



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

07 JUILLET 2021

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

TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation
Extension d'indication

TRIMBOW 172 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation
Inscription

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta 2 agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et des exacerbations, la réduction de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, tout en limitant les effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA). Ces traitements ont été initialement utilisés seuls ; cependant la stratégie combinant un bêta-2 agoniste inhalé de longue durée d'action (LABA) mais de court délai d'action (formotérol) à un corticoïde inhalé est maintenant également recommandée ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA). D'autres médicaments ont une place limitée, soit du fait de la modicité de leur taille d'effet (les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast), soit du fait de leur faible marge thérapeutique (la théophylline à libération prolongée). Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. La stratégie d'adaptation des traitements est définie par le GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention).

L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose modérée et de LABA (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose forte et de LABA, avec au besoin l'adjonction d'un LAMA (tiotropium) ou d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

Dans tous ces cas, le traitement de la crise à privilégier est celui d'une association formotérol/corticoïde inhalé de faible dose.

Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant une éventuelle escalade thérapeutique, il convient d'éliminer un diagnostic différentiel, d'évaluer l'observance du traitement, de vérifier et de corriger éventuellement la technique d'inhalation, de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées.

Les patients insuffisamment contrôlés avec un traitement de fond par une association CSI /LABA à dose moyenne ou forte aux paliers 4 et 5 du GINA ont les options de traitement suivantes, en plus d'optimiser l'observance du traitement et la modification des facteurs de risque :

- augmentation de la dose de CSI (palier 4) ;
- ajout d'un LAMA ;
- corticothérapie orale ;
- ajout d'une biothérapie selon le phénotype.

Au palier 5, il est important de pouvoir moduler les doses de CSI en fonction des besoins du patient. On utilise alors les différents dosages des associations CSI/LABA.

Place du médicament

TRIMBOW est une triple association fixe de :

- un corticoïde inhalé (CSI) : le dipropionate de béclo métasone, moyenne ou forte dose
- un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) : le fumarate de formotérol dihydraté,
- un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) : le bromure de glycopyrronium.

Ce médicament est une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère, aux paliers 4 ou 5 selon la classification GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une

dose forte de CSI et d'un LABA, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

TRIMBOW a été étudié dans des essais où le traitement de la crise ne pouvait se faire que par salbutamol, SABA seul, ce qui a comme conséquence que le traitement des symptômes chez les patients traités par cette trithérapie ne pourra faire appel qu'à un bêta 2 agoniste de courte durée d'action, ce qui n'est plus l'option préférentielle dans l'asthme, que ce soit aux paliers 4 ou 5. Pour rappel, l'option préférentielle de prise en charge des patients repose sur la stratégie dite « MART » (Maintenance And Reliever Therapy), qui permet un traitement de fond et des symptômes à l'aide de la même association (faible dose de CSI + formotérol), et dont l'efficacité a été démontrée sur les exacerbations. Le schéma utilisé avec TRIMBOW se prive de l'impact positif sur les exacerbations, apporté par la stratégie MART.

► Recommandations particulières

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.

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.

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.

Motif de l'examen	Inscription du dosage 172 µg/5 µg/9 µg Extension d'indication pour le dosage 87 µg/ 5µg/9 µg
Indication concernée	Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalée administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente.
SMR	MODERE
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'association fixe triple dipropionate de béclométhasone/ fumarate de formotérol/bromure de glycopyrronium à dose moyenne ou forte, comparativement à une bithérapie LABA/CSI à dose moyenne ou forte sur la fonction pulmonaire, en termes de variation du VEMS à 26 semaines (co-critère de jugement principal) dans deux études randomisées en double aveugle, <p>mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la faible pertinence clinique à la fois du choix de ce critère principal et de la quantité d'effet (différence observée de +57 mL ou +73 mL de variation de VEMS à 26 semaines, selon les études), - la démonstration d'une efficacité, modeste, sur le taux d'exacerbations modérées et sévères à 52 semaines seulement dans l'étude ayant évalué la dose moyenne, la différence par rapport à la bithérapie ayant été non significative dans l'étude ayant évalué la dose forte ; - l'absence de donnée robuste sur le contrôle de l'asthme (score ACQ-7 à 26 semaines), ce critère ayant été évalué de façon exploratoire ; - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, celle-ci ayant aussi été évaluée de façon exploratoire, - le besoin médical partiellement couvert par les alternatives existantes <p>la Commission de la Transparence considère que 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.</p>
ISP	TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TRIMBOW est une triple association fixe de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un corticoïde inhalé (CSI) : le dipropionate de béclométhasone, moyenne ou forte dose - un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) : le fumarate de formotérol dihydraté, - un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) : le bromure de glycopyrronium. <p>Ce médicament est une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère, aux paliers 4 ou 5 selon la classification GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de CSI et d'un LABA, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.</p> <p>TRIMBOW a été étudié dans des essais où le traitement de la crise ne pouvait se faire que par salbutamol, SABA seul, ce qui a comme conséquence que le traitement des symptômes chez les patients traités par cette trithérapie ne pourra faire appel qu'à un bêta 2 agoniste de courte durée d'action, ce qui n'est plus l'option préférentielle dans l'asthme, que ce soit aux paliers 4 ou 5. Pour rappel, l'option préférentielle de prise en charge des patients repose sur la stratégie dite « MART » (<i>Maintenance And Reliever Therapy</i>), qui permet un traitement de fond et des symptômes à l'aide de la même association (faible dose de CSI + formotérol), et dont l'efficacité a été démontrée sur les exacerbations. Le schéma utilisé avec</p>

	TRIMBOW se prive de l'impact positif sur les exacerbations, apporté par la stratégie MART.
Population cible	la population cible susceptible de bénéficier de TRIMBOW est difficile à évaluer avec précision, ne pourra dépasser 198 500 patients.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.</p> <p>En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.</p> <p>La Commission rappelle que les patients éligibles à TRIMBOW ont un asthme sévère (paliers 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> <p>De plus, ces patients nécessitent une prise en charge optimisée impliquant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 ; <p>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.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIMBOW soit réalisée en concertation avec un pneumologue.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de TRIMBOW (dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) au dosage de 87µg/5µg/9µg et de 172µg/5µg/9µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente ».

A noter que le dosage 87 µg/5 µg/9 µg est déjà inscrit dans l'indication de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Il s'agit donc d'une extension d'indication pour ce dosage et d'une première inscription pour le dosage de 172 µg/ 5 µg/9 µg.

TRIMBOW est une association fixe d'un corticostéroïde inhalé (CSI), le dipropionate de béclométhasone [DPB], d'un agoniste bêta-2 adrénergique de longue durée d'action (LABA), le fumarate de formotérol dihydraté [FF] et d'un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA), le bromure de glycopyrronium [BG]. Cette association fixe est administrée sous forme solution pour inhalation en flacon pressurisé, à la dose de deux inhalations deux fois par jour.

TRIMBOW a obtenu l'AMM dans l'asthme chez l'adulte le 14 janvier 2021.

Pour rappel, TRIMBOW 87 µg/5µg/9µg a été évalué par la Commission dans 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. La Commission a octroyé à TRIMBOW un SMR :

- 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.
- Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.

02 INDICATIONS

► Pour le dosage de TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg

« Bronchopneumopathie chronique obstructive

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

► Pour le dosage de TRIMBOW à 172 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé

« 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 élevée, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. »

03 POSOLOGIE

« Posologie Adultes

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

La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour.

Il doit être recommandé aux patients de prendre Trimbow tous les jours, même quand ils sont asymptomatiques. Un bêta-2-agoniste inhalé de courte durée d'action devra être utilisé pour le soulagement immédiat des symptômes d'asthme survenant entre les prises de Trimbow.

Asthme

Le choix du dosage pour l'initiation du traitement (Trimbow (87/5/9 microgrammes ou 172/5/9 microgrammes), sera déterminé en fonction de la sévérité de l'asthme, du traitement précédent, notamment de la corticothérapie inhalée, ainsi que du niveau de contrôle des symptômes de l'asthme au moment de l'initiation du traitement et du risque d'exacerbation.

Réduction progressive de la dose

L'état clinique du patient sera réévalué régulièrement par le médecin afin de vérifier que les doses de béclométhasone/formotérol/glycopyrronium restent optimales. La dose ne sera modifiée que sur avis médical. La dose minimale efficace maintenant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme doit toujours être recherchée.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus).

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale légère à modérée : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2).
Insuffisance hépatique En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Asthme

La sécurité et l'efficacité de Trimbow dans la population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie inhalée.

Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte (voir « Instructions d'utilisation »). Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. L'inhalateur est muni, à l'arrière, d'un compteur, ou indicateur de doses, mentionnant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. »

04 BESOIN MEDICAL

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène, dont la prévalence est estimée en France entre 5 et 6,7 % de la population âgée de 15 ans et plus¹. L'asthme est caractérisé par une hyperréactivité des voies respiratoires qui s'exprime par des épisodes récidivants de strictions bronchiques sibilantes, de dyspnée, d'oppression thoracique, de toux et d'expectoration. Ces symptômes sont associés généralement à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est réversible, spontanément ou sous traitement par bronchodilatateur. Ces symptômes s'expriment de façon variable en fréquence et en intensité selon les patients, mais aussi dans le temps pour un même patient. L'asthme est une maladie évolutive pouvant exposer à des événements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA) ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA). D'autres médicaments ont une place limitée, soit du fait de la modicité de leur taille d'effet (les antagonistes des récepteurs des leucotriènes [montélukast], soit du fait de leur faible marge thérapeutique (la théophylline à libération prolongée).

Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement simultané de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

Selon l'ERS/ATS² et la SPLF³, l'asthme sévère est un asthme qui a nécessité :

- un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de l'escalade thérapeutique de la classification GINA⁴ (c'est-à-dire une association de corticostéroïdes inhalés à forte dose et

¹ IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

² Chung et al. International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343-73.

³ Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslee G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Societe de Pneumologie de Langue Francaise (SPLF) (Full length text). Rev Mal Respir. 2016;33:279-325.

⁴ Global initiative for asthma: <https://ginasthma.org/>

- de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action +/- un autre traitement de fond) sur les 12 mois précédents
- ou des corticostéroïdes *per os* plus de 50 % des 12 mois précédents et qui demeure non contrôlé malgré ce traitement ou s'aggrave en cas de réduction de ce traitement.

L'asthme non contrôlé ou réfractaire est défini par au moins l'un des critères suivants :

- un mauvais contrôle des symptômes : ACQ > 1,5, ACT < 20 ;
- des exacerbations fréquentes sévères : au moins deux cures de corticostéroïdes systémiques (d'au moins 3 jours chacune) au cours de l'année précédente ;
- des exacerbations graves : au moins une hospitalisation, séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente ;
- une obstruction bronchique : un VEMS (Volume Maximal Expiré en 1 Seconde) pré-bronchodilatateur < 80% de la valeur théorique.

Cette définition exclut les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance ou de comorbidités/facteurs aggravants tels qu'une obésité ou une rhinosinusite chronique.

Chez les patients ayant un asthme sévère, les symptômes respiratoires sont permanents et invalidants. 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.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité⁵.

Ainsi le GINA 2021 précise pour les paliers 4 et 5 (asthme sévère) :

- le contrôle de l'asthme des patients au palier 4 pour le traitement d'entretien et de secours repose préférentiellement sur l'association CSI/LABA à dose moyenne. Le traitement est à adapter en fonction des besoins du patient ; on peut augmenter les doses de CSI.
- pour le palier 5, le traitement d'entretien repose préférentiellement sur l'association CSI/LABA à forte dose. On peut également ajouter un LAMA, une corticothérapie orale ou un traitement biologique selon le phénotype.
- le traitement des crises se fait de manière préférentielle par une association CSI/LABA de court *délati* d'action (comme le formotérol), cette option ayant démontré induire une diminution de la fréquence des exacerbations. Cette option de traitement des crises est donc à privilégier (« option 1 »), en particulier quand la compliance au traitement de fond est imparfaite (ce qui est souvent le cas) ; l'option 2 (utilisation pour la crise d'un SABA seul), ne peut être envisagée que si la compliance au traitement de fond par CSI est correcte.

Malgré les traitements actuellement disponibles, un pourcentage non négligeable de patients n'a pas un contrôle optimal de la maladie. En France, selon les données de l'IRDES⁶, seuls 39 % des patients asthmatiques présentaient un asthme contrôlé, 46 % un asthme partiellement contrôlé et 15 % un asthme totalement non contrôlé. La proportion de patients non contrôlés selon l'auto-questionnaire ACT était similaire dans l'étude EUCOAST (EUropean COst of ASthma Treatment), menée en 2010 en médecine générale, avec une forte proportion de patients non-contrôlés (45,8 %) ⁷.

En conséquence, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (associations libres de bronchodilatateur bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA), d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action

⁵ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2021.

⁶ IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

⁷ Doz, M., Chouaid, C., Com-Ruelle, L. et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med* 13, 15 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-15>

(LAMA) et d'un corticoïde inhalé (CSI). Il persiste un besoin à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés et qui améliorent la qualité de vie des patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW (dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) sont les spécialités indiquées dans le traitement continu de l'asthme chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé (CSI) et un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA).

Il s'agit des associations d'un CSI à forte dose, d'un LABA et d'un LAMA utilisés en triple association libre (association CSI/LABA + LAMA, le bromure de tiotropium) dans le traitement continu de l'asthme chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par un traitement continu par une association de dose forte de CSI à un LABA :

➤ LAMA

- Bromure de tiotropium : SPIRIVA RESPIMAT 2,5µg/dose

➤ CSI (à forte dose) / LABA

- Béclométhasone / formotérol

- o INNOVAIR (200 µg/6 µg)
- o FORMODUAL (200 µg/6 µg)
- o INNOVAIR NEXTHALER (200 µg/6 µg)
- o FORMODUAL NEXTHALER (200 µg/6 µg)

- Budésonide / formotérol

- o SYMBICORT TURBUHALER (400 µg/12 µg)
- o DUORESP SPIROMAX (320 µg/9 µg)
- o GIBITER EASYHALER (320 µg/9 µg)

- Fluticasone / formotérol

- o FLUTIFORM – IFFEZA – AFFERA (250 µg/10 µg)

- Fluticasone / salmétérol

- o SERETIDE (250 µg/25 µg)
- o SERETIDE DISKUS (500 µg/50 µg)
- o SALMESON (500 µg/50 µg)
- o AERIVIO SPIROMAX (500 µg/50 µg)

- Fluticasone / vilantérol

- o RELVAR ELLIPTA (184 µg/22 µg)

- Mométasone / indacatérol : ATECTURA BREEZHALER (150 µg / 320 µg) indiqué uniquement chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI seul (en traitement de fond) et d'un SABA (pour la crise) (avis de la Commission du 16 décembre 2020, non remboursable à ce jour). Les autres associations CSI / LABA disponibles, mentionnées plus haut, sont également indiquées chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI seul et d'un SABA (pour la crise), mais aussi chez les patients contrôlés par l'administration d'une bithérapie de fond CSI / LABA.

Une association fixe d'un LABA, LAMA, CSI à forte dose, ENERZAIR BREEZHALER, a de plus été récemment évaluée par la Commission.

Tableau 1 Comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique oui / non	Indication	Motif et date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
LAMA						
SPIRIVA RESPIMAT (bromure de tiotropium) Boehringer Ingelheim	Oui	SPIRIVA RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) ($\geq 800 \mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2- agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.	Extension d'indication 29/05/2015	Important	V	Oui
Associations fixes CSI + LABA						
INNOVAIR et FORMODUAL (formotérol/ béclo métasone) Chiesi	Oui	<p>Traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande ou - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. 	Renouv. de l'inscription 15/05/2013	Important	NA.	Oui
FORMODUAL (formotérol/ béclo métasone) Chiesi			Inscription 07/11/2007	Important	V	Oui
INNOVAIR (formotérol/ béclo métasone) Chiesi			Inscription 07/11/2007	Important	V	Oui
INNOVAIR NEXTHALER et FORMODUAL NEXTHALER (formotérol/ béclo métasone) Chiesi	Oui	<p>Asthme (dosages $100 \mu\text{g}/6 \mu\text{g}$ et $200 \mu\text{g}/6 \mu\text{g}$) INNOVAIR NEXTHALER / FORMODUAL NEXTHALER est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur $\beta 2$ agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur $\beta 2$ agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande » ou - chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par $\beta 2$ agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. 	Inscription 01/04/2020	Important	V	Oui
			Inscription 04/09/2013	Important	V	Oui
SYMBICORT TURBUHALER (formotérol/ budésonide) AstraZeneca	Oui	<p>SYMBICORT TURBUHALER est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande ou - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. <p>Note : le dosage SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.</p>	Renouvellement d'inscription 08/03/2017	Important	V	Oui
			Inscription 09/05/2001	Important	IV	Oui

DUORESP SPIROMAX (formotérol/ budésonide) <i>Teva Santé</i>	Oui	DUORESP SPIROMAX est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus uniquement. Asthme Indiqué dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β 2-adrénergique à longue durée d'action) est justifiée : - Chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β 2-adrénergiques à courte durée d'action « à la demande » ; ou - Chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β 2-adrénergiques à longue durée d'action.	Inscription 04/03/2015	Important	V.	Oui
GIBITER EASYHALER (formotérol/ budésonide) <i>Menarini</i>	Oui	GIBITER EASYHALER 160 μ g/4,5 μ g/inhalation et GIBITER EASYHALER 320 μ g/9 μ g/inhalation sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 à 17 ans, pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'utilisation d'une association d'un corticostéroïde inhalé et bronchodilatateur β 2-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β 2-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande. ou - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β 2-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.	Inscription 22/11/2017	Important	V	Oui
FLUTIFORM – IFFEZA – AFFERA (formotérol/ budésonide) <i>Mundipharma</i>	Oui	Traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β 2-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β 2-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ». ou - Chez les patients contrôlés par corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β 2-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.	Renouvellement d'inscription 07/11/2018	Important	NA.	Oui
			Inscription 26/06/2013	Important	V	
SERETIDE et SERETIDE DISKUS (salmétérol/ fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	SERETIDE et SERETIDE DISKUS sont indiqués en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β 2-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β 2-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée "à la demande" ou - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β 2-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. » Remarque : le dosage SERETIDE DISKUS 100/50 microgrammes/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant.	Renouvellement d'inscription 22/02/2017	Important	NA.	Oui
SERETIDE (salmétérol/ fluticasone) <i>GlaxoSmithKline</i>			Inscription 27/06/2001	Important	V	Oui
SALMESON (salmétérol/ fluticasone) <i>Medipha Sante</i>	Oui	SALMESON est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β 2-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β 2-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande » ou - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β 2-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.	Inscription 16/12/2015	Important	V	Oui

AERIVIO SPIROMAX (salmétérol/ fluticasone) Teva Santé	Oui	AERIVIO SPIROMAX est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Asthme AERIVIO SPIROMAX est indiqué dans le traitement continu des patients présentant un asthme sévère dans les situations où l'utilisation d'une association fixe (corticoïde inhalé et bêta2-agoniste de longue durée d'action) est justifiée : - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une association fixe de plus faible dosage ou - Chez les patients déjà contrôlés par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2 agoniste de longue dure d'action.	Inscription 03/05/2017	Important	V	Oui
RELVAR ELLIPTA (vilantérol/fluticasone) Glaxosmithkline	Oui	RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée « à la demande ». - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.	Nouvelle demande d'inscription suite à l'obtention de nouvelles données 27/06/2018	Important	V	Oui
			Inscription 17/12/2014	Insuffisant	NA.	Non
ATECTURA BREEZHALER (mométasone et indacatérol) Novartis Pharma	Oui	Aectura Breezhaler est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé.	Inscription 16/12/2020	Important	V	Non (à ce jour)
Association fixe CSI+LABA+LAMA						
ENERZAIR BREEZHALER (indacatérol/glycopyrronium/mométasone) Novartis Pharma	Oui	ENERZAIR BREEZHALER est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de corticoïde inhalé et un bêta 2 agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.	Inscription 21/10/2020 Réévaluation 10/03/2021	Modéré	V	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIMBOW (dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) dans l'indication AMM évaluée ou dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux États-Unis

Sans objet.

► Prise en charge dans l'Union européenne

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	En cours	En cours
Pays-Bas	Oui	Population AMM
Belgique	Oui	Population AMM
Espagne	En cours	En cours
Italie	En cours	En cours

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de TRIMBOW (dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) repose sur 2 études cliniques réalisées chez des patients adultes avec un asthme non contrôlé :

- Une étude de phase III (TRIMARAN), de supériorité versus comparateur actif, randomisée, en double aveugle réalisées chez 1150 patients avec un asthme non contrôlé par bithérapie à dose moyenne de CSI, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de TRIMBOW dose moyenne par rapport à l'association fixe DPB/FF, LABA/CSI de dose correspondante, à 26 semaines (variation du VEMS) et 52 semaines (taux d'exacerbations modérées et sévères).
- Une étude de phase III (TRIGGER), de supériorité, contrôlée versus réalisées chez 1429 patients avec un asthme non contrôlé par bithérapie à dose forte de CSI, et dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de TRIMBOW par rapport à l'association fixe DPB/FF, LABA/CSI de dose correspondante, à 26 semaines (variation du VEMS) et 52 semaines (taux d'exacerbations modérées et sévères) ; un bras ouvert de bithérapie CSI/LABA à dose forte associée à un LAMA de référence (tiotropium une fois par jour) servait de test de sensibilité (capacité de l'essai à détecter une différence thérapeutique).

Les deux études présentaient des similitudes, avec notamment une phase de run-in de 2 semaines avec standardisation thérapeutique par bithérapie LABA/CSI, les mêmes critères de jugement, les mêmes critères d'inclusion et de durée d'étude. Dans les deux études, le traitement de la crise était réalisé par SABA seul (salbutamol). Les deux études visaient à évaluer l'effet de l'adjonction d'un parasympatholytique à une bithérapie LABA/CSI.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude TRIMARAN⁸ (dose moyenne)

Référence	TRiple in asthMA with uncontrolleD patient on Medium strength of ICS + LABA (TRIMARAN)
Clinicaltrials.gov	NCT02676076
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de DPB/FF/BG <i>versus</i> l'association fixe DPB/FF en termes de : <ul style="list-style-type: none">- Variation par rapport à l'inclusion du VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) pré-dose à la semaine 26 ;- Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement.
Type de l'étude	Etude de phase 3, de supériorité, de tolérance, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparatif <i>versus</i> l'association fixe DPB/FF, stratifiée par pays.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 17/02/2016 Dernier patient dernière visite : 17/05/2018 Etude conduite dans 171 centres dans 16 pays (dont aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	Les principaux critères d'inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none">- Age ≥ 18 ans et ≤ 75 ans ;- Asthme non contrôlé, défini par un score au questionnaire de contrôle de l'asthme-7 (ACQ-7) $\geq 1,5$;- Traitement en cours par l'association d'une dose moyenne de CSI et d'un LABA à dose stable au moins 4 semaines avant le screening ;- Antécédent d'asthme documenté supérieur à un an et diagnostiqué avant l'âge de 40 ans ;- Antécédent documenté d'au moins une exacerbation ayant nécessité un traitement corticostéroïdes par voie systémique ou une hospitalisation d'urgence durant les 12 mois précédents ;- VEMS pré-bronchodilatateur $< 80\%$ de la valeur prédite après <i>wash-out</i> approprié des bronchodilatateurs ;- Réponse positive au test de réversibilité définie par un ΔVEMS $> 12\%$ et > 200 mL 10 à 15 minutes après inhalation de 400 μg de salbutamol.
Principaux critères de non inclusion	Les principaux critères de non-inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none">- Incapacité d'effectuer les tests de fonction pulmonaire, de se conformer aux procédures de l'étude ou à la prise de traitement de l'étude ;- Observance durant la phase de <i>run-in</i> $< 50\%$ à la randomisation ;- Antécédent d'asthme aigu grave ou d'hospitalisation pour asthme en unité de soins intensifs ;- Hospitalisation, admission aux urgences ou utilisation de corticostéroïdes systémiques pour une exacerbation de l'asthme dans les 4 semaines précédant la visite de screening ou pendant la période de <i>run-in</i> ;- Exacerbation de l'asthme ou infection des voies respiratoires dans les 4 semaines précédant la visite de screening ou pendant la période de <i>run-in</i> ;- Tout changement de dose, de posologie ou de formulation de l'association CSI/LABA dans les 4 semaines précédant la visite de screening ;- Utilisation de corticostéroïdes systémiques dans les 4 semaines ou à libération prolongée dans les 12 semaines précédant le screening ;

⁸ Virchow et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomized, controlled phase 3 trials. 2019 Nov;394(10210):1737-1749.

	<ul style="list-style-type: none"> - Maladies pulmonaires obstructives chroniques (BPCO) au sens des directives actuelles de la GOLD (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>) ; - Antécédent d'un diagnostic de mucoviscidose, de bronchiectasie ou de déficit en alpha-1 antitrypsine, ou de toute autre maladie pulmonaire grave pouvant interférer avec les évaluations de l'étude ; - Fumeurs actuels ou anciens fumeurs ayant une exposition cumulative totale ≥ 10 paquets-années ou ayant arrêté de fumer un an ou moins avant la visite de screening ; - Antécédent médical ou diagnostic actuel de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie prostatique symptomatique, rétention urinaire par obstruction du col de la vessie ; - Vaccination dans les 2 semaines précédant le screening ou pendant la période de <i>run-in</i> ; - Intolérance/hypersensibilité connue ou contre-indication aux $\beta 2$-agonistes, aux CSI, aux anticholinergiques ou aux gaz/excipients propulseurs ; - Intervention chirurgicale majeure dans les 3 mois précédant la visite de screening ou intervention chirurgicale planifiée pendant l'essai ; - Patients ayant reçu un médicament expérimental dans les 2 mois ou six demi-vies (la valeur la plus élevée était retenue) avant la visite de screening, ou qui avaient été précédemment randomisés dans cet essai, ou qui participaient à un autre essai clinique. 										
<p>Schéma de l'étude</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Phase de sélection (1 semaine) Phase de run-in (2 semaines)</td> <td colspan="2" style="background-color: #e0f2f1;">Phase de traitement 52 semaines</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="border: 1px solid gray; padding: 5px;">Période de run-in : l'ensemble des patients recevaient DPB/FF</td> <td rowspan="2" style="border: 1px solid gray; padding: 5px; text-align: center;">RANDOMISATION 1:1</td> <td style="background-color: #00796b; color: white; padding: 5px;">Groupe TRIMBOW N=579</td> <td style="background-color: #00796b; color: white; padding: 5px;">100 ug béclométasone/ 6 ug formotérol/ 12,5 glycopyrronium 2 inhalations 2 fois par jour</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #00796b; color: white; padding: 5px;">Groupe béclométasone/ formotérol N=576</td> <td style="background-color: #00796b; color: white; padding: 5px;">100 ug béclométasone/ 6 ug formotérol 2 inhalations 2 fois par jour</td> </tr> </table>	Phase de sélection (1 semaine) Phase de run-in (2 semaines)		Phase de traitement 52 semaines		Période de run-in : l'ensemble des patients recevaient DPB/FF	RANDOMISATION 1:1	Groupe TRIMBOW N=579	100 ug béclométasone/ 6 ug formotérol/ 12,5 glycopyrronium 2 inhalations 2 fois par jour	Groupe béclométasone/ formotérol N=576	100 ug béclométasone/ 6 ug formotérol 2 inhalations 2 fois par jour
Phase de sélection (1 semaine) Phase de run-in (2 semaines)		Phase de traitement 52 semaines									
Période de run-in : l'ensemble des patients recevaient DPB/FF	RANDOMISATION 1:1	Groupe TRIMBOW N=579	100 ug béclométasone/ 6 ug formotérol/ 12,5 glycopyrronium 2 inhalations 2 fois par jour								
		Groupe béclométasone/ formotérol N=576	100 ug béclométasone/ 6 ug formotérol 2 inhalations 2 fois par jour								
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Après inclusion, les patients avaient tous une période de run-in de 2 semaines, avec traitement standardisé par bithérapie inhalée DPB/FF à dose moyenne (celle utilisée par la suite dans un des bras de la randomisation), puis ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir durant 52 semaines :</p> <p><u>Groupe DPB/FF/BG dose moyenne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - DPB/FF/BG 100/6/12,5 μg (TRIMBOW), voie inhalée, 2 bouffées 2 fois par jour <p><u>Groupe DPB/FF dose moyenne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - DPB/FF 100/6 μg (association fixe extrafine de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol), voie inhalée, 2 bouffées 2 fois par jour. <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le salbutamol 100 μg par voie inhalée était autorisé en traitement de secours. Une période de <i>washout</i> de minimum 6 heures entre la prise de salbutamol et les tests de spirométrie était nécessaire. - Les traitements de courte durée (≤ 14 jours chacun) pour l'exacerbation sévère de l'asthme autorisés étaient : <ul style="list-style-type: none"> o corticostéroïdes par voie systémique ; o et/ou utilisations brèves de nébuliseur contenant des β-2 agonistes ; o et/ou des antibiotiques. - Les traitements suivants étaient autorisés si le patient les avait déjà reçus à une dose stable depuis au moins un mois précédant la visite de screening (la dose devait rester constante pour toute la durée de l'étude) : <ul style="list-style-type: none"> o antihistaminiques et les corticostéroïdes par voie nasale ; o traitement de désensibilisation à la phase de "maintenance" : immunothérapie par voie sublinguale débutée avant l'étude devait être poursuivie à une dose stable. 										

	<p>- Le traitement approprié pour prendre en charge une maladie concomitante était autorisé s'il n'y avait pas de risque d'interactions avec les traitements ou les évaluations de l'étude et qu'il n'était pas listé parmi les « médicaments non autorisés ».</p>
Critère de jugement principal	<p>Les co-critères de jugement principaux de l'étude étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variation, par rapport à l'inclusion, du VEMS pré-dose à la semaine 26 évaluée par les investigateurs et définie par la différence du VEMS pré-dose entre l'inclusion et la semaine 26 ; • Réduction, par rapport à l'inclusion, du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement évaluée par les investigateurs et définie par les taux d'exacerbations modérées et sévères à l'inclusion et à la semaine 52. <p>Les critères étaient analysés dans la population ITT.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation par rapport à l'inclusion du VEMS maximal post-dose (dans les 3 heures suivant l'administration) à la semaine 26, évaluée par les investigateurs et définie par le VEMS maximal des mesures à 5, 15, 30, 60, 120 et 180 minutes ; 2. Variation par rapport à l'inclusion du débit expiratoire de pointe moyen le matin au cours des 26 premières semaines de traitement évaluée par les patients et définie par la moyenne des mesures du débit expiratoire de pointe le matin ; 3. Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations sévères au cours des 52 semaines de traitement évaluée par les investigateurs et définie par le taux d'exacerbations sévères à l'inclusion et à la semaine 52 (analyse des données groupées des études TRIMARAN et TRIGGER). <p>Les critères étaient analysés dans la population ITT.</p> <p>Parmi les autres critères secondaires non hiérarchisés, considérés comme exploratoires, figuraient un critère de contrôle de l'asthme (score ACQ-7⁹) et un critère de qualité de vie (échelle EQ5D).</p>
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon a été calculée afin de démontrer la supériorité de DPB/FF/BG versus DPB/FF pour les critères de jugement principaux et secondaires.</p> <p>Pour assurer la robustesse des analyses, il était défini au protocole qu'environ 958 patients (479 par groupe) devaient toujours être dans l'étude pour l'analyse du premier co-critère principal à la semaine 26. Ce nombre de patients permettrait de démontrer la supériorité de TRIMBOW <i>versus</i> DPB/FF avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour la variation du VEMS pré-dose à la semaine 26 : une puissance d'environ 99% en supposant : un test bilatéral ; un risque alpha de 0,05 ; une différence moyenne de 90 mL entre les groupes de traitement ; - pour la réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement : une puissance d'environ 93% en supposant : un test bilatéral ; un risque alpha de 0,05 et un rapport des taux de 0,80 entre les groupes de traitement. - Une distribution normale logarithmique a permis d'estimer le taux d'abandon à environ 13% à la semaine 12, 16,5% à la semaine 26 et 20% à la semaine 52. Ainsi, environ 1766 patients devaient passer le <i>screening</i> et 1148 patients devaient être randomisés, afin que 574 patients soient randomisés dans chaque groupe.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement :</u> <u>Les 2 co-critères de jugement principaux et les 3 critères secondaires clé de l'étude ont été évalués selon une séquence hiérarchique prédéfinie au protocole.</u></p>

⁹ Le questionnaire Asthma Control Questionnaire-7 (ACQ-7) mesure le contrôle de l'asthme. Le score ACQ varie de 0 (asthme totalement contrôlé) à 6 (asthme non contrôlé). Une variation de 0,5 est considérée comme cliniquement significative.

- La variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose à la semaine 26 a été analysée à l'aide d'un modèle linéaire mixte pour mesures répétées comprenant le traitement, la visite, l'interaction entre traitement et la visite, et le pays comme effets fixes, les covariables étaient la valeur à l'inclusion et l'interaction à l'inclusion par visite.
- La réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement a été analysé à l'aide d'un modèle binomial négatif comprenant le traitement, le pays et le nombre d'exacerbations de l'année précédente (1 ou > 1) comme effets fixes et le log-temps sur l'étude comme compensation ;
- La variation par rapport à l'inclusion du VEMS maximal dans les 3 heures suivant l'administration à la semaine 26 a été analysée en utilisant un modèle similaire à celui de la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose ;
- La variation par rapport à l'inclusion du débit expiratoire de pointe moyen le matin au cours des 26 premières semaines de traitement a été analysée en utilisant un modèle similaire à celui de la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose ;
- Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations sévères au cours des 52 semaines de traitement a été analysée en utilisant les données groupées provenant des deux études pivot TRIMARAN et TRIGGER en utilisant un modèle similaire à celui utilisé pour l'analyse du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement.

Ces 2 co-critères de jugement principaux et 3 critères secondaires clés de l'étude ont été évalués dans cet ordre selon une séquence hiérarchique prédéfinie au protocole. Pour chaque critère de la séquence, le seuil de significativité défini était de $p=0,05$. Ainsi, si l'analyse d'un critère rapportait une différence entre les groupes avec $p \geq 0,05$, la séquence hiérarchique serait interrompue. Les critères suivants de la séquence seraient évalués mais à titre purement descriptif et sans possibilité de conclure sur la différence observée entre les groupes.

Populations d'analyse

Population de tolérance :

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

Population ITT :

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

Population per protocole (PP) :

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

Principaux amendements au protocole

Clarification de la nature des LABA dans le critère d'inclusion numéro 4 ;
Clarification de la phrase « modification de traitement » tel que mentionné dans la définition d'une exacerbation modérée de l'asthme.

Résultats :

► Effectifs

Au total, parmi les 1628 patients sélectionnés, 1155 ont été randomisés dans l'étude TRIMARAN. Parmi ces patients, 1 150 ont reçu au moins une dose de traitement (5 patients ont été randomisés par erreur et n'ont pas débuté de traitement), correspondant à la population de tolérance.

Parmi ces patients, 1081 (93,6 %) ont terminé la période des 52 semaines d'étude, 74 ont arrêté l'étude prématurément et 5 n'ont pas été traités (Figure 1).

Les arrêts de traitement ont été comparables dans les 2 groupes ; la raison la plus fréquente des arrêts de traitement était le retrait du consentement (22 (3,8%) patients dans le groupe DPB/FF/BG et 26 (4,5%) dans le groupe DPB/FF). Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement pour évènement indésirable dans le groupe DPB/FF/BG.

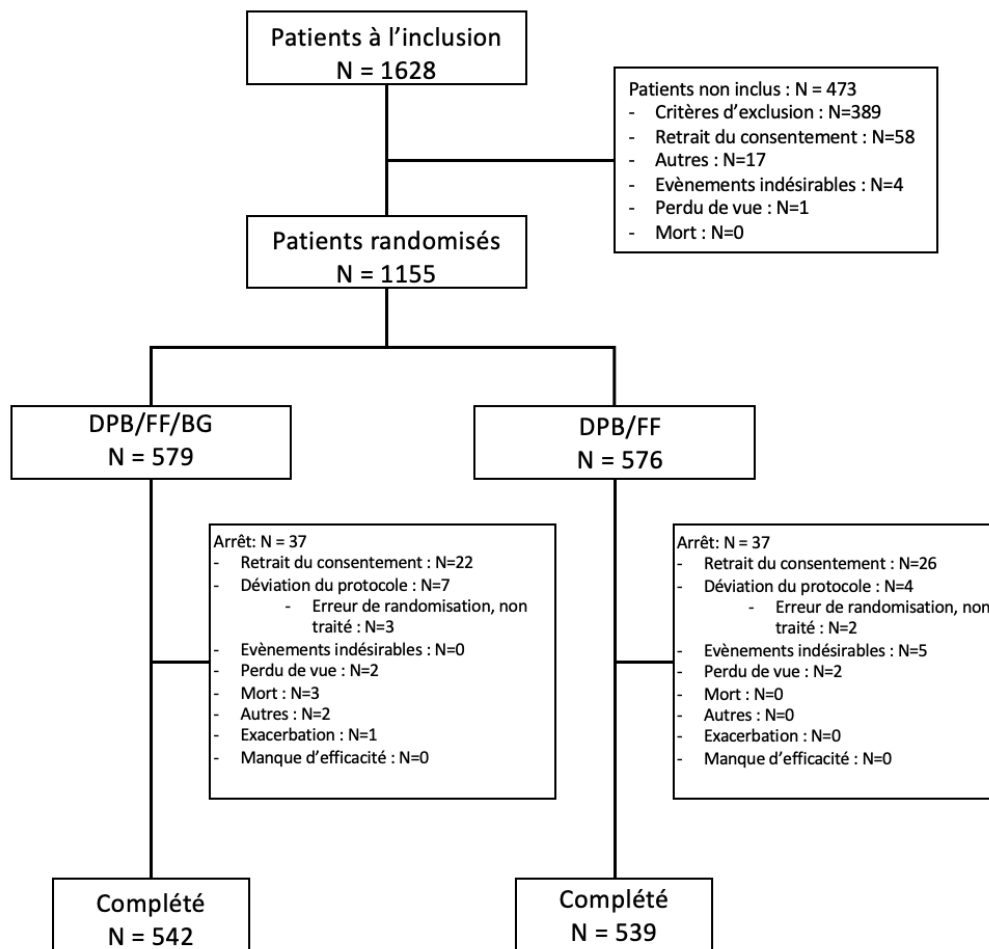


Figure 1- Répartition des patients – Etude TRIMARAN

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients et celles liées à la maladie étaient similaires entre les 2 groupes de traitement à l'inclusion. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1 et celles de la maladie dans le tableau 2.

