

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

formotérol/glycopyrronium/budésonide

TRIXEO AEROSPHERE

5 µg/7,2 µg/160 µg,

suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023

→ Bronchopneumopathie chronique obstructive

→ Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) est une association fixe triple de LABA/LAMA/CSI, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie un LABA à un CSI ou un LABA à un LAMA.</p> <p>L'évolution vers une trithérapie LABA/LAMA/CSI doit être réservée aux patients qui continuent à avoir des exacerbations ou des symptômes sous un traitement par bithérapie associant un LABA à un CSI ou LABA à un LAMA.</p> <p>Une décroissance ou une permutation thérapeutique est réalisée en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles < 300/µl OU absence d'exacerbation dans l'année.</p> <p>TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.</p>
Recommandations particulières	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">- de la place des associations triples fixes réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie associant un CSI à un LABA ou un LABA à un LAMA;- de la possibilité de prescription des CSI, LABA et LAMA par tout médecin sous forme d'associations libres, et du risque de prescriptions dissociées non adaptées ;- de l'existence de multiples dispositifs d'inhalation, et du risque de mauvaise technique d'utilisation pour chaque dispositif ;


- de la mauvaise observance aux divers produits inhalés ;
- du mésusage élevé observé avec les associations triples dans le traitement de la BPCO ;
- du mésusage du même ordre lors de l'instauration de traitement par les médecins pneumologues et par celui des médecins généralistes ;

la Commission estime que :

- la prescription initiale de **TRIXEO AEROSPHERE** (formotérol/glycopyrronium/budésonide) peut être instaurée par tout médecin sous réserve de la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) confirmant l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif, dans l'année précédant l'instauration du traitement par cette spécialité ;
- un suivi par un pneumologue doit être réalisé dans l'année suivant la prescription initiale de **TRIXEO AEROSPHERE** (formotérol/glycopyrronium/budésonide) afin de s'assurer de la nécessité d'une corticothérapie inhalée.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Indications	4
3. Posologie	4
4. Comparateurs cliniquement pertinents	5
4.1 Médicaments	5
4.2 Comparateurs non médicamenteux	9
5. Rappel des précédentes évaluations	10
6. Analyse des données disponibles	12
6.1 Nouvelles données d'efficacité	12
6.2 Nouvelles données de tolérance	12
6.3 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT	12
6.4 Données d'utilisation	12
6.5 Résumé & discussion	18
7. Place dans la stratégie thérapeutique	20
8. Recommandations de la Commission	24
9. Informations administratives et réglementaires	25

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2023

1. Contexte

Le laboratoire sollicite une réévaluation de la spécialité TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide), indiqué en 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) ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA), en vue de faire évoluer la recommandation de primo-prescription de TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) par un pneumologue.

Dans son avis initial du 10 mars 2021, la Commission de la Transparence (CT) a recommandé que la prescription initiale de cette spécialité soit réservée aux médecins pneumologues compte tenu d'un risque de mésusage de cette association triple fixe.

Le laboratoire sollicite la levée de la restriction de la primo-prescription de TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) au pneumologue.

Le laboratoire n'a pas sollicité d'autre demande concernant cette spécialité.

Pour rappel, dans son avis du 10 mars 2021, la Commission avait octroyé un service médical rendu modéré dans le traitement continu de la BPCO sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI à un LABA ou l'association d'un LABA à un LAMA. Elle avait également formulé la demande de données complémentaires suivante : « La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIXEO AEROSPHERE 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 TRIXEO AEROSPHERE (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement). La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée. La Commission avait souhaité obtenir ces données dans un délai maximal de 3 ans. »

Enfin, la Commission de la Transparence a examiné une modification du code CIP de la spécialité (avis du 24 novembre 2021).

2. Indications

« TRIXEO AEROSPHERE est indiqué en 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 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 le contrôle des symptômes et la prévention des exacerbations). »

3. Posologie

Cf. RCP

4. Comparateurs cliniquement pertinents

4.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIEXO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) sont les spécialités utilisées pour 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.

Il s'agit des associations triples libres ou fixes de CSI, de LABA et de LAMA.

Les CSI n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la BPCO lorsqu'ils sont utilisés seuls ; ils n'ont une AMM dans le traitement de la BPCO qu'en association à un LABA.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
LAMA					
SEEBRI BREEZHALER 44 µg (glycopyrronium) Novartis Pharma	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes ayant une BPCO	24/07/2013 Inscription 20/03/2019 RI	Important	V	Oui
SPIRIVA HandiHaler (HH) 18 µg SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose (tiotropium) Boehringer Ingelheim		03/02/2016 RI	Important	NA	Oui
TIOTROPIUM BIOGARAN EOLIP 18 µg (tiotropium) Biogaran		16/02/2022 Inscription	Important	V	Non
TIOTROPIUM VIATRIS 18 µg (tiotropium)		09/03/2022 Inscription	Important	V	Non

Viartis Santé					
INCRUSE 55 µg (uméclidinium) GlaxoSmithKline		20/01/2016 Inscription	Important	V	Oui
EKLIRA GENUAIR 322 µg (bromure d'aclidinium) Covis Pharma Europe B.V.		16/06/2020 Réévaluation	Important	V	Non
BRETARIS GENUAIR 322 µg (bromure d'aclidinium) Menarini		17/04/2013 Inscription	Insuffisant	NA	Non

Associations fixes CSI/LABA

DUORESP SPIROMAX 160/4,5µg/dose et 320/9µg/dose (budésonide/ formotérol) Teva Santé	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	03/04/2015 Inscription	Modéré	V	Oui
INNOVAIR 100/6 µg/dose FORMODUAL 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée	17/12/2014 EI dans la BPCO	Modéré	V	Oui
INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose (béclométasone/ formotérol) Chiesi	BPCO sévère (VEMS < 50 %), antécédents d'exacerbations répétées et ayant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	17/02/2016 EI dans la BPCO	Modéré	V	Oui
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca	Traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	08/03/2017 RI et EI	Modéré	NA	Oui

GIBITER EASYHALER 160/4,5 µg/dose et 320/9 µg/dose (budésonide/ formotérol) Menarini	BPCO sévère (VEMS post-bronchodilatateur < 70 %) et antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement régulier par bronchodilatateur	22/11/2017 Inscription	Modéré	V	Oui
SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg/dose (budésonide/ formotérol) AstraZeneca	Traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	30/11/2016 Inscription	Modéré	V	Oui
AIRFLUSAL FORSPIRO 500 µg/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) Sandoz SAS	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 60 %, antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	16/12/2015 Inscription	Modéré	V	Non
SALMESON 500 µg/50 µg/dose (salméterol / fluticasone) Medipha Santé SAS		16/12/2015 Inscription	Modéré	V	Oui
SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose (salmétérol / fluticasone) GlaxoSmithKline		22/02/2017 RI	Modéré	NA	Oui
AERIVIO SPIROMAX 50 µg/500 µg (salmétérol / fluticasone) Teva Santé		03/05/2017 Inscription	Modéré	V	Oui
RELVAR ELLIPTA 92/22 µg REVINTY ELLIPTA 92/22 µg (vilanterol / fluticasone) GlaxoSmithKline	BPCO, VEMS post-bronchodilatateur < 70 %, antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	17/12/2014 08/03/2017 Inscription	Modéré	V	Oui
PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL ARROW AIRMASTER 500 µg/50 µg/dose	En traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des	05/01/2022 Inscription	Modéré	V	Non

(fluticasone/ salmétérol) Arrow	antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.				
PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BIOGARAN AIRMASTER 500µg/50 µg/dose (fluticasone/ salmétérol) Biogaran	En traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	27/10/2021 Inscription	Modéré	V	Oui

Associations fixes LABA/LAMA

ULTIBRO BREEZHALER 85/43 µg (indacatérol / glycopyrronium) Novartis Pharma	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO.	25/10/2017	Modéré	V	Oui
ANORO 55/22 µg (vilanterol / uméclidinium) GlaxoSmithKline		07/09/2016	Modéré	V	Oui
SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) Boehringer Ingelheim		07/09/2016	Modéré	V	Oui
BRIMICA GENUAIR DUAKLIR GENUAIR 340/12 µg (formotérol / aclidinium) Covis Pharma Europe B.V.		16/06/2020	Modéré	V	Non

