

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2019

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

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

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

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

Laboratoire CHIESI

Code ATC	R03AL09 (formotérol, glycopyrronium bromide et béclométasone)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	«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. »¹

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

SMR	<p>Modéré dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un 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>
ISP	TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TRIMBOW est une association fixe triple, à base de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + CSI. L'escalade vers une trithérapie CSI/LAMA/LABA doit être réservée aux patients qui continuent à présenter des exacerbations sous un traitement par LABA/CSI.</p> <p>TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.</p> <p>La Commission rappelle qu'au stade de la bithérapie, l'association d'un LABA et d'un CSI est à réserver aux patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative associée. Chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC \geq 2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.</p>
Recommandations de la Commission	<p>► Demande de données</p> <p>La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRIMBOW (avis du 21 mars 2018) : « La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW soient collectées, compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. »</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>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.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

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

02 CONTEXTE

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

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

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

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

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

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

A l'occasion de cette demande d'extension d'indication, le laboratoire demande la réévaluation du SMR de TRIMBOW chez les adultes atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA.

La demande d'inscription de l'extension d'indication fait l'objet d'un avis séparé.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

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

04 POSOLOGIE

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

05 BESOIN MEDICAL

La BPCO est, selon la définition du GOLD², « une maladie fréquente, qui peut être prévenue et traitée, caractérisée par la persistance de symptômes respiratoires et une gêne à l'écoulement de l'air secondaires à des anomalies des voies aériennes et/ou des alvéoles résultant d'une exposition importante à des particules ou gaz nocifs ».

Pour les patients, la BPCO est une source majeure de handicap par la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les manifestations extra-respiratoires qu'elle entraîne. Les exacerbations de BPCO représentent la complication la plus fréquente, parfois mortelle, de la maladie. D'après le comité GOLD, l'évaluation de la sévérité de la BPCO doit prendre en compte la sévérité de l'obstruction bronchique selon le VEMS, critère historique de classement de la BPCO par stade de sévérité³ mais aussi des critères cliniques tels que l'ampleur de la dyspnée, l'impact de la BPCO sur l'état de santé général et le nombre d'exacerbations.

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

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO restent rares. D'après un rapport de la Direction générale de la santé (DGS) de 2007 dressant la situation épidémiologique de la BPCO en France, les données françaises et internationales convergent vers une prévalence de 6 à 10 % de la population adulte de plus de 40 ans⁴, soit rapporté à la population française entre 2 et 3,4 millions de personnes. Les formes sévères représenteraient 10 à 15 % des cas soit entre 200 000 et 500 000 personnes. La BPCO est une cause importante de morbidité chronique et de mortalité

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

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

⁴ 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.

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 2014⁵.

La prise en charge de la BPCO repose sur :

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

D'après les recommandations GOLD 2019 et de la SPLF^{6,7}, le traitement pharmacologique de la BPCO se fait par paliers, en fonction de la sévérité, des symptômes prédominants de BPCO (dyspnée, exacerbations) et de la réponse au traitement.

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

En cas de symptômes persistants malgré un traitement de fond bien conduit par un bronchodilatateur en monothérapie et après avoir éliminé une autre cause d'efficacité thérapeutique insuffisante, une bithérapie de deux bronchodilatateurs (LABA + LAMA) ou d'un LABA et d'un corticostéroïde inhalé (CSI) peut être proposée. Une triple thérapie associant un LABA, un LAMA et un CSI ne doit s'envisager qu'en cas d'échec de la bithérapie (cf. chapitre stratégie thérapeutique).

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

⁵ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-insuffisance-respiratoire-chronique/Surveillance-epidemiologique-de-la-broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-de-l-insuffisance-respiratoire-chronique-en-France> [consulté le 29/01/2019]

⁶ Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48.

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
LAMA					
SEEBRI BREEZHALER 44 µg (glycopyrronium) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	24/07/2013 Inscription	Important	ASMR V	Oui
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 (umécldinium) <i>GlaxoSmithKline</i>		20/01/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui
Associations fixes CSI/LABA					
DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>Teva Santé</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	04/03/2015 Inscription	Modéré	ASMR V	Oui
INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée	14/12/2014 EI	Modéré	ASMR V	Oui
INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) <i>Chiesi</i>	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	17/02/2016 EI	Modéré	ASMR V	Oui
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) <i>AstraZeneca</i>	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	08/03/2017 RI et EI	Modéré	NA	Oui
SYMBICORT RAPIHALER	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents	30/11/2016	Modéré	ASMR V	Oui

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

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

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

06.1 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

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

07 PRISE EN CHARGE A L'ETRANGER

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

08 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

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	<u>Faible</u> 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 <u>Insuffisant</u> 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	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/vilantérol et de la prise séparée de tiotropium sur la qualité de vie à 26 semaines, la Commission considère que TRIMBOW n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO.
Place dans la stratégie thérapeutique	TRIMBOW est une association fixe qui représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. TRIMBOW n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée. La Commission rappelle qu'au stade de la bithérapie, l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est à réserver aux patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative associée. Chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC ≥ 2), c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée.
Recommandations de la Commission	<p>► Demande de données</p> <p>La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW soient collectées compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues.</p>

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données d'efficacité en échec des CSI/LABA. Les données précédemment évaluées par la Commission dans son avis du 21 mars 2018 sont rappelées :

09.1 Rappel des données évaluées par la commission de la Transparence dans son avis du 21 mars 2018

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

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

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

Résultats sur les exacerbations :

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

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

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

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

Résultats sur la dyspnée :

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

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

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

Résultats sur la qualité de vie :

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

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

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

Résultats sur la fonction respiratoire :

TRIMBOW a été supérieur à l'association DPB/FF (étude TRILOGY) et au tiotropium (étude TRINITY) sur le VEMS matinal pré-dose à 26 semaines et 52 semaines. Les différences observées étaient modestes, comprises entre 61 mL et 81 mL.

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

Effets indésirables :

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

Discussion :

- L'association fixe TRIMBOW permet une simplification du traitement chez des malades sévères nécessitant une triple thérapie inhalée associant deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA +LAMA) et un corticoïde inhalé. L'intérêt sur l'observance d'une association fixe comparativement à la prise séparée des principes actifs reste à démontrer ;
- Dans l'étude TRILOGY, TRIMBOW a été statistiquement supérieur à une association LABA + CSI sur la fonction pulmonaire, la survenue d'exacerbations et la qualité de vie. Les différences observées étaient modestes. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes sur la dyspnée ;
- Dans l'étude TRISTAR, la non-infériorité de TRIMBOW comparativement à une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilantérol et de la prise séparée de tiotropium a été démontrée sur la qualité de vie à 26 semaines ;
- Dans l'étude TRINITY, TRIMBOW a été plus efficace qu'une monothérapie par tiotropium. Cependant, le choix de tiotropium comme comparateur en monothérapie ne correspond pas aux recommandations qui réservent la trithérapie aux patients en échec d'une bithérapie ;
- D'après les recommandations actuelles⁷, lorsqu'une bithérapie doit être prescrite, à l'exception des patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative, c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée. La Commission regrette l'absence d'une étude d'efficacité comparativement à une bithérapie LABA + LAMA ;

Sur la base des données d'efficacité et de tolérance et des traitements inhalés déjà disponibles dans la prise en charge de la BPCO, il n'est pas attendu d'impact de TRIMBOW sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients. »

09.2 Nouvelles données de tolérance

9.2.1 Données issues d'études cliniques

L'étude de phase III TRIBUTE a évalué TRIMBOW versus l'association fixe ULTIBRO BREEZHALER (bithérapie LABA (indacatérol)/LAMA (BG) et a été fournie par le laboratoire dans le cadre de sa demande d'extension d'indication chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA. Elle est présentée dans un avis spécifique.

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

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

Tableau 1. Synthèse des risques identifiés importants, des risques potentiels importants et des informations manquantes

Risques identifiés importants	Aucun
Risques potentiels importants	Evénements cardio et cérébrovasculaires
Informations manquantes	Aucun

9.2.3 Données issues des PSUR

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

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

9.2.4 Données issues du RCP

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

Tableau 2. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence²
Infections et infestations	Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale ¹ , infection des voies urinaires ¹ , rhinopharyngite ¹	Fréquent
	Grippe ¹ , mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne ¹ , sinusite ¹ , rhinite ¹ , gastroentérite ¹ , candidose vulvovaginale ¹	Peu fréquent
	Mycoses des voies respiratoires basses	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Granulopénie ¹	Peu fréquent
	Thrombopénie ¹	Très rare
Affections du système immunitaire	Dermatite allergique ¹	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Rare
Affections endocriniennes	Inhibition des fonctions surrénaliennes ¹	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
	Baisse de l'appétit	Rare