La majorité des patients était des femmes (61,6%), non-fumeurs (85%) ; l'âge moyen des patients était de 52,5 ans avec une majorité (82,3 %) de patients âgés de moins de 65 ans. Le VEMS moyen pré-dose était de 1,86 l/sec ; 82% de patients avaient eu 1 exacerbation dans l'année précédente. Tous les patients étaient sous bithérapie CSI/LABA avant l'inclusion dans l'essai.

Tableau 2 Etude TRIMARAN – Caractéristiques des patients à l’inclusion (population de tolérance)

	DPB/FF/BG (N = 576)	DPB/FF (N =574)	Total (N =1150)
Age, années			
Moyenne (ET)	52,6 (12,4)	52,5 (12,2)	52,5 (12,3)
Groupe d’âge, nombre de patients			
< 65 ans	470 (81,6)	476 (82,9)	946 (82,3)
≥ 65 ans	106 (18,4)	98 (17,1)	204 (17,7)
Sexe, nombre de patients			
Homme	221 (38,4)	221 (38,5)	442 (38,4)
Femme	355 (61,6)	353 (61,5)	708 (61,6)
IMC, kg/m²			
Moyenne (ET)	27,95 (4,81)	27,92 (5,07)	27,94 (4,94)
VEMS pré-dose à l’inclusion, L			
Moyenne (écart-type)	1,869 (0,582)	1,869 (0,594)	1,869 (0,588)
VEMS pré-dose à l’inclusion, % valeur normale prévue			
Moyenne (écart-type)	60,2 (11,9)	59,6 (12,0)	59,9 (11,9)
VEMS post-dose à l’inclusion, L			
Moyenne (écart-type)	2,222 (0,655)	2,241 (0,683)	2,232 (0,669)
Réversibilité à l’inclusion, %			
Moyenne (écart-type)	32,53 (24,72)	30,80 (20,53)	31,66 (22,73)

Tableau 3 : Etude TRIMARAN – Caractéristiques liées à la maladie des patients à l’inclusion (population de tolérance)

	DPB/FF/BG (N = 576)	DPB/FF (N =574)	Total (N =1150)
Antécédent d’asthme, années			
Moyenne (ET)	24,8 (12,9)	25,2 (12,8)	25,0 (12,8)
Nombre d’exacerbations durant l’année précédente			
Moyenne (ET)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)
Délai depuis la dernière exacerbation documentée, mois			
Moyenne (ET)	5,78 (2,60)	5,83 (2,54)	5,81 (2,57)
Traitement contre l’asthme à l’inclusion, nombre de patients			
CSI + BALA (combinaison fixe)	522 (90,6)	511 (89,0)	1033 (89,8)
CSI + BALA (combinaison libre)	54 (9,4)	63 (11,0)	117 (10,2)
Utilisation d’une chambre d’inhalation avant l’inclusion à l’étude, nombre de patients			
Oui	76 (13,2)	75 (13,1)	151 (13,1)
Non	500 (86,8)	499 (86,9)	999 (86,9)
Utilisation d’une chambre d’inhalation durant l’étude, nombre de patients			
Oui	92 (16,0)	93 (16,2)	185 (16,1)
Non	484 (84,0)	481 (83,8)	965 (83,9)
Statut de fumeur à l’inclusion, nombre de patients			
Ancien fumeur	92 (16,0)	76 (13,2)	168 (14,6)
Non fumeur	484 (84,0)	498 (86,8)	982 (85,4)
Durée du tabagisme, années			
Moyenne	11,3 (7,9)	11,3 (7,3)	11,3 (7,6)
Exposition cumulée au tabac, paquet-année			
Moyenne	4,1 (2,4)	4,8 (2,5)	4,4 (2,4)

► **Co-critères de jugement principal, évalués par les investigateurs (population ITT)**

Variation du VEMS pré-dose à la semaine 26 :

On observe, chez tous les patients inclus, à l'issue des 2 semaines du run-in (bithérapie standardisée dans les 2 bras avant la randomisation), une amélioration nette du VEMS de +140 ml. Par la suite, à 26 semaines, la différence de moyenne ajustée du VEMS pré-dose entre les 2 groupes a été de +57mL (IC 95 % [0,015 ; 0,099] ; p=0,008), en faveur du groupe DPB/FF/BG avec une variation moyenne ajustée de +185mL (IC 95 % [0,155 ; 0,214]) dans le groupe DPB/FF/BG par rapport à l'inclusion, et de +127 mL (IC95% [0,098 ; 0,157]) dans le groupe DPB/FF.

Réduction du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement :

Après 52 semaines de traitement, le nombre de patients présentant des exacerbations modérées et sévères a été de 337 dans le groupe DPB/FF/BG (58,6% et 1044 événements) et de 379 dans le groupe DPB/FF (66,0% et 1215 événements). Le taux d'exacerbations annualisé était de 1,83 dans le groupe DPB/FF/BG, et de 2,16 dans le groupe DPB/FF.

Le rapport des taux ajustés des exacerbations modérées et sévères a été de 0,846 (IC95 % [0,725 ; 0,987] p=0,033, soit une réduction d'environ 15 % dans le groupe DPB/FF/BG par rapport au groupe DPB/FF.

► **Critères de jugement secondaires, évalués par les investigateurs, avec gestion de la multiplicité des analyses**

Variation du VEMS maximal dans les 3 heures suivant l'administration :

Après 26 semaines de traitement, une augmentation du VEMS maximal observé dans les 3 heures suivant l'administration du traitement a été observée dans le groupe DPB/FF/BG, avec une variation moyenne ajustée de 485mL (IC95% [0,453 ; 0,516]) et dans le groupe DPB/FF, avec une variation moyenne ajustée de 401mL (IC95% [0,369 ; 0,432]).

Cette augmentation a été plus importante dans le groupe DPB/FF/BG comparativement au groupe DPB/FF. La différence de variations moyennes ajustées entre les groupes était en faveur du groupe DPB/FF/BG : 84 mL (IC95% [0,040 ; 0,129]) ; p <0,001.

A noter que le différentiel de VEMS observé entre les 2 bras à 26 semaines, représente 21% de la variation observée à 26 semaines dans le bras de référence de bithérapie (comprenant le run-in, et consécutive à une meilleure observance).

Variation du débit expiratoire de pointe moyen le matin :

Après 26 semaines, une augmentation du débit expiratoire de pointe moyen le matin a été observée dans le groupe DPB/FF/BG avec une variation moyenne ajustée de 5 L/min (IC95% [1,9 ; 8,7]). Dans le groupe DPB/FF, une diminution non statistiquement significative a été observée pour ce critère avec une variation moyenne ajustée de -3 L/min (IC95% [-6,5 ; 0,3]).

La différence de moyenne ajustée entre les deux groupes a été de 8L/min en faveur du groupe DPB/FF/BG (IC95% [3,6 ; 13,3] ; p <0,001)

A noter que les variations observées sont de l'ordre de 2-3% de la valeur de base.

Réduction du taux d'exacerbations sévères à 52 semaines

Les résultats sur la réduction du taux d'exacerbations sévères ont été regroupés avec la 2^{ème} étude TRIGGER. Cependant, comme le critère de jugement principal de l'étude TRIGGER n'était pas statistiquement significatif, les résultats sont présentés *uniquement à titre informatif* :

Les exacerbations sévères ont été réduites -18,2 % dans le groupe trithérapie DPB/FF/BG (regroupement des doses moyennes et fortes), et de -22,4 % dans le groupe bithérapie DPB/FF (regroupement des doses moyennes et fortes).

Le rapport du taux ajusté sur les exacerbations montre une réduction de -23 % des exacerbations sévères dans le groupe poolé trithérapie DPB/FF/BG aux dosages moyen et fort, par rapport au groupe poolé bithérapie DPB/FF aux dosages moyen et fort.

► **Critères de jugement secondaires, exploratoires**

Parmi les critères secondaires exploratoires (absence de gestion de la multiplicité des tests), le contrôle de l'asthme a été évalué via le score ACQ-7. A titre informatif, les résultats ont été les suivants : à l'inclusion les scores étaient de 2,28 dans les deux groupes. A la semaine 52, le score

avait diminué de -0.747 dans le groupe DBP/FF/BG et de -0.722 dans le groupe DBP/FF, soit une différence intergroupe entre la trithérapie et la bithérapie de -0.02 (modification non cliniquement pertinente).

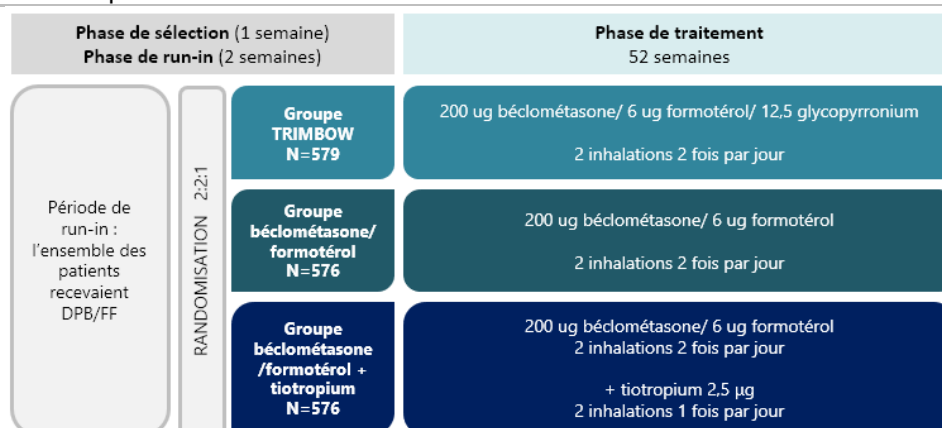
7.1.2 Etude TRIGGER¹⁰ (dose forte)

Référence	TRIPLE in Asthma hiGH strenGth vERSus lcs/Laba hs and tiotRopium (TRIGGER)
Clinicaltrials.gov	NCT02676089
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de DPB/FF/BG (dose forte de CSI) <i>versus</i> l'association fixe DPB/FF (dose forte de CSI correspondante) en termes de : <ul style="list-style-type: none"> - Variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose à la semaine 26 ; - Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement.
Type de l'étude	Etude de phase 3, de supériorité, de tolérance, internationale, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, suivant un plan expérimental en groupes parallèles, comparatif <i>versus</i> l'association fixe DPB/FF, stratifiée par pays.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1ère patient inclus) : 06/04/2016 Dernier patient dernière visite : 28/05/2018 Etude conduite dans 221 centres dans 17 pays (dont aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	Les principaux critères d'inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans et ≤ 75 ans ; - Asthme non contrôlé, défini par un score au questionnaire de contrôle de l'asthme-7 (ACQ-7) $\geq 1,5$; - Traitement en cours par l'association d'une dose élevée de CSI et d'un LABA à dose stable au moins 4 semaines avant le screening ; - Antécédent d'asthme documenté supérieur à un an et diagnostiqué avant l'âge de 40 ans ; - Antécédent documenté d'au moins une exacerbation ayant nécessité un traitement corticostéroïdes par voie systémique ou une hospitalisation d'urgence durant les 12 mois précédents ; - VEMS pré-bronchodilatateur $< 80\%$ de la valeur prédite après <i>wash-out</i> approprié des bronchodilatateurs ; - Réponse positive au test de réversibilité définie par un ΔVEMS $> 12\%$ et > 200 mL 10 à 15 minutes après inhalation de 400 μg de salbutamol.
Principaux critères de non inclusion	Les principaux critères de non-inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none"> - Incapacité d'effectuer les tests de fonction pulmonaire, de se conformer aux procédures de l'étude ou à la prise de traitement de l'étude ; - Observance durant la phase de <i>run-in</i> $< 50\%$ à la randomisation ; - Antécédent d'asthme aigu grave ou d'hospitalisation pour asthme en unité de soins intensifs ; - Hospitalisation, admission aux urgences ou utilisation de corticostéroïdes systémiques pour une exacerbation de l'asthme dans les 4 semaines précédant la visite de screening ou pendant la période de <i>run-in</i> ; - Exacerbation de l'asthme ou infection des voies respiratoires dans les 4 semaines précédant la visite de screening ou pendant la période de <i>run-in</i> ; - Tout changement de dose, de posologie ou de formulation de l'association CSI/LABA dans les 4 semaines précédant la visite de screening ; - Utilisation de corticostéroïdes systémiques dans les 4 semaines ou à libération prolongée dans les 12 semaines précédant le screening ;

¹⁰ Virchow et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomized, controlled phase 3 trials. 2019 Nov;394(10210):1737-1749.

- Maladies pulmonaires obstructives chroniques (BPCO) au sens des directives actuelles de la GOLD ;
- Antécédent d'un diagnostic de mucoviscidose, de bronchectasie ou de déficit en alpha-1 antitrypsine, ou de toute autre maladie pulmonaire grave pouvant interférer avec les évaluations de l'étude ;
- Fumeurs actuels ou anciens fumeurs ayant une exposition cumulative totale ≥ 10 paquets-années ou ayant arrêté de fumer un an ou moins avant la visite de screening ;
- Antécédent médical ou diagnostic actuel de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie prostatique symptomatique, rétention urinaire par obstruction du col de la vessie ;
- Vaccination dans les 2 semaines précédant le screening ou pendant la période de *run-in* ;
- Intolérance/hypersensibilité connue ou contre-indication aux $\beta 2$ -agonistes, aux CSI, aux anticholinergiques ou aux gaz/excipients propulseurs ;
- Intervention chirurgicale majeure dans les 3 mois précédant la visite de screening ou intervention chirurgicale planifiée pendant l'essai ;
- Patients ayant reçu un médicament expérimental dans les 2 mois ou six demi-vies (la valeur la plus élevée était retenue) avant la visite de screening, ou qui avaient été précédemment randomisés dans cet essai, ou qui participaient à un autre essai clinique.

Schéma de l'étude



Traitements étudiés

Après inclusion, avaient tous une période de run-in de 2 semaines, avec traitement standardisé par bithérapie inhalée DPB/FF à dose forte (celle utilisée par la suite dans un des bras de la randomisation), puis ont été randomisés (ratio d'allocation 2:2:1) pour recevoir durant 52 semaines :

Groupe DPB/FF/BG trithérapie avec dose forte de CSI:

- DPB/FF/BG 200/6/12,5 μ g (TRIMBOW), voie inhalée, 2 bouffées 2 fois par jour,

Groupe DPB/FF bithérapie avec dose forte de CSI:

- DPB/FF 200/6 μ g (association fixe extrafine de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol), voie inhalée, 2 bouffées 2 fois par jour.

Groupe DPB/FF bithérapie avec dose forte de CSI + adjonction de tiotropium :

- DPB/FF 200/6 μ g (association fixe extrafine de dipropionate de béclométasone et de fumarate de formotérol), voie inhalée, 2 bouffées 2 fois par jour, ainsi que du tiotropium 2,5 μ g (Spiriva® Respimat®), voie inhalée, 2 bouffées 1 fois par jour.

Traitements concomitants :

- Le salbutamol 100 μ g par voie inhalée était autorisé en traitement de secours. Une période de *washout* de minimum 6 heures entre la prise de salbutamol et les tests de spirométrie était nécessaire.

- Les traitements de courte durée (≤ 14 jours chacun) pour l'exacerbation sévère de l'asthme autorisés étaient :

- o Corticostéroïdes par voie systémique ;
- o Et/ou utilisations brèves de nébuliseur contenant des β -2 agonistes
- o Et/ou des antibiotiques.

	<p>- Les traitements suivants étaient autorisés si le patient les avait déjà reçus à une dose stable depuis au moins un mois précédant la visite de screening (la dose devait rester constante pour toute la durée de l'étude) :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Antihistaminiques et les corticostéroïdes par voie nasale ; o Traitement de désensibilisation à la phase de "maintenance" : immunothérapie par voie sublinguale débutée avant l'étude devait être poursuivie à une dose stable. <p>- Le traitement approprié pour prendre en charge une maladie concomitante était autorisé s'il n'y avait pas de risque d'interactions avec les traitements ou les évaluations de l'étude et qu'il n'était pas listé parmi les « médicaments non autorisés ».</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p><u>Les co-critères de jugement principaux de l'étude étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose à la semaine 26 évaluée par les investigateurs et définie par la différence du VEMS pré-dose entre l'inclusion et la semaine 26 ; • Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement évaluée par les investigateurs et définie par les taux d'exacerbations modérées et sévères à l'inclusion et à la semaine 52. <p>Les critères analysés sur la population ITT.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Les données de l'étude ont été évaluées selon une séquence hiérarchique prédéfinie au protocole pour la comparaison DPB/FF/BG versus DPB/FF. Les données de comparaisons DPB/FF/BG versus DPB/FF+tiotropium ont été présentées à titre exploratoire.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation par rapport à l'inclusion du VEMS maximal post-dose (dans les 3 heures suivant l'administration) à la semaine 26, évaluée par les investigateurs et définie par le VEMS maximal des mesures à 5, 15, 30, 60, 120 et 180 minutes ; 2. Variation par rapport à l'inclusion du débit expiratoire de pointe moyen le matin au cours des 26 premières semaines de traitement évaluée par les patients et définie par la moyenne des mesures du débit expiratoire de pointe le matin ; 3. Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations sévères au cours des 52 semaines de traitement évaluée par les investigateurs et définie par le taux d'exacerbations sévères à l'inclusion et à la semaine 52 (analyse groupée des données des études TRIMARAN et TRIGGER). <p>Les critères étaient analysés dans la population ITT.</p> <p>Parmi les autres critères secondaires non hiérarchisés, considérés comme exploratoires, figuraient un critère de contrôle de l'asthme (score ACQ-7¹¹) et un critère de qualité de vie (échelle EQ5D).</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon a été calculée afin de démontrer la supériorité de DPB/FF/BG versus DPB/FF pour les critères de jugement principaux et secondaires.</p> <p>Pour assurer la robustesse des analyses, il était défini au protocole qu'environ 1198 patients (479 dans les groupes TRIMBOW et DPB/FF et 240 dans le groupe DPB/FF+tiotropium) devaient toujours être dans l'étude pour l'analyse du premier co-critère principal à la semaine 26. Ce nombre de patients permettrait de démontrer la supériorité de TRIMBOW versus DPB/FF avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour la variation du VEMS pré-dose à la semaine 26 : une puissance d'environ 99% en supposant : un test bilatéral ; un risque alpha de 0,05 ; une différence moyenne de 90 mL entre les groupes de traitement ; - Pour la réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement : une puissance d'environ 93% en supposant : un test bilatéral ; un risque alpha de 0,05 et un rapport des taux de 0,80 entre les groupes de traitement.

¹¹ Le questionnaire Asthma Control Questionnaire-7 (ACQ-7) mesure le contrôle de l'asthme. Le score ACQ varie de 0 (asthme totalement contrôlé) à 6 (asthme non contrôlé). Une variation de 0,5 est considérée comme cliniquement significative

	<ul style="list-style-type: none"> - Une distribution normale logarithmique a permis d'estimer le taux d'abandon à environ 13% à la semaine 12, 16,5% à la semaine 26 et 20% à la semaine 52. Ainsi, environ 1766 patients devaient passer le <i>screening</i> et 1435 patients devaient être randomisés, afin que 574 patients soient randomisés dans chaque groupe TRIMBOW et DPB/FF et 287 patients dans le groupe DPB/FF+tiotropium.
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose à la semaine 26 a été analysée à l'aide d'un modèle linéaire mixte pour mesures répétées comprenant le traitement, la visite, l'interaction entre traitement et la visite, et le pays comme effets fixes, les covariables étaient la valeur à l'inclusion et l'interaction à l'inclusion par visite. - La réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement a été analysé à l'aide d'un modèle binomial négatif comprenant le traitement, le pays et le nombre d'exacerbations de l'année précédente ($1 \text{ ou } > 1$) comme effets fixes et le log-temps sur l'étude comme compensation ; - La variation par rapport à l'inclusion du VEMS maximal dans les 3 heures suivant l'administration à la semaine 26 a été analysée en utilisant un modèle similaire à celui de la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose ; - La variation par rapport à l'inclusion du débit expiratoire de pointe moyen le matin au cours des 26 premières semaines de traitement a été analysée en utilisant un modèle similaire à celui de la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-dose ; - Réduction par rapport à l'inclusion du taux d'exacerbations sévères au cours des 52 semaines de traitement a été analysée en utilisant les données groupées provenant des deux études pivot TRIMARAN et TRIGGER en utilisant un modèle similaire à celui utilisé pour l'analyse du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement. <p>Ces 2 co-critères de jugement principaux et 3 critères secondaires hiérarchisés de l'étude ont été évalués dans cet ordre selon une séquence hiérarchique prédéfinie au protocole pour la comparaison DPB/FF/BG versus DPB/FF. Pour chaque critère de la séquence, le seuil de significativité défini était de $p=0,05$. Ainsi, si l'analyse d'un critère rapportait une différence entre les groupes avec $p \geq 0,05$, la séquence hiérarchique serait interrompue. Les critères suivants de la séquence seraient évalués mais à titre purement descriptif et sans possibilité de conclure sur la différence observée entre les groupes.</p> <p>Les données de comparaisons DPB/FF/BG versus DPB/FF+tiotropium étaient exploratoires.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <p><u>Population de tolérance :</u> La population de tolérance a été définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié.</p> <p><u>Population ITT :</u> La population en intention de traiter (ITT) a été définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié et avec au moins une évaluation disponible de l'efficacité après l'inclusion.</p> <p><u>Population per protocole (PP) :</u> La population per protocole (PP) a été définie comme l'ensemble des patients de la population ITT sans déviation de protocole majeur (mauvaise inclusion, mauvaise observance, utilisation de médicaments non autorisés).</p>
<p>Principaux amendements au protocole</p>	<p>Clarification de la nature des LABA dans le critère d'inclusion numéro 4 ; Clarification de la phrase « modification de traitement » tel que mentionné dans la définition d'une exacerbation modérée de l'asthme.</p>

Résultats :

► Effectifs

Au total, sur les 2100 patients sélectionnés, 1 437 patients ont été randomisés dans l'étude. Parmi ces patients, 1 431 ont reçu au moins une dose de traitement (6 patients ont été randomisés par erreur et n'ont pas débuté de traitement), correspondant à la population de tolérance.

Dans la population totale des patients randomisés (1 437 patients), les arrêts de traitement ont été comparables dans les 2 groupes DPB/FF/BG et DPB/FF. La raison la plus fréquente des arrêts de traitement était le retrait du consentement (26 (4,5%) patients dans le groupe DPB/FF/BG, 25 (4,3%)

dans le groupe DPB/FF et 20 (6,9%) dans le groupe DPB/FF+tiotropium). Les arrêts de traitement pour évènement indésirable étaient peu nombreux : 3 (0,5%) patients dans le groupe DPB/FF/BG, 7 (1,2%) dans le groupe DPB/FF et 2 (0,7%) dans le groupe DPB/FF+tiotropium. La répartition des patients dans l'étude TRIGGER est présentée dans la figure 2.

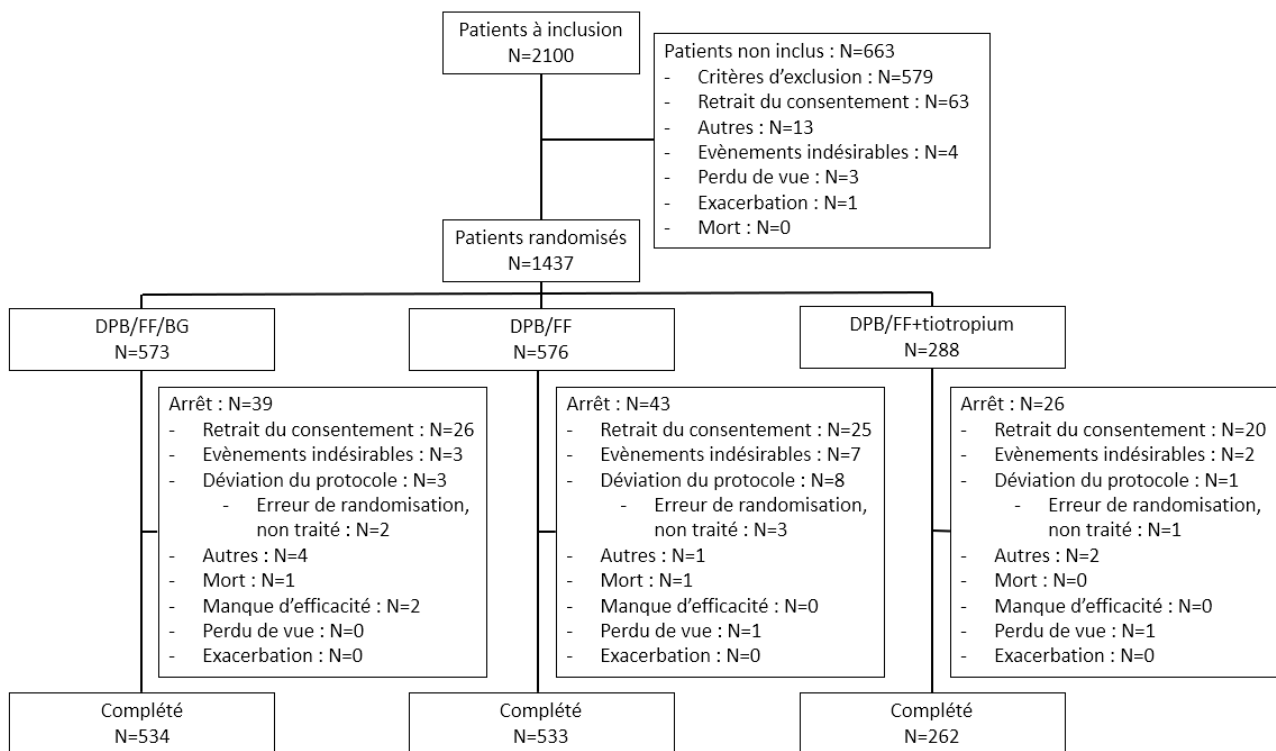


Figure 2 Répartition des patients – étude TRIGGER

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques liées à la maladie étaient similaires entre les groupes de traitement à l'inclusion. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 3, et les caractéristiques de la maladie dans le tableau 4.