Associations fixes CSI/LABA/LAMA

TRELEGY ELLIPTA/ELEBRATO ELLIPTA 92/55/22 µg (fluticasone / umeclidinium / vilanterol) GlaxoSmithKline	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou par l'association d'un LABA et d'un LAMA	21/03/2018 Inscription 10/04/2019 Réévaluation + EI	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui
---	--	--	----------------------------	---	-----

TRIMBOW 87/5/9 µg (béclométasone / formoterol / glycopyrronium) Chiesi	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes 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	21/03/2018 Inscription 18/09/2019 Réévaluation + EI 07/07/2021 Inscription nouvelle présentation	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui
TRIMBOW 88/5/9 µg (béclométasone / formoterol / glycopyrronium) Chiesi	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.	07/07/2021 Inscription complément de gamme	Modéré dans la BPCO sévère	V par rapport à TRIMBOW 87/5/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé	Oui
TRYDONIS 87/5/9 µg (béclométasone / formoterol / glycopyrronium) Chiesi	Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes 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	21/11/18 Inscription 11/12/19 Extension 18/03/20 Réévaluation	Modéré dans la BPCO sévère	V	Oui

4.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRIEXO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) sont les associations triples libres composées d'un CSI, d'un LABA et d'un LAMA, et les associations triples fixes de CSI/LABA/LAMA dans l'indication de l'AMM.

5. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	10 mars 2021 (inscription)
Indication	TRIXEO AEROSPHERE est indiqué en 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) ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA).
SMR (libellé)	<p>MODERE dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <u>sévère</u> chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action ou par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO <u>modérée</u>.</p>
ASMR (libellé)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">– de la démonstration de la supériorité de la triple association fixe formotérol/glycopyrronium/budésonide à forte dose comparativement à une bithérapie LAMA/LABA (formotérol/glycopyrronium) ou CSI/LABA (budésonide/glycopyrronium) à forte dose, sur le taux d'exacerbations modérées à sévères à 52 semaines (critère de jugement principal), et sur la qualité de vie et le VEMS à 24 semaines (critères de jugement secondaires hiérarchisés), avec cependant des différences modestes voire peu pertinentes cliniquement,– de l'absence de comparaison robuste à une triple association fixe ou libre,– du besoin médical partiellement couvert par les alternatives existantes, <p>la Commission considère que TRIXEO AEROSPHERE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ou l'association d'un LABA et LAMA.</p>
Études demandées	<p>La Commission souhaite que des données visant à décrire l'usage de TRIXEO AEROSPHERE 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 TRIXEO AEROSPHERE (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement).</p> <p>La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée.</p> <p>La Commission réévaluera TRIXEO AEROSPHERE sur la base notamment de ces données dans un délai maximal de 3 ans.</p>
Autres recommandations	<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 publique 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. S'agissant du stade avancé de la maladie, la Commission rappelle que les patients éligibles à TRIXEO AEROSPHERE ont :</p> <ul style="list-style-type: none">– 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 TRIXEO AEROSPHERE, chez les patients ayant un seuil d'éosinophiles ≥ 150 cellules/ μL .

À 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.

S'agissant du bon usage de ce médicament, la prescription de TRIXEO 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 TRIXEO AEROSPHERE soit réservée aux médecins pneumologues.

Date de l'avis (motif de la demande)	24 novembre 2021 (modification de code CIP)
Indication	TRIXEO AEROSPHERE est indiqué en 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) ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA).
SMR (libellé)	MODERE dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <u>sévère</u> chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action ou par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO <u>modérée</u> .
ASMR (libellé)	La modification de code CIP de la spécialité TRIXEO AEROSPHERE 5 μg /7,2 μg /160 μg , suspension pour inhalation en flacon pressurisé en boîte de 3 inhalateurs de 120 doses n'est pas de nature à modifier l'ASMR déjà attribuée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 10 mars 2021).
Études demandées	La modification du code CIP de la spécialité TRIXEO AEROSPHERE 5 μg /7,2 μg /160 μg , suspension pour inhalation en flacon pressurisé en boîte de 3 inhalateurs de 120 doses n'est pas de nature à modifier le souhait de la Commission que des données visant à décrire l'usage de TRIXEO AEROSPHERE (toutes les présentations) 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

	<p>traitement par TRIEXO AEROSPHERE (histoire de la maladie, caractéristiques de la BPCO et antécédents de traitement).</p> <p>La réalisation d'une étude sur base de données peut être considérée.</p> <p>La Commission réévaluera TRIEXO AEROSPHERE sur la base notamment de ces données dans un délai maximal de 3 ans.</p>
Autres recommandations	<p>La modification du code CIP de la spécialité TRIEXO AEROSPHERE 5 µg/7,2 µg/160 µg, suspension pour inhalation en flacon pressurisé en boîte de 3 inhalateurs de 120 doses n'est pas de nature à modifier la recommandation de la Commission (cf. avis de la Commission du 10 mars 2021) pour que la prescription initiale de TRIEXO AEROSPHERE 5 µg/7,2 µg/160 µg, suspension pour inhalation en flacon pressurisé en boîte de 3 inhalateurs de 120 doses soit réservée aux médecins pneumologues.</p>

6. Analyse des données disponibles

6.1 Nouvelles données d'efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique évaluant l'efficacité n'a été fournie.

6.2 Nouvelles données de tolérance

Les résultats des données internationales de pharmacovigilance fournies sont issus du dernier rapport périodique (PSUR) relatif à TRIEXO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) couvrant la période du 18 juin 2021 au 17 juin 2022.

Il n'y a pas de variation en cours concernant la tolérance de cette spécialité.

Les données fournies ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance de TRIEXO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide).

6.3 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT

Une étude post-inscription (étude ENARXI) a été demandée par la Commission de la Transparence lors de l'évaluation initiale de TRIEXO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide). Cette étude post-inscription (étude ENARXI) est en cours de réalisation.

6.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude **OPTI** dont l'objectif est de décrire les caractéristiques des patients atteints d'une BPCO débutant un traitement par une association fixe ou libre de CSI, LABA, LAMA et de comparer le maintien de ces deux modalités de traitement.

Les résultats de cette étude concernent les patients disposant d'une première délivrance du traitement par CSI, LABA, et LAMA entre le 1^{er} juillet 2017 et le 31 décembre 2019. TRIEXO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) ayant été inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux le 6 août 2021, les données décrites ci-après concernent les autres associations fixes disponibles sur le marché : TRELEGY ELLIPTA/ELEBRATO ELLIPTA 92/55/22 µg (fluticasone/umécliclidinium/vilanterol) et TRIMBOW 87/5/9 µg (béclométasone/formotérol/glycopyrronium).

6.4.1 Méthodologie

Cette étude de cohorte longitudinale a été réalisée avec l'appui de la base THIN qui réunit les dossiers informatisés des patients de 2 000 médecins généralistes et de 65 pneumologues libéraux en France. Chaque prescription issue de cette base est associée à un diagnostic.

Sélection des patients

Ont été inclus les patients atteints de BPCO, âgés de 40 ans ou plus, débutant un traitement par CSI, LABA et LAMA sous forme d'association libre ou fixe. Les patients précédemment traités par une association triple fixe ou libre n'ont pas été inclus dans l'analyse. La date de début de traitement (date index) était définie par la première date à laquelle une délivrance des trois principes actifs était enregistrée le même jour entre le 1^{er} juillet 2017 et le 31 décembre 2019.

Les données ont été extraites le 16 octobre 2021. Les données extraites couvraient la période jusqu'au 30 septembre 2021 afin de fournir un suivi d'au moins 1 an après la première délivrance.

Par convention les associations fixes sont signalées par le signe / (par exemple CSI/LABA) et les associations libres par le signe + (par exemple CSI + LABA).

Variables étudiées

- Caractéristiques des patients (âge, sexe, IMC) ;
- Traitements antérieurs ;
- Comorbidités ;
- Antécédents d'exacerbations pendant les 12 mois précédant l'instauration de l'association triple ;
 - Les exacerbations ont été définies par :
 - Un diagnostic de « bronchite aiguë », « exacerbation aiguë de bronchite chronique », « exacerbation aiguë de BPCO » et « infection basse de l'appareil respiratoire » ;
 - Et/ou délivrance d'une cure de corticostéroïdes ou d'un antibiotique spécifique d'une exacerbation de la BPCO tel que recommandé par la Société de Pneumologie de Langue Française ;
 - Et/ou hospitalisation d'au moins une journée dans un service de médecine interne, ou d'infectiologie, ou de pneumologie ou en service de soins intensifs ;
 - En cas d'hospitalisation, l'exacerbation sera qualifiée de sévère ; si un traitement de corticostéroïdes par voie systémique et/ou antibiotiques est prescrit, l'exacerbation est qualifiée de modérée.
- Spécialité du médecin ayant instauré l'association triple ;
- Numération des éosinophiles l'année précédant l'instauration du traitement ;
- Examens réalisés l'année précédant l'instauration du traitement : spirométrie et numération formule sanguine ;
- Maintien du traitement, défini par le délai entre la date index et la date de dernière délivrance du traitement ;
- Arrêts du traitement, définis par un délai de plus de 60 jours entre deux délivrances (30 jours théoriques de traitement + 30 jours de sevrage).

6.4.2 Résultats

6.4.2.1 Effectifs des patients

Un total de 3 134 patients ayant instauré une association triple pour le traitement de la BPCO a été identifié entre le 1^{er} juillet 2017 et le 31 décembre 2019 dans la base de données, parmi lesquels 2 979

disposaient d'un suivi de plus de 60 jours. Parmi ces patients, 1 305 patients n'ont bénéficié que d'une seule délivrance des médicaments de l'étude et 1 674 d'au moins deux délivrances.

Le maintien global du traitement a été étudié chez 2 152 patients disposant d'un suivi d'au moins 425 jours (60 jours du suivi initial + 365 jours) et le maintien à long terme a été étudié chez 1 674 patients ayant bénéficié d'au moins deux dispensations du traitement de l'étude.

6.4.2.2 Caractéristiques des patients

Parmi les 3 134 patients, 2 649 patients ont instauré un traitement par une triple thérapie en association libre et 485 par une association fixe. Les principales caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux groupes étudiés (association libre versus fixe) et sont décrites dans le Tableau 1. **Les associations fixes étaient instaurées par un pneumologue dans 59,8% des cas, et dans 29,5% des cas par un médecin généraliste. Les associations libres étaient instaurées par un médecin généraliste dans 55,1% des cas et dans 32,1% par un pneumologue.**

Avant l'instauration d'une association triple, la majorité des patients étaient traités par une association double (84,1%), pourcentage comparable dans les deux groupes (associations libres : 83,5%, associations fixes : 87,6%). Il s'agissait le plus souvent d'une association LABA/CSI (55,6%).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients débutant une association triple (population des patients sélectionnés)

	Associations libres (N = 2649)	Associations fixes (N = 485)	Total (N = 3134)
Age, ans, moyenne (ET)	67,1 (11,7)	68,2 (11,1)	67,3 (11,7)
Sexe, hommes, n (%)	1478 (55,8%)	271 (55,9%)	1749 (55,8%)
Ancienneté du diagnostic de BPCO, ans, moyenne (ET)	4,4 (3,7)	4,6 (3,6)	4,5 (3,7)
Médecin prescripteur, n (%)			
Médecin généraliste	1460 (55,1%)	143 (29,5%)	1603 (51,1%)
Pneumologue	851 (32,1%)	290 (59,8%)	1141 (36,4%)
Autre praticien (hospitalier inclus)	338 (12,8%)	52 (10,7%)	390 (12,4%)
Consultation chez un pneumologue pendant les 90 jours précédant la date index, n (%)	1224 (46,2%)	328 (67,6%)	1552 (49,5%)
Traitement antérieur, n (%)			
Pas de traitement	224 (8,5%)	30 (6,2%)	254 (8,1%)
Monothérapie	213 (8,0%)	30 (6,2%)	243 (7,8%)
Association double	2212 (83,5%)	425 (87,6%)	2637 (84,1%)
LABA/CSI	1271 (57,5%)	196 (46,1%)	1467 (55,6%)
LABA/LAMA	536 (24,2%)	135 (31,8%)	671 (25,4%)
Autre association double	405 (18,3%)	94 (22,1%)	499 (18,9%)
Numération des éosinophiles*			
Non documentée (n, %)	2050 (77,4%)	406 (83,7%)	2456 (78,4%)
Moyenne /mm ³ (ET)	178,6 (215,3)	155,2 (174,8)	175,9 (211,0)

Réalisation d'une NFS* (n,%)	1647 (62,2%)	328 (67,6%)	1975 (63,0%)
Réalisation d'une spirométrie (n,%)	1341 (50,6%)	343 (70,7%)	1684 (53,7%)

* : pendant l'année précédant le début du traitement.

