



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 DECEMBRE 2019

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

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

Extension d'indication

► 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 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 de la BPCO modérée.

► Quel progrès ?

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

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« 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. » ¹
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.
ASMR	ASMR V dans la prise en charge de la BPCO.
Recommandations	► Demandes de données La Commission maintient la demande d'étude formulée dans l'avis d'inscription de TRYDONIS (avis du 21 novembre 2018) : « La demande de données post-inscription pour TRIMBOW s'applique également à TRYDONIS en cas de commercialisation de ce nom de marque : « la Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW soient collectées compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. » ► Autres demandes Comme pour TRIMBOW, la Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association CSI/LAMA/LABA dans la population des patients atteints de BPCO. Il existe en effet un mésusage connu des associations fixes inhalées (à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie par bronchodilatateur de longue durée d'action) dans la BPCO. De plus, les recommandations préconisent l'association d'un LABA/LAMA plutôt qu'une association LABA/CSI chez une majorité de patients qui relève d'une bithérapie.

¹ La demande de prise en charge du laboratoire est plus restreinte que l'indication octroyée par l'AMM qui comprend le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action.

TRYDONIS est une AMM bis de la spécialité TRIMBOW.

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

- un SMR faible uniquement pour les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) et un SMR insuffisant pour les patients atteints de BPCO modérée ;
- une ASMR V dans le traitement des patients atteints de BPCO sévère.

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

- indiqué que la demande de données post-inscription pour TRIMBOW s'applique également à TRYDONIS en cas de commercialisation de ce nom de marque : « la Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW soient collectées compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. » ;
- recommandé que la prescription initiale de TRIMBOW soit réservée aux médecins pneumologues.

Le 9 avril 2019, TRYDONIS a obtenu une extension de son indication d'AMM dans le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA).

Comme pour TRIMBOW, le laboratoire sollicite l'inscription de TRYDONIS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/120 doses) et la liste des médicaments agréés aux collectivités (B/60 doses et B/120 doses) dans cette extension d'indication uniquement dans le traitement continu de la BPCO sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA.

Comme TRIMBOW, cette spécialité est déjà inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités dans le traitement continu de la 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. Cette inscription est également conditionnée à une prescription initiale par un médecin pneumologue.

02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

02.1 Service Médical Rendu

- ▶ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▶ TRYDONIS entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO.
- ▶ TRYDONIS associe deux bronchodilatateurs de longue durée d'action, formotérol (LABA) et glycopyrronium (LAMA) et un corticoïde inhalé, béclo méthasone. Cette triple association fixe a démontré sa supériorité par rapport à l'association d'un LAMA et d'un LABA sur la survenue d'exacerbations, la qualité de vie et le VEMS. Toutefois, les différences observées étaient modestes. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques représentées par les CSI, les LABA et les LAMA utilisés en triple association fixe ou libre sont nombreuses.
- ▶ TRYDONIS est une alternative thérapeutique chez les patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par l'association d'un LABA et d'un LAMA. L'escalade vers une trithérapie LABA/LAMA/CSI doit être réservée aux patients qui continuent à présenter des exacerbations sous un traitement par LABA/LAMA.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
Compte tenu :
 - de la gravité de la maladie,
 - de sa prévalence élevée,
 - du besoin médical partiellement couvert par les CSI et les bronchodilatateurs actuellement disponibles,
 - de l'absence de réponse supplémentaire de TRYDONIS au besoin médical en l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,TRYDONIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRYDONIS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/120 doses) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (B/60 doses et B/120 doses) dans l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action ».

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

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

02.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO.

03 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► **Demandes de données**

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

« La demande de données post-inscription pour TRIMBOW s'applique également à TRYDONIS en cas de commercialisation de ce nom de marque : « la Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIMBOW soient collectées compte-tenu des risques de mésusage associés à cette association fixe. L'objectif sera en particulier de décrire les caractéristiques des patients débutant un traitement par TRIMBOW (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. »

► **Autres demandes**

Comme pour TRIMBOW, la Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association CSI/LAMA/LABA dans la population des patients atteints de BPCO.

Il existe en effet un mésusage connu des associations fixes inhalées (à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie par bronchodilatateur de longue durée d'action) dans la BPCO^{2,3,4}.

De plus, les recommandations préconisent l'association d'un LABA/LAMA plutôt qu'une association LABA/CSI chez une majorité de patients qui relève d'une bithérapie.

² Direction générale de la santé. Etude épidémiologique sur la BPCO. Rapport final. Paris: DGS; 2007. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_2007-2.pdf.

³ Jébrak G, Burgel PR, Caillaud D, Deslée G, Brinchault G, Chanez P, et al. Évolution des traitements de fond entre 2001 et 2012 chez les patients atteints de BPCO en France. Impact de la mise à disposition des anticholinergiques de longue durée d'action. Revue des Maladies Respiratoires 2017;34(5):535-43.

⁴ Brusselle G et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Oct 15.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 20 novembre 2019 Date d'examen des observations du laboratoire : 11 décembre 2019	
Présentations concernées	TRYDONIS 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé B/60 doses (CIP : 34009 301 487 0 9) agréé aux collectivités B/120 doses (CIP : 34009 301 487 1 6) remboursable aux assurés sociaux et agréé aux collectivités	
Demandeur	Laboratoire CHIESI SA	
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24/04/2018 Extension d'indication (échec d'une bithérapie LAMA/LABA) : 09/04/2019	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	R R03 R03A R03AL R03A	Système respiratoire Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes Adrénergiques pour inhalation Adrénergiques en association avec anticholinergiques Formotérol, glycopyrronium bromide et béclométasone

04.1 Autres indication(s) de l'AMM

« Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante **par l'association d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action** (voir rubrique 5.1 pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations. » (La nouvelle indication figure en gras dans le texte ci-dessus).

TRYDONIS est inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités dans le traitement continu de la 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.