La majorité des patients était des femmes (60,9%). L'âge moyen des patients était de 53,2 ans (min-max : 18-75 ans) avec une majorité de patients âgés de moins de 65 ans. Le VEMS pré-dose à l'inclusion était de 1,74 (0,561) l/min. Les patients recrutés avaient des caractéristiques similaires à celles des patients de l'étude TRIMARAN, y compris le niveau de VEMS.

Tableau 4- Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude TRIGGER

	DPB/FF/BG (N = 571)	DPB/FF (N =573)	DPB/FF+tiotropium (N=287)	Total (N =1431)
Age, années				
Moyenne (écart-type)	53,1 (12,2)	54,0 (11,9)	51,6 (12,3)	53,2 (12,1)
Médiane (min ; max)	55,0 (18 ; 75)	55,0 (18 ; 75)	53,0 (19 ; 75)	54,0 (18 ; 75)
Groupe d'âge, nombre de patients				
< 65 ans	473 (82,8)	450 (78,5)	246 (85,7)	1169 (81,7)
≥ 65 ans	98 (17,2)	123 (21,5)	41 (14,3)	262 (18,3)
Sexe, nombre de patients				
Homme	212 (37,1)	245 (42,8)	103 (35,9)	560 (39,1)
Femme	359 (62,9)	328 (57,2)	184 (64,1)	871 (60,9)
IMC, kg/m²				
Moyenne (écart-type)	28,36 (5,14)	28,67 (5,87)	28,46 (5,21)	28,50 (5,46)
Médiane (min ; max)	27,90 (17,9 ; 49,3)	27,90 (15,9 ; 55,1)	28,10 (15,0 ; 45,2)	28,00 (15,0 ; 55,1)
VEMS pré-dose à l'inclusion, L				
Moyenne (écart-type)	1,746 (0,551)	1,750 (0,567)	1,743 (0,570)	1,747 (0,561)
Médiane (min ; max)	1,673 (0,57 ; 3,69)	1,705 (0,59 ; 4,00)	1,685 (0,52 ; 3,60)	1,685 (0,52 ; 4,00)
VEMS pré-dose à l'inclusion, % valeur normale prévue				
Moyenne (écart-type)	57,2 (12,6)	56,9 (13,1)	56,7 (12,5)	57,0 (12,8)
Médiane (min ; max)	58,5 (16 ; 82)	59,0 (19 ; 82)	58,0 (25 ; 78)	58,5 (16 ; 82)

Tableau 5- caractéristiques de la maladie dans l'étude TRIGGER

	DPB/FF/BG (N = 571)	DPB/FF (N =573)	DPB/FF +tiotropium (N=287)	Total (N =1431)
Antécédent d'asthme, années				
Moyenne (écart-type)	24,8 (12,2)	26,2 (12,6)	24,5 (12,4)	25,3 (12,4)
Médiane (min ; max)	25,0 (1 ; 67)	25,9 (1 ; 67)	23,9 (1 ; 62)	25,1 (1 ; 67)
Nombre d'exacerbations durant l'année précédente				
Moyenne (écart-type)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)
Médiane (min ; max)	1,0 (1 ; 2)	1,0 (1 ; 2)	1,0 (1 ; 2)	1,0 (1 ; 2)
1	439 (76,9)	452 (78,9)	229 (79,8)	1120 (78,3)
>1	132 (23,1)	121 (21,1)	58 (20,2)	311 (21,7)
Délai depuis la dernière exacerbation documentée, mois				
Moyenne (écart-type)	5,80 (2,72)	5,64 (2,68)	5,65 (2,68)	5,70 (2,69)
Médiane (min ; max)	5,39 (1,2 ; 12,0)	5,19 (1,1 ; 12,1)	5,36 (1,2 ; 11,5)	5,29 (1,1 ; 12,1)
Traitement contre l'asthme à l'inclusion, nombre de patients				
CSI + BALA (combinaison fixe)	497 (87,0)	503 (87,8)	253 (88,2)	1253 (87,6)
CSI + BALA (combinaison libre)	74 (13,0)	70 (12,2)	34 (11,8)	178 (12,4)
Utilisation d'une chambre d'inhalation avant l'inclusion à l'étude, nombre de patients				
Oui	104 (18,2)	109 (19,0)	56 (19,5)	269 (18,8)
Non	467 (81,8)	464 (81,0)	231 (80,5)	1162 (81,2)
Utilisation d'une chambre d'inhalation durant l'étude, nombre de patients				
Oui	129 (22,6)	139 (24,3)	74 (25,8)	342 (23,9)
Non	442 (77,4)	434 (75,7)	213 (74,2)	1089 (76,1)
Statut de fumeur à l'inclusion, nombre de patients				
Ancien fumeur	83 (14,5)	80 (14,0)	42 (14,6)	205 (14,3)
Non fumeur	488 (85,5)	493 (86,0)	245 (85,4)	1226 (85,7)
Durée du tabagisme, années				
Moyenne (écart-type)	11,1 (7,7)	11,4 (8,7)	10,8 (5,9)	11,1 (7,7)
Médiane (min ; max)	9,2 (1 ; 39)	9,8 (2 ; 39)	10,0 (2 ; 27)	9,8 (1 ; 39)
Exposition cumulée au tabac, paquet-année				
Moyenne (écart-type)	4,9 (2,4)	4,8 (2,3)	5,6 (2,6)	5,0 (2,4)
Médiane (min ; max)	5,0 (1 ; 9)	5,0 (1 ; 9)	6,0 (1 ; 9)	5,0 (1 ; 9)

► **Co-critères de jugement principaux évalués par les investigateurs, en population ITT**

Variation du VEMS pré-dose à la semaine 26 :

De même que dans l'étude TRIMARAN, on observe, dans les 3 bras (avant la randomisation), à l'issue des 2 semaines de run-in (administration de bithérapie standardisée), une amélioration notable du VEMS (+ 150 ml). A 26 semaines, la différence de moyenne ajustée du VEMS pré-dose entre les 2 groupes a été de +73mL (IC95% [0,026 ; 0,120] ; p=0,003), en faveur du groupe DPB/FF/BG avec une variation moyenne ajustée de +229 mL (IC95% [0,196 ; 0,263]), dans le groupe DPB/FF/BG par rapport à l'inclusion et de +157 mL (IC95% [0,123 ; 0,190]) dans le groupe DPB/FF.

A noter que le différentiel de VEMS observé entre les 2 bras à 26 semaines, représente 24% de la variation observée à 26 semaines dans le bras de référence de bithérapie (comprenant le run-in, et consécutive à une meilleure observance).

Il est noté que les résultats ayant comparé la trithérapie DPB/FF/BG à DPB/FF + tiotropium sont donnés à titre indicatif, et ne peuvent être considérés comme démonstratifs en l'absence de gestion du risque alpha lié à la multiplicité des analyses. La variation moyenne ajustée a été de 38 mL (IC95% [-0,098 ; 0,021]) entre les deux groupes, en faveur du bras bithérapie +tiotropium en ouvert.

Réduction du taux d'exacerbations modérées et sévères au cours des 52 semaines de traitement :

Après 52 semaines de traitement, le taux de patients ayant présenté des exacerbations modérées et sévères et le nombre de ces événements ont été de 56,6 % dans le groupe DPB/FF/BG soit 990 événements et de 63,7 % dans le groupe DPB/FF soit 1091 événements. Cependant, la différence dans les taux d'exacerbations ajustés par patient par an, entre les 2 groupes DPB/FF/BG et DPB/FF, n'atteint pas une valeur statistiquement significative rapport à 0,880 (IC95% [0,751 ; 1,030] ; p=0,110).

Les résultats sur ce critère n'étant pas statistiquement significatifs, l'analyse hiérarchisée a donc été interrompue, et les résultats suivants sont présentés à *titre indicatif*.

► **Critères de jugement secondaires exploratoires, évalués par les investigateurs, sans gestion de la multiplicité des analyses, et sans validité statistique (interruption de l'analyse hiérarchisée)**

Variation du VEMS maximal dans les 3 heures suivant l'administration :

Après 26 semaines de traitement, une variation du VEMS maximal mesuré dans les 3 heures suivant l'administration du traitement a été observée dans le groupe DPB/FF/BG, avec une variation moyenne ajustée de 522 mL (IC95% [0,488 ; 0,556]), et dans le groupe DPB/FF, avec une variation moyenne ajustée de 417 mL (IC95% [0,383 ; 0,451]).

Une amélioration du VEMS a également été observée dans le groupe DPB/FF + tiotropium, avec une variation moyenne ajustée de 555 mL (IC95% [0,507 ; 0,603]).

Variation du débit expiratoire de pointe moyen le matin :

Après 26 semaines de traitement, une variation du débit expiratoire de pointe moyen le matin a été observée dans le groupe DPB/FF/BG, avec une variation moyenne ajustée de 10,102 L/min (IC95% [6,717 ; 13,487] ; p<0,001) et dans le groupe DPB/FF, avec une variation moyenne ajustée de 2,297 L/min (IC95% [-1,091 ; 5,684]).

Dans le groupe DPB/FF + tiotropium, la variation moyenne ajustée du débit de pointe a été de 10,286 L/min (IC95% [5,540 ; 15,032]).

A noter que les variations observées sont de l'ordre de 2-3% de la valeur de base.

Variation du score de contrôle de l'asthme

Parmi les critères secondaires exploratoires (absence de gestion de la multiplicité des tests), le contrôle de l'asthme a été évalué via le score ACQ-7. A titre informatif, les résultats ont été les suivants : à l'inclusion les scores étaient de 2,43 dans les trois groupes.

A la semaine 52, le score avait diminué de -0.86 dans le groupe DBP/FF/BG, de -0.708 dans le groupe DBP/FF, et de -0,755 dans le groupe DBP/FF+tiotropium soit une différence intergroupe de -0,129 entre le groupe DBP/FF/BG et le groupe BDP/FF, et de -0,07 entre le groupe DBP/FF/BG et le groupe DBP/FF+tiotropium (modification non cliniquement significative).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études TRIMARAN et TRIGGER dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EQ-5D. De ce fait les résultats sont présentés à titre d'information et aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

* Etude TRIMARAN

A l'inclusion les scores étaient de 0,78 dans les deux groupes, DPB/FF/BG et DPB/FF. A la semaine 52, les scores sont passés à 0,84 dans les deux groupes.

* Etude TRIGGER

A l'inclusion, les scores étaient de 0,78, 0,77 et 0,77 dans les groupes DPB/FF/BG, DPB/FF/BG et DPB/FF + tiotropium respectivement. A la semaine 52, les scores sont passés à 0,85, 0,84 et 0,82 respectivement.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude TRIMARAN

► Exposition aux traitements

L'exposition moyenne au traitement de l'étude a été de 354,6 jours pour le groupe DPB/FF/BG et 352,8 jours pour le groupe DPB/FF. Le nombre de patients ayant terminé au moins 52 semaines de traitement a été de 424 (73,6%) dans le groupe DPB/FF/BG et 408 (71,1%) dans le groupe DPB/FF. Environ 74,8 % des patients du groupe DPB/FF/BG ont présenté au moins un EI, contre 79,8 % dans le groupe DPB/FF.

La majorité des événements indésirables (EI) ont été d'intensité légère ou modérée. 4,9 % des patients ont présenté des EI graves dans le groupe DPB/FF/BG et 3,8 % dans le groupe DPB/FF. Le nombre de décès dans le groupe DPB/FF/BG a été de 3, contre 0 dans le groupe DPB/FF ; ces 3 décès n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

► Evènements indésirables les plus fréquemment rapportés

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- des nasopharyngites,
- des céphalées,
- des infections virales des voies respiratoires,
- des bronchites,

Les EI les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 6- EI rapportés avec une fréquence >1,5 % - étude TRIMARAN, population de tolérance

	DPB/FF/BG (N=576)	DPB/FF (N=574)
	n (%)	n (%)
Nombre (%) de patients ayant présenté au moins un TEAE		
Nasopharyngite	71 (12,3)	79 (13,8)
Céphalées	38 (6,6)	46 (8,0)
Infection virale des voies respiratoires	15 (2,6)	26 (4,5)
Bronchite	18 (3,1)	22 (3,8)
Pharyngite	12 (2,1)	16 (2,8)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	12 (2,1)	16 (2,8)
Hypertension	16 (2,8)	9 (1,6)

Mal de dos	8 (1,4)	14 (2,4)
Douleur oropharyngée	9 (1,6)	12 (2,1)
Infection des voies respiratoires supérieures	11 (1,9)	10 (1,7)
Rhinite	8 (1,4)	12 (2,1)
Augmentation de la pression artérielle	12 (2,1)	7 (1,2)
Sinusite	6 (1,0)	12 (2,1)
Grippe	9 (1,6)	7 (1,2)
Infection des voies respiratoires	5 (0,9)	10 (1,7)
Dysphonie	11 (1,9)	3 (0,5)

► Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Au total, 5 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude ont été rapportés chez 4 (0,7%) patients du groupe DPB/FF/BG et 7 EI ont été rapportés chez 5 (0,9%) patients du groupe DPB/FF.