La fréquence des différentes comorbidités associées à la BPCO était comparable dans les deux groupes à l'exception de l'asthme plus fréquent chez les patients débutant une association libre (47,0%) que chez ceux débutant une association fixe (37,9%).

Les antécédents d'exacerbations pendant l'année précédant la date index étaient comparables dans les deux groupes : 74,9% des patients avaient présenté au moins 1 exacerbation modérée ou sévère et plus de la moitié des patients (55,2%) avaient présenté au moins 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère.

On note également que dans environ 77% à 84% la mesure de l'éosinophilie n'est pas documentée.

6.4.2.3 Types d'associations libres et fixes

Chez les **patients débutant une association triple libre**, il s'agissait le plus souvent d'une association fixe **LABA/CSI associée à un LAMA (59,8%)**, de deux association fixes LABA/CSI et LABA/LAMA chez 17,2% des patients et d'une association fixe LABA/LAMA associée à un CSI chez 16,3% des patients.

Chez les **patients débutant une association triple fixe**, il s'agissait le plus souvent d'une association fixe **LABA/LAMA/CSI** chez **89,3%** des patients (sans autre spécialités associées).

6.4.2.4 Caractéristiques des patients selon les prescripteurs

Les caractéristiques des patients suivis par les médecins généralistes étaient comparables à celles des patients suivis par les pneumologues, à l'exception de l'ancienneté du diagnostic de BPCO (respectivement 4,8 ans et 4,1 ans) et du pourcentage de patients ayant bénéficié d'une spirométrie pendant l'année précédant le début du traitement (respectivement 33,4% et 92,2%). Sur l'ensemble des patients, une numération des éosinophiles a été réalisée chez 24,1% des patients suivis par les médecins généralistes et 20,2% des patients suivis par les pneumologues.

Les traitements étaient débutés par une association fixe chez 8,9% des patients dont le traitement était instauré par les médecins généralistes et chez 25,4% des patients dont le traitement était instauré par les pneumologues (Tableau 2).

– Traitements antérieurs

Le type de traitement antérieur (pas de traitement, monothérapie ou bithérapie) était comparable selon que le prescripteur était un médecin généraliste ou un pneumologue avant de débuter une association triple : 84,2% des patients des médecins généralistes et 85,6% de ceux des pneumologues étaient traités par une association double. Cette association double était principalement une association LABA/CSI avec un pourcentage comparable de patients pour les deux types de prescripteur (LABA/CSI : 59,6% chez le médecin généraliste et 60,5% chez le pneumologue ; LABA/LAMA : 34,0% chez le médecin généraliste et 32,3% chez le pneumologue).

Environ 13 à 15% des patients (en bleu dans le tableau ci-dessous) n'avaient pas reçu une bithérapie avant l'instauration d'une association triple fixe, que le traitement soit prescrit par les généralistes ou par les pneumologues.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients selon le prescripteur (population des patients sélectionnés dont le traitement est instauré par un médecin généraliste ou un pneumologue, n=2 744)

n (%)	Médecins généralistes (N = 1603)	Pneumologues (N = 1141)
Age, ans, moyenne (ET)	67,246 (12,006)	67,408 (11,213)
Sexe, hommes, n (%)	866 (54,0%)	652 (57,1%)
Historique documenté dans la base avant la date index, ans, moyenne (ET)	9,9 (6,0)	9,2 (6,1)
Ancienneté du diagnostic de BPCO, ans, moyenne (ET)	4, 8 (5,4)	4, 1 (5,8)
Traitement prescrit, n (%)		
Association fixe	143 (8,9%)	290 (25,4%)
Association libre	1460 (91,1%)	851 (74,6%)
Traitement antérieur, n (%)		
Pas de traitement	121 (7,5%)	92 (8,1%)
Monothérapie	132 (8,2%)	72 (6,3%)
Association double	1350 (84,2%)	977 (85,6%)
LABA/CSI	805 (59,6%)	591 (60,5%)
LABA/LAMA	459 (34,0%)	316 (32,3%)
Autre	86 (6,4%)	70 (7,2%)
Numération des éosinophiles*		
Non documentée (n, %)	1216 (75,9%)	911 (79,8%)
Moyenne /mm ³ (ET)	174,195 (203,956)	166,730 (166,835)
Réalisation d'une spirométrie*, n (%)	536 (33,4%)	1052 (92,2%)
Réalisation d'une NFS* (n,%)	986 (61,5%)	820 (71,9%)

* : pendant l'année précédant le début du traitement.