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence ²
Affections psychiatriques	Impatiences ¹	Peu fréquent
	Hyperactivité psychomotrice ¹ , troubles du sommeil ¹ , anxiété, syndrome dépressif ¹ , agression ¹ , troubles du comportement (principalement chez l'enfant) ¹	Fréquence indéterminée
	Insomnie	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie ¹ , hypoesthésie ¹	Peu fréquent
	Hypersomnie	Rare
Affections oculaires	Vision floue ¹ (voir également rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée
	Glaucome ¹ , cataracte ¹	Très rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Inflammation de la trompe d'Eustache ¹	Peu fréquent
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie ¹ , palpitations	Peu fréquent
	Angor (stable ¹ et instable), extrasystoles ventriculaires ¹ , tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale	Rare
Affections vasculaires	Hyperhémie ¹ , bouffée vaso-motrice ¹ , hypertension artérielle	Peu fréquent
	Hématome	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie	Fréquent
	Toux, toux productive ¹ , irritation de la gorge, épistaxis ¹	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal ¹ , douleur oropharyngée, érythème pharyngé, inflammation du pharynx, gorge sèche	Rare
	Dyspnée ¹	Très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ¹ , bouche sèche, dysphagie ¹ , nausées, dyspepsie ¹ , sensation de brûlure des lèvres ¹ , caries dentaires ¹ , stomatite (aphteuse)	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ¹ , urticaire ¹ , prurit, hyperhidrose ¹	Peu fréquent
	Angioœdème ¹	Rare
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses ¹ , douleur musculosquelettique du thorax ¹	Peu fréquent
	Retard de croissance ¹	Très rare
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie, rétention urinaire, néphrite ¹	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹	Peu fréquent
	Asthénie	Rare
	Œdèmes périphériques ¹	Très rare
Investigations	Protéine C-réactive augmentée ¹ , numération plaquettaire augmentée ¹ , acides gras libres augmentés ¹ , insuline sanguine augmentée ¹ , acidocétose ¹ , diminution de la cortisolémie ¹	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle ¹ , diminution de la pression artérielle ¹	Rare
	Diminution de la densité osseuse ¹	Très rare

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

09.3 Données d'utilisation

Selon les données de remboursement en ville du DCIRS, 10 005 patients ont eu au moins un remboursement de TRIMBOW entre le 28/06/2018 et le 31/12/2018.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La Commission rappelle :

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

La stratégie thérapeutique recommandée par la SPLF⁶ en 2016 est la suivante :

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

Il est à noter que les recommandations GOLD 2019² incluent le taux d'éosinophiles sanguins dans la prise de décision du traitement pharmacologique pour les patients. Considérant qu'un traitement par CSI n'aurait pas ou peu d'effet chez les patients ayant un taux d'éosinophiles < 100 cellules/ μ L, l'ajout d'un CSI devrait être réservée aux patients ayant un seuil d'éosinophiles \geq 100 cellules/ μ L.

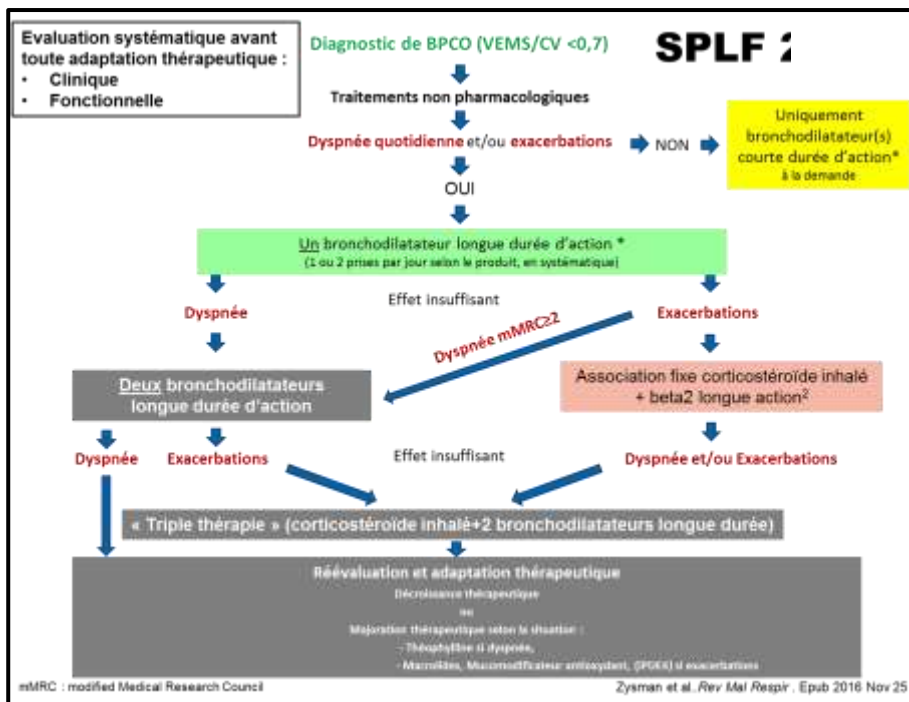


Figure 1. Algorithme thérapeutique recommandé par la SPLF⁴

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

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

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

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

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

011.1 Service Médical Rendu

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

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

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

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

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de TRIMBOW sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante

par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action».

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

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription.

► **Demandes de données**

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

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

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

► **Autres demandes**

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