Le groupe SOC des infections et infestations (4 patients [0,7%] dans le groupe DPB/FF) et les troubles cardiaques (2 patients [0,3%] dans le groupe DPB/FF/BG) ont été les principales causes d'arrêt de traitement.

Aucun EI conduisant à l'arrêt du traitement de l'étude n'a été rapporté chez plus d'1 patient avec l'un ou l'autre des traitements.

Parmi ces événements, les 4 EI suivants survenus chez 3 (0,5%) patients dans le groupe DPB/FF/BG ont été mortels : insuffisance ventriculaire gauche, pancréatite aiguë, cancer gastrique et insuffisance cardiaque aiguë. Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Un total de 2 EI (rhinite et candidose buccale) chez 2 patients ont été évalués comme étant liés au traitement de l'étude ; les deux événements sont survenus dans le groupe DPB/FF.

7.3.1.2 Etude TRIGGER

► Exposition au traitement

L'exposition moyenne au traitement de l'étude a été similaire entre les 3 groupes : 354,2 jours pour le groupe DPB/FF/BG, 351,1 jours pour le groupe DPB/FF et 348,0 jours pour le groupe DPB/FF+tiotropium. Le nombre de patients ayant terminé au moins 52 semaines de traitement a été de 412 (72,2%) dans le groupe DPB/FF/BG, 406 (70,9%) dans le groupe DPB/FF et 217 (75,6) dans le groupe DPB/FF+tiotropium.

Environ 73,2 % des patients ont présenté au moins un EI dans le groupe DPB/FF/BG, contre 77,3 % dans le groupe DPB/FF.

La majorité des EI ont été d'intensité légère ou modérée, avec 4,9% des patients du groupe DPB/FF/BG, 5,8% des patients du groupe DPB/FF et 5,2% des patients du groupe DPB/FF+tiotropium ont rapporté au moins un EI grave. Parmi ceux-ci, 1 événement rapporté dans le groupe DPB/FF/BG et 2 événements rapportés dans le groupe DPB/FF ont été considérés comme liés au traitement de l'étude par l'investigateur.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI conduisant à l'arrêt du traitement de l'étude a été faible et similaire entre les groupes (<1,5%).

Dans cette étude, 2 décès sont survenus (1 dans le groupe DPB/FF/BG et 1 dans le groupe DPB/FF). Aucun des décès n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

► Événements indésirables les plus fréquemment rapportés

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- de l'asthme,
- des nasopharyngites,
- des céphalées,
- des infections virales des voies respiratoires,
- des bronchites

Les EI les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 7- EI rapportés avec une fréquence >1,5 % - étude TRIGGER, population de tolérance

	DPB/FF/BG (N=571)	DPB/FF (N=573)	DPB/FF+tiotropium (N=287)
	n (%)	n (%)	n (%)
Asthme	323 (56,6)	364 (63,5)	162 (56,4)
Nasopharyngite	46 (8,1)	63 (11,0)	34 (11,8)
Céphalée	25 (4,4)	27 (4,7)	13 (4,5)
Infection virale des voies respiratoires	17 (3,0)	28 (4,9)	14 (4,9)
Bronchite	18 (3,2)	18 (3,1)	12 (4,2)
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (1,6)	15 (2,6)	7 (2,4)
Pharyngite	10 (1,8)	12 (2,1)	4 (1,4)
Dysphonie	11 (1,9)	9 (1,6)	5 (1,7)
Mal de dos	12 (2,1)	5 (0,9)	7 (2,4)
Hypertension	10 (1,8)	7 (1,2)	7 (2,4)
Rhinite	7 (1,2)	12 (2,1)	4 (1,4)
Infection des voies respiratoires	5 (0,9)	12 (2,1)	5 (1,7)
Pneumonie	7 (1,2)	9 (1,6)	3 (1,0)
Grippe	7 (1,2)	6 (1,0)	5 (1,7)
Hypercholestérolémie	3 (0,5)	3 (0,5)	6 (2,1)

▀ Evènements indésirables graves

Dans les 3 groupes, la majorité des EI graves ont été signalés chez 1 patient ; ceux rapportés chez plus d'un patient étaient les suivants :

- exacerbation de l'asthme : chez 11 (1,9%), 11 (1,9%) et 6 (2,1%) patients des groupes DPB/FF/BG, DPB/FF et DPB/FF+tiotropium, respectivement,
- pneumonie : chez 3 (0,5%), 5 (0,9%) et 2 (0,7%) patients des groupes DPB/FF/BG, DPB/FF et DPB/FF+tiotropium, respectivement.
-

▀ Evènements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Il y a eu un total de 14 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement. Les EI menant à l'arrêt du traitement les plus courants ont été des troubles cardiaques chez 3 (0,5%) patients du groupe DPB/FF/BG et 1 (0,3%) patient du groupe DPB/FF+tiotropium.

Un total de 4 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été évalué comme étant liés au traitement de l'étude : 1 EI de palpitations survenu dans le groupe DPB/FF/BG, 2 EI (gorge sèche et candidose buccale) survenus dans le groupe DPB/FF et 1 EI d'arthralgie survenu dans le groupe DPB/FF+tiotropium.

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

Le résumé des risques du PGR de TRIMBOW (dipropionate de béclométasone/fumarate de formotérol dihydraté/bromure de glycopyrronium) (version 6.1 du 30/06/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

7.3.3 Données issues des PSUR

Les données de tolérance de TRIMBOW (dipropionate de béclométhasone/fumarate de formotérol dihydraté/bromure de glycopyrronium) proviennent également du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR N°15 du 3 novembre 2020) soumis à l'EMA et couvrant la période du 17 mars 2020 au 16 septembre 2020.

Au cours de la période couverte par ce PSUR, aucune action n'a été conduite pour des raisons de tolérance.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme sont, respectivement : la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques.

Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement). »

07.4 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de TRIMBOW (dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) au dosage de 87µg/5µg/9µg et de 172µg/5µg/9µg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente ».

L'efficacité et la tolérance de la triple association (DBP/FF/BG), aux dosages 87 µg/5µg/9µg (ce qui correspond à une dose moyenne de CSI), et 172µg/5µg/9µg (forte dose de CSI), ont été évaluées au cours de deux études de phase III randomisées en double aveugle, versus une bithérapie DBP/FF (à la dose de corticoïde inhalé correspondante), chez des patients adultes atteints d'un asthme sévère insuffisamment contrôlé ($ACQ-7 \geq 1,5$ avant la randomisation) par des doses moyennes ou fortes de LABA/CSI, et ayant présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente : 1150 patients randomisés dans l'étude TRIMARAN et 1437 dans l'étude TRIGGER.

Dans chacune de ces études, deux co-critères de jugement principaux ont été évalués : la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré dose à la semaine 26, et la réduction du taux d'exacerbations modérées à sévères à la semaine 52.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude TRIMARAN, les résultats sur les co-critères de jugement principaux ont été les suivants :

- La différence de moyenne ajustée du VEMS pré-dose entre les 2 groupes à 26 semaines a été de +57mL (IC 95 % [0,015 ; 0,099] ; $p=0,008$), en faveur du groupe DPB//FF/BG, avec une variation moyenne ajustée de +185mL (IC 95 % [0,155 ; 0,214]) dans le groupe DPB/FF/BG par rapport à l'inclusion, et de +127 mL (IC95% [0,098 ; 0,157]) dans le groupe DPB/FF. Il convient de noter que cette différence a une pertinence clinique très limitée, car elle n'atteint pas le seuil de 100-200 ml considéré comme cliniquement pertinent ; de plus cette valeur doit être mise en perspective avec la variation de VEMS observée dans les 2 bras, à la fois pendant les 2 semaines du run-in (+140 ml), sous seule bithérapie standardisée, puis de 127 ml additionnels dans les semaines suivantes, toujours dans le bras bithérapie (consécutif à la meilleure compliance induite par la participation à un essai

clinique). In fine, cette différence de 57 ml représente 21% de l'amélioration induite par la seule meilleure compliance au traitement par bithérapie.

- Après 52 semaines de traitement, le taux d'exacerbations annualisé était de 1,83 dans le groupe DPB/FF/BG, et de 2,16 dans le groupe DPB/FF. Le rapport des taux ajustés des exacerbations modérées et sévères a été de 0,846 (IC95 % [0,725 ; 0,987] p=0,033, soit une réduction d'environ 15 % dans le groupe DPB/FF/BG dose moyenne, par rapport au groupe DPB/FF dose moyenne.

Dans l'étude TRIGGER, les résultats sur les co-critères de jugement principaux ont été les suivants :

- la différence de moyenne ajustée du VEMS pré-dose entre les 2 groupes à 26 semaines a été de +73mL (IC95% [0,026 ; 0,120] ; p=0,003), en faveur du groupe DPB/FF/BG avec une variation moyenne ajustée de +229 mL (IC95% [0,196 ; 0,263]), dans le groupe DPB/FF/BG par rapport à l'inclusion et de +157 mL (IC95% [0,123 ; 0,190]) dans le groupe DPB/FF. On retrouve, ici aussi, une amélioration très nette du VEMS observée durant la période de run-in de bithérapie standardisée, puis lors des semaines suivantes, dans les 3 bras (et en particulier le bras bithérapie) ; le différentiel de 73 ml apporté par l'introduction du parasympatholytique représente 24% de l'effet obtenu par la seule amélioration de la compliance.
- Dans cet essai, l'adjonction du parasympatholytique a eu une influence très modeste sur le taux des exacerbation modérées/sévères, le rapport de fréquence de survenue de ce critère d'efficacité n'atteignant pas la valeur statistiquement significative (à 52 semaines de traitement, rapport à 0,880 (IC95% [0,751 ; 1,030] ; p=0,110).

Au regard des critères exploratoires, il est suggéré dans les deux essais qu'il n'y a eu aucune influence significative de l'adjonction du parasympatholytique, sur le contrôle de l'asthme, sur les symptômes, ni sur la fréquence d'utilisation des traitements de secours, et sur la qualité de vie (EQ5D).

Il n'y a pas eu, non plus, de différence en ce qui concerne les scores de qualité de vie, Néanmoins, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ces critères qui de plus étaient exploratoires.

► Tolérance

Au total, environ 75 % des patients du groupe DBP/FF/BG ont présenté un événement indésirable, contre environ 78 % dans le groupe DBP/FF, dans les 2 études présentées. Les EI graves ont concerné 4,9 % des patients des patients du groupe DBP/FF/BG dans les 2 études, et 3,8 % des patients dans l'étude TRIMARAN, et 5,8 % dans l'étude TRIGGER dans le groupe DBP/FF.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été assez similaires dans les 2 études, avec des nasopharyngites, des céphalées, des infections virales des voies respiratoires et des bronchites, et représentent plus des épisodes de l'histoire naturelle de la maladie. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été enregistré.

► Discussion

Les données disponibles ont montré que l'ajout de glycopyrronium (LAMA) à une association béclométasone/formotérol (CSI/LABA) améliore modestement la fonction respiratoire, évaluée par le VEMS résiduel après 26 semaines de traitement, et ce dans les deux études (dose moyenne et dose forte de corticoïde inhalé). Cette amélioration (dont la valeur est inférieure au seuil de pertinence clinique), ne représente de plus qu'une fraction de l'amélioration observée, dans les 2 ou 3 bras selon les essais, du seul fait de l'amélioration de la compliance, consécutive à la participation à un essai clinique (tel qu'objectivé par l'amélioration notable du VEMS à la fois à l'issue du run-in de bithérapie standardisée, et des premières semaines de bithérapie dans le bras de référence).

Par ailleurs, en ce qui concerne l'autre critère d'efficacité, plus pertinent, les exacerbations, le différentiel apporté par la trithérapie n'est statistiquement significatif que dans une des 2 études (celle à dose moyenne de corticoïde inhalé). Enfin, les études suggèrent que la trithérapie n'entraîne aucune amélioration du contrôle de l'asthme, n'a pas d'influence sur les symptômes, ni sur la qualité de vie. Il est de plus regrettable que tous ces critères n'aient été qu'exploratoires.

L'efficacité modeste de la dose moyenne sur le taux d'exacerbations modérées/sévères n'ayant pas été confirmée pour la dose forte, d'une part, et le faible différentiel observé pour les deux doses sur

la variation du VEMS, d'autre part, suggèrent que la forte dose de corticoïdes utilisée dans l'étude TRIGGER n'a pas démontré un intérêt supplémentaire par rapport à la dose moyenne utilisée dans l'étude TRIMARAN.

La Commission souligne également que le schéma médicamenteux utilisé lors de ces 2 études aurait pu permettre la mise en place de la stratégie MART (par l'utilisation du couple formotérol/CSI), qui est celle à privilégier dans l'asthme par les guidelines internationales depuis 2019, et qui permet une réduction sensible de la fréquence des exacerbations. Cependant, cela n'a pas été le cas de par l'utilisation, dans les essais, du seul salbutamol en traitement de secours.

L'évaluation du profil de tolérance de TRIMBOW au cours de ces 2 études n'a pas mis en évidence de nouveau risque par rapport aux risques connus de ses trois principes actifs.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TRIMBOW sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie.

En conséquence, TRIMBOW n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Etude TRIMAXIMIZE : étude observationnelle prospective, décrivant les caractéristiques ainsi que le parcours de soin des patients traités par TRIMBOW. (Début d'étude : 2021, fin d'étude estimée à 2023)

7.5.2 Dans d'autres indications

A la demande de la Commission de la Transparence dans la BPCO, les résultats sont attendus pour 2021 concernant :

- Une analyse sur base de données EGB afin de décrire les initiations de traitement par TRIMBOW en vie réelle (répartition des prescripteurs et caractéristiques des patients)
- Une étude observationnelle sur la base du projet COLIBRI de patients suivis par un pneumologue pour une BPCO.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et des exacerbations, la réduction de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, tout en limitant les effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA). Ces traitements ont été initialement utilisés seuls ; cependant la stratégie combinant un bêta-2 agoniste inhalé de longue durée d'action (LABA) mais de court délai d'action (formotérol) à un corticoïde inhalé est maintenant également recommandée ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA). D'autres médicaments ont une place limitée, soit du fait de la modicité de leur taille d'effet (les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast), soit du fait de leur faible marge thérapeutique (la théophylline à libération prolongée). Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA¹² (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) est synthétisée dans la Figure 3 en annexe.

L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose modérée et de LABA (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose forte et de LABA, avec au besoin l'adjonction d'un LAMA (tiotropium) ou d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

Dans tous ces cas, le traitement de la crise à privilégier est celui d'une association formotérol/corticoïde inhalé de faible dose (« option 1 » du GINA) ; ceci l'est d'autant plus, que le schéma alternatif (« option 2 ») nécessite comme préalable le fait que la compliance au traitement de fond, par corticothérapie inhalée régulière, soit très bonne.

Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant une éventuelle escalade thérapeutique, il convient d'éliminer un diagnostic différentiel, d'évaluer l'observance du traitement, de vérifier et de corriger éventuellement la technique d'inhalation, de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées.

Les patients insuffisamment contrôlés avec un traitement de fond par une association CSI /LABA à dose forte au palier 4 ou 5 du GINA ont les options de traitement suivantes, en plus d'optimiser l'observance du traitement et la modification des facteurs de risque :

- augmentation de la dose de CSI ;
- ajout d'un LAMA ;
- corticothérapie orale ;
- ajout d'une biothérapie, selon le phénotype.

¹² Global Strategy for Asthma Management and Prevention, *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2021.

Au palier 5, il est important de pouvoir moduler les doses de CSI en fonction des besoins du patient et de la réponse clinique. On utilise alors les différents dosages disponibles des associations CSI/LABA.

Place de TRIMBOW dans la stratégie thérapeutique :

TRIMBOW est une triple association fixe de :

- un corticoïde inhalé (CSI): dipropionate de béclométhasone, à dose moyenne ou forte
- un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) : le fumarate de formotérol,
- et d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) : le bromure de glycopyrronium.

Ce médicament est une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère, au palier 4 ou 5 selon la classification GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose moyenne ou forte de CSI et d'un LABA, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

TRIMBOW a été étudié dans des essais où le traitement de la crise ne pouvait se faire que par salbutamol, SABA seul, ce qui a comme conséquence que le traitement des symptômes chez les patients traités par cette trithérapie ne pourra faire appel qu'à un bêta 2 agoniste de courte durée d'action, ce qui n'est plus l'option préférentielle dans l'asthme, que ce soit aux paliers 4 ou 5. Pour rappel, l'option préférentielle de prise en charge des patients repose sur la stratégie dite « MART » (Maintenance And Reliever Therapy), qui permet un traitement de fond et des symptômes à l'aide de la même association (faible dose de CSI + formotérol), et dont l'efficacité a été démontrée sur les exacerbations. Le schéma utilisé avec TRIMBOW se prive de l'impact positif sur les exacerbations, apporté par la stratégie MART.

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

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► L'asthme entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

► TRIMBOW (dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'asthme.

► Compte tenu :

- des résultats d'efficacité ayant démontré la supériorité sur le VEMS de TRIMBOW par rapport à un comparateur, mais avec une quantité d'effet modeste,
- de l'absence de supériorité démontrée sur le contrôle de l'asthme,
- de l'absence de données cohérentes sur la diminution de la fréquence des exacerbations selon les doses,
- et au regard de son profil de tolérance connu,

le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Les alternatives thérapeutiques sont les associations libres et fixes de CSI à moyenne ou forte dose/LABA + LAMA utilisées en triple association libre, ou, pour la dose forte, de l'association fixe ENERZAIR BREEZHALER.

► TRIMBOW est une association fixe d'un corticoïde inhalé (CSI), le dipropionate de béclométhasone, à dose moyenne ou forte, d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), le fumarate de formotérol, et d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (LAMA), le bromure de glycopyrronium. Ce médicament est une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère, aux paliers 4 ou 5 selon la classification GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de CSI et d'un LABA, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme sévère et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les autres associations CSI/LABA + LAMA,
- de l'absence de réponse supplémentaire apportée au besoin médical identifié :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,

TRIMBOW n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRIMBOW est modéré dans le 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.

La Commission donne un avis favorable 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 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 et aux posologies de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association fixe triple dipropionate de béclométasone/ fumarate de formotérol/bromure de glycopyrronium à dose moyenne ou forte, comparativement à une bithérapie LABA/CSI à dose moyenne ou forte sur la fonction pulmonaire, en termes de variation du VEMS à 26 semaines (co-critère de jugement principal) dans deux études randomisées en double aveugle,

mais prenant en compte :

- la faible pertinence clinique à la fois du choix de ce critère principal et de la quantité d'effet (différence observée de +57 mL ou +73 mL de variation de VEMS à 26 semaines, selon les études),
- la démonstration d'une efficacité, modeste, sur le taux d'exacerbations modérées et sévères à 52 semaines seulement dans l'étude ayant évalué la dose moyenne, la différence par rapport à la bithérapie ayant été non significative dans l'étude ayant évalué la dose forte ;
- l'absence de donnée robuste sur le contrôle de l'asthme (score ACQ-7 à 26 semaines), ce critère ayant été évalué de façon exploratoire ;
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, celle-ci ayant aussi été évaluée de façon exploratoire,
- le besoin médical partiellement couvert par les alternatives existantes

la Commission de la Transparence considère que **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.**

09.3 Population cible

La population cible de TRIMBOW (dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) correspond aux patients adultes atteints d'asthme sévère insuffisamment contrôlés par une association comportant un corticostéroïde inhalé à moyenne ou forte dose et un bêta-2-agoniste de longue durée d'action, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

Son estimation tient compte des conditions de validation thérapeutique du produit dans les essais cliniques menés, qui restreignent son utilisation aux patients traités de manière non préférentielle (« option 2 »), aux paliers 4 insuffisamment contrôlés et 5 de la classification GINA, avec un traitement des crises par bêta2mimétique de courte durée d'action (SABA), seul (voir schéma en annexe). Ceci présuppose que la compliance de ces patients au traitement de fond corticoïde, doit être robuste.

Une étude réalisée à partir de l'Enquête Santé et Protection Sociale de 2006 par l'IRDES¹³ a estimé la prévalence de l'asthme en population générale entre 5,0 % et 6,7 %. En considérant que la France métropolitaine comptait 52 641 954 adultes (âge ≥ 18 ans) au 1er janvier 2020, le nombre de patients adultes avec un asthme est estimé entre 2 632 098 à 3 527 011.

En l'absence de données épidémiologiques en termes de fréquence des exacerbations, l'estimation de la population cible est basée sur le contrôle de l'asthme pour lequel on dispose des données de

¹³ L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants [en ligne]. Paris : Institut de recherche et de documentation en économie de la santé ; 2011. Disponible sur : <https://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>

l'IRDES. Selon ces données, 3,33 % des patients asthmatiques seraient atteints d'une forme sévère persistante (GINA paliers 4-5) totalement non contrôlée, soit 87 649 à 116 391 patients, et 4,21 % des patients asthmatiques seraient atteints d'une forme sévère persistante (GINA paliers 4-5) partiellement non contrôlée, soit 110 811 à 148 487 patients. Au total, les patients asthmatiques adultes atteints d'asthme persistant sévère (GINA paliers 4-5) non contrôlé (total) représenteraient de 198 460 à 264 878 patients.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de connaître la part des patients traités par l'option non préférentielle de la classification GINA (non MART), alors qu'il s'agit de l'utilisation recommandée, notamment du fait de son utilisation dans les essais cliniques selon cette option. Selon avis d'expert, il est donc raisonnable de considérer la borne basse de 198 500 patients.

Compte tenu de ces éléments, la population cible susceptible de bénéficier de TRIMBOW est difficile à évaluer avec précision, et ne pourra dépasser 198 500 patients.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► 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.

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.

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.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 18/02/2021 Date d'examen et d'adoption : 07/07/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé</u> 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) <u>TRIMBOW 172 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé</u> Boîte de 1 inhalateur contenant 120 doses (CIP : 34009 302 230 1 7) Boîte de 1 inhalateur contenant 60 doses (CIP : 34009 302 230 0 0)
Demandeur	CHIESI SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 17/07/2017 (procédure centralisée) 23/01/2019 : extension d'indication dans la « BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un LABA ou d'un LAMA » 14/01/2021 : extension d'indication dans le « 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 inhalée administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. » Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	R03AL09

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

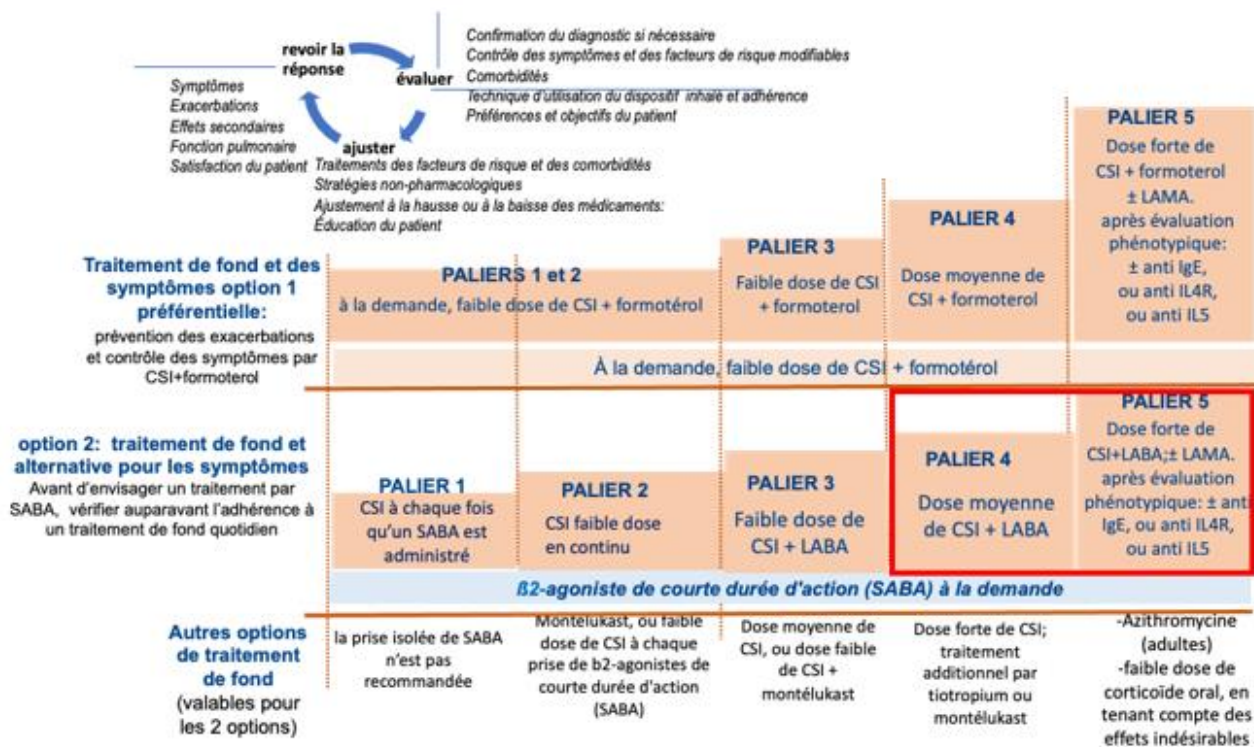


Figure 3 Stratégie thérapeutique de l'asthme (d'après le GINA : Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021). La fraction de population concernée par TRIMBOW est encadrée.