L'incidence des comorbidités était globalement comparable selon les deux types de prescripteurs, toutefois certaines comorbidités étaient plus fréquentes chez les patients suivis par les médecins généralistes, notamment, hypertension, trouble de l'humeur, anxiété, trouble dépressif, dermatite atopique et diabète.

– Antécédents d'exacerbations

Les antécédents d'exacerbations étaient comparables selon les deux types de prescripteurs (Tableau 3). On note que la majorité des patients avait eu une ou plusieurs exacerbations modérées et non sévères pendant l'année précédant l'instauration du traitement. **Moins de 5% des patients avaient eu au moins une exacerbation sévère et 58% des patients avaient présenté au moins 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère, que ce soit des patients pris en charge par chez les médecins généralistes ou par les pneumologues.**

Tableau 3 : Antécédents d'exacerbations de la BPCO pendant les 12 mois précédant la date index (population des patients sélectionnés dont le traitement est initié par un médecin généraliste ou un pneumologue, n=2 744)

n (%)	Médecins généralistes (N = 1603)	Pneumologues (N = 1141)
Nombre d'exacerbations modérées		
0	355 (22,1%)	253 (22,2%)
1	349 (21,8%)	229 (20,1%)
2	258 (16,1%)	174 (15,2%)
> 2	641 (40,0%)	485 (42,5%)
Nombre d'exacerbations sévères*		
0	1538 (95,9%)	1085 (95,1%)
1	43 (2,7%)	41 (3,6%)
2	15 (0,9%)	11 (1,0%)
> 2	7 (0,4%)	4 (0,4%)
Patients ayant présenté au moins 1 exacerbation modérée ou sévère*		
Non	346 (21,6%)	247 (21,6%)
Oui	1257 (78,4%)	894 (78,4%)
Patients ayant présenté au moins 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère*		
Non	683 (42,6%)	470 (41,2%)
Oui	920 (57,4%)	671 (58,8%)

*les exacerbations sévères peuvent être sous-estimées dans la mesure où les hospitalisations en secteur public ne sont pas répertoriées dans l'historique des remboursements de la CNAM.

6.4.2.5 Maintien du traitement de la BPCO

– Arrêts immédiats du traitement

L'arrêt immédiat du traitement a été défini par l'arrêt après la 1^{ère} dispensation selon la définition d'un délai de 60 jours sans nouvelle délivrance.

Parmi les 2 979 disposant d'un suivi de plus de 60 jours, 1 305 patients n'ont reçu qu'une seule délivrance, soit 43,8% des patients. Le pourcentage de patients ayant arrêté immédiatement le traitement a été plus important chez les patients du groupe associations libres (45,7%) que chez les patients du groupe associations fixes (33,1%).

En adoptant un délai de 90 jours sans nouvelle délivrance, ces pourcentages étaient respectivement de 38,2% et 29,5%.

– Maintien global du traitement

Chez les 2 152 patients disposant d'un suivi d'au moins 425 jours, incluant les patients ayant arrêté immédiatement le traitement, le traitement était maintenu à 12 mois chez 24,0% des patients du groupe associations fixes et 9,2% des patients du groupe associations libres (Tableau 4).

Tableau 4 : Maintien global du traitement à 1, 3, 6, 9 et 12 mois (population des patients disposant d'un suivi d'au moins 425 jours dans la base de données, n=2 152)

n (%)	1 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Associations fixes (n=308)	68,5%	54,9%	37,7%	30,2%	24,0%
Associations libres (n=1 844)	53,0%	34,1%	19,9%	12,9%	9,2%
Ensemble des patients (n=2 152)	55,3%	37,1%	22,4%	15,4%	11,3%

En ne retenant que les patients ayant eu au moins 2 dispensations (n=1 189), **le traitement était maintenu à 12 mois chez 35,1% des patients du groupe associations fixes et 17,3% des patients du groupe associations libres** (Tableau 5).

Tableau 5 : Maintien global du traitement à 1, 3, 6, 9 et 12 mois (population des patients disposant d'un suivi d'au moins 425 jours dans la base de données et ayant eu au moins 2 dispensations, n=1 189)

n (%)	1 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Associations fixes (n=211)	100,0%	80,1%	55,0%	44,1%	35,1%
Associations libres (n=978)	100,0%	64,3%	37,4%	24,3%	17,3%
Ensemble des patients (n=1189)	100,0%	67,1%	40,5%	27,8%	20,4%

– Maintien du traitement à moyen terme

Chez les 1 674 patients ayant un suivi d'au moins 60 jours et ayant eu au moins 2 dispensations, la durée médiane du traitement a été plus longue dans le groupe associations fixes (181 jours) que dans le groupe associations libres (135 jours), et ce, quelle que soit la spécialité du prescripteur. En adoptant la définition d'un arrêt par un délai de 90 jours sans nouvelle délivrance, la durée médiane du traitement était respectivement de 294 jours et 186 jours.

La durée médiane du traitement était plus longue chez les patients dont le traitement avait été débuté par un pneumologue (40 jours de plus par rapport au médecin généraliste).

6.5 Résumé & discussion

Dans son avis relatif à la demande d'inscription de TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) du 10 mars 2021, la Commission avait recommandé, comme pour les autres associations triples fixes indiquées pour le traitement continu de la BPCO sévère, que la prescription initiale de TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) soit réservée aux médecins pneumologues compte tenu du risque de mésusage.

En réponse au risque de mésusage identifié par la Commission de la Transparence et en complément de la réalisation d'une étude post-inscription en cours de réalisation, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude OPTI, étude de cohorte longitudinale s'appuyant sur les dossiers des patients de 2 000 médecins généralistes et de 65 pneumologues libéraux en France. Cette étude a permis de documenter les conditions d'instauration d'un traitement par association triple inhalée fixe ou libre composé d'un CSI, d'un LABA et d'un LAMA chez des patients atteints de BPCO débutant ce traitement entre le 1^{er} juillet 2017 et le 31 décembre 2019.

Un total de 3 134 patients a été identifié dans la base de données, parmi lesquels 2 979 disposaient d'un suivi de plus de 60 jours. Parmi ces patients, **1 305 patients (43,8%) n'ont eu qu'une seule délivrance des médicaments étudiés et 1 674 (56,2%) en ont eu au moins 2.**

Les associations fixes étaient instaurées par un pneumologue dans 59,8% des cas.

Avant l'instauration d'une association triple, la majorité des patients étaient traités par une association double (84,1%), pourcentage comparable dans les deux groupes (associations libres : 83,5%, associations fixes : 87,6%). La bithérapie était le plus souvent une association LABA/CSI (respectivement 57,5% et 46,1%) ou une association LABA/LAMA (respectivement 24,2% et 31,8%).

Selon le type de prescripteurs et indépendamment du caractère fixe ou libre de l'association, **les caractéristiques des patients dont le traitement était instauré par les médecins généralistes étaient comparables à celles des patients dont le traitement était instauré par les pneumologues**, à l'exception de l'ancienneté du diagnostic de BPCO (respectivement 4,8 ans et 4,1 ans) et du pourcentage de patients ayant bénéficié d'une spirométrie (respectivement 33,4% et 92,2%).

Le type de traitement antérieur (pas de traitement, monothérapie ou association double) était comparable selon que le prescripteur était un médecin généraliste ou un pneumologue : **la majorité des patients était antérieurement traitée par une association double (respectivement 84,2% et 85,6%).**

Environ 22% des patients n'avait pas d'antécédents d'exacerbations pendant l'année précédant l'instauration du traitement (par le généraliste ou le spécialiste).

Les antécédents d'exacerbations étaient comparables selon les deux types de prescripteurs : la majorité des patients (78,4% dans les deux cas) avaient présenté au moins 1 exacerbation modérée ou sévère pendant l'année