



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

10 MARS 2021

formotérol/glycopyrronium/budésonide
**TRIXEO AEROSPHERE 5 µg/7,2 µg/160 µg, suspension pour inhalation en
flacon pressurisé**

Première évaluation

► L'essentiel

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

Avis défavorable au remboursement dans le traitement continu de la BPCO modérée.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la BPCO sévère.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La Commission rappelle :

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

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

La stratégie thérapeutique, recommandée par la SPLF depuis 2016, est la suivante :

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

Lorsque les symptômes (dyspnée) sont épisodiques et peu intenses, le traitement pharmacologique se limite aux bronchodilatateurs de courte durée d'action inhalés à la demande ;

En cas de dyspnée quotidienne et/ou d'exacerbations, le traitement de première ligne est un bronchodilatateur de longue durée d'action, bêta-2 agoniste (LABA) ou anticholinergique (LAMA) en monothérapie.

En cas de symptômes persistants malgré un traitement bien conduit, une bithérapie peut être proposée après avoir :

- éliminé une autre cause d'inefficacité thérapeutique (diagnostic différentiel ou associé, mauvaise observance, technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation incorrecte),
- vérifié la mise en œuvre d'une aide au sevrage tabagique,
- effectué une évaluation respiratoire fonctionnelle.

Cette bithérapie repose sur l'association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) chez les patients qui ont une dyspnée comme symptôme principal ou des exacerbations associées à une dyspnée (mMRC ≥ 2). Chez les patients qui ont des exacerbations sans dyspnée significative associée, l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un LABA peut être envisagée.

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

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

Place du médicament

TRIXEO AEROSPHERE est une association triple fixe qui comprend un LABA, un LAMA et un CSI à forte dose, respectivement formotérol, glycopyrronium et budésonide.

Compte tenu des données disponibles ayant notamment démontré une efficacité modeste sur la réduction du taux d'exacerbations par rapport à une bithérapie à base de LABA/CSI ou de LABA/LAMA, et des caractéristiques de ce médicament à base d'un CSI à forte dose empêchant tout ajustement, TRIXEO AEROSPHERE représente une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère, non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA, et qui continuent à avoir des exacerbations sévères.

De plus, au regard du cumul de données exploratoires sur l'efficacité des triples associations fixes évaluée en fonction du taux d'éosinophiles, y compris pour cette association, et selon les recommandations récentes GOLD 2021 et ERS 2020, TRIXEO AEROSPHERE est à prescrire de façon privilégiée chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 150 cellules/μL, considérant que l'ajout d'un traitement par CSI n'aurait pas ou peu d'effet chez les patients ayant un taux d'éosinophiles < 150 cellules/μL.

Enfin, il faut noter que seule la triple association fixe TRIXEO AEROSPHERE à base de CSI à forte dose a obtenu l'AMM et est disponible, malgré le développement d'une triple association fixe à base de CSI à dose moyenne. La Commission regrette, au regard des données fournies ne montrant aucun différentiel d'efficacité entre les doses moyennes et fortes, que cette triple association incluant un CSI à dose moyenne ne soit pas disponible pour permettre un ajustement du traitement à la recherche de la dose minimale efficace de corticoïde inhalé.

Une réévaluation du traitement permettra d'envisager, en cas d'efficacité insuffisante ou d'effet indésirable, l'arrêt de TRIXEO AEROSPHERE.

Au regard des données, des alternatives disponibles et des caractéristiques de ce médicament, TRIXEO AEROSPHERE n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.

► 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.

S'agissant du stade avancé de la maladie, la Commission rappelle que les patients éligibles à TRIKIO AEROSPHERE ont :

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

Les récentes recommandations privilégient de plus l'ajout d'un CSI dans le cadre d'une triple association, telle que TRIKIO AEROSPHERE, chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 150 cellules/ μ L.

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

Les recommandations de la Commission concernant le bon usage de cette spécialité se font dans un contexte où il existe un mésusage connu des triples associations libres, ainsi que des doubles associations fixes inhalées contenant des corticoïdes, à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie ou d'une bithérapie par bronchodilatateur(s) de longue durée d'action. Il n'y a pas lieu de prescrire une triple association lorsqu'une monothérapie est suffisante et pertinente d'une part, et d'autre part les recommandations préconisent l'association d'un LABA/LAMA ou une association CSI/LABA en fonction du profil dyspnéique ou exacerbateur des patients relevant d'une bithérapie.

La Commission souligne que la prescription de TRIKIO AEROSPHERE à ce stade de la maladie implique une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire permettant de cibler la population de patients recommandée (diagnostic certain) au regard de données des études disponibles. Cette prescription tiendra compte de plus du fait que ce médicament propose d'emblée une forte dose de CSI et ne permet pas d'ajustement de dose.

En conséquence, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIKIO AEROSPHERE soit réservée aux médecins pneumologues.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr