilatation <0,7)

Traitements non pharmacologiques

Sevrage tabagique
Vaccination
Activité physique
Equilibre diététique
Réadaptation respiratoire
Evaluation des comorbidités

Avant adaptation thérapeutique

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

Insuffisance respiratoire chronique

oxygénothérapie, VNI
stratégies interventionnelles (réduction volumique,
transplantation pulmonaire)

↓ Majoration thérapeutique en cas d'effet insuffisant
↑ Décroissance/ permutation thérapeutique en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles < 300/μl OU absence d'exacerbation dans l'année

¹ ≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 exacerbation sévère dans l'année précédente

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

