



## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 18 MARS 2020

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

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

**Réévaluation**

#### ► 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.

Service médical rendu désormais modéré (auparavant il était faible) dans cette indication.

#### ► Recommandations particulières

La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association corticostéroïde inhalé (CSI) / antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA)/ bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) dans la population des patients atteints de BPCO.

# 01 CONTEXTE

Le présent avis fait suite à la saisine en date du 30 octobre 2019, prise sur le fondement de l'article R.163-19 (6°) du code de la sécurité sociale par laquelle la ministre des solidarités et de la santé a demandé à la commission de la Transparence de rendre un avis sur le bien-fondé de l'encadrement de la prescription initiale de TRYDONIS par un médecin pneumologue tel que l'a recommandé la commission dans son avis initial du 21 novembre 2018. portant sur l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action »

Dans un avis du 11 décembre 2019 portant sur l'extension d'indication de TRYDONIS concernant la 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 (LABA) et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA), la Commission a précisé à propos de l'encadrement de la prescription que : « 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 ».

Au cours de l'instruction du présent avis, par lettre du 23 janvier 2020, le laboratoire CHIESI a sollicité auprès de la ministre la réévaluation du service médical rendu de TRYDONIS dans le traitement continu de la BPCO sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action de manière à ce que TRYDONIS, qui est l'AMM bis de TRIMBOW, dispose du même niveau de service médical rendu tel qu'apprécié par la commission par avis du 18 septembre 2019.

Les évaluations du service médical rendu de chacune de ces deux spécialités sont rappelées dans le tableau ci-dessous.

| Indications                                                                                                                                                                                                                                                | Trimbow                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Trydonis                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) | <p><u>Inscription</u> (21 novembre 2018) :<br/>SMR faible uniquement pour les patients atteints de BPCO sévère<br/>SMR insuffisant pour les patients atteints de BPCO modérée</p> <p><u>Réévaluation</u> (18 septembre 2019) :<br/>SMR modéré uniquement pour les patients atteints de BPCO sévère<br/>SMR insuffisant pour les patients atteints de BPCO modérée</p> | <p><u>Inscription</u> (21 novembre 2018) :<br/>SMR faible uniquement pour les patients atteints de BPCO sévère<br/>SMR insuffisant pour les patients atteints de BPCO modérée</p> |
| 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 (LABA)                                      | <p><u>Extension d'indication</u> (18 septembre 2019) :<br/>SMR modéré</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><u>Extension d'indication</u> (11 décembre 2019) :<br/>SMR modéré</p>                                                                                                          |

|                                                                               |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) <sup>1</sup> |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------|--|--|

Comme TRIMBOW, 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 CSI + LABA.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

TRYDONIS dispose d'une AMM 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 ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. »

Le périmètre de la saisine de la DSS ainsi que la réévaluation du SMR ne concerne que l'indication 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.

## 03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 03.1 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, béclométasone. Cette triple association fixe a démontré sa supériorité par rapport à l'association d'un LABA et d'un CSI et par rapport à l'association d'un LABA et d'un LAMA sur le VEMS, la survenue d'exacerbations, la qualité de vie et les symptômes de dyspnée. Toutefois, les différences observées étaient modestes. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Les alternatives thérapeutiques représentées par les CSI, les LABA et les LAMA utilisés en triple association fixe ou libre sont nombreuses.
- 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 CSI/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/CSI ou LABA/LAMA.

<sup>1</sup> La demande de prise en charge du laboratoire a été 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.

► 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.

Comme pour TRIMBOW, 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 corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Le service médical rendu par TRYDONIS reste insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé.

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

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

## 04 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► **Autre demande :**

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 mésusage d'un médicament peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.

En l'espèce, il existe 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<sup>2,3,4</sup>. Il n'y a pas lieu de prescrire une triple association lorsqu'une monothérapie est suffisante et pertinente.

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 alors que TRYDONIS contient un CSI.

En conséquence, comme pour TRIMBOW, la Commission recommande que la prescription initiale de TRYDONIS soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel du traitement par CSI/LAMA/LABA dans la population des patients atteints de BPCO sévère.

## 05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>                                          | Date d'examen et d'adoption : 18 mars 2020                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Présentations concernées</b>                                         | <u>TRYDONIS 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé</u><br>B/60 doses (CIP : 34009 301 487 0 9) agréé aux collectivités<br>B/120 doses (CIP : 34009 301 487 1 6) remboursable aux assurés sociaux et agréé aux collectivités |
| <b>Demandeur</b>                                                        | CHIESI SA                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Listes concernées</b>                                                | Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br>Collectivités (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                     |
| <b>AMM</b>                                                              | Date initiale (procédure centralisée) : 24/04/2018<br>Extension d'indication (échec d'une bithérapie LABA/LAMA) : 09/04/2019                                                                                                                        |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b> | Liste I                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Classification ATC</b>                                               | R03AL09                                                                                                                                                                                                                                             |

<sup>2</sup> 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](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_2007-2.pdf).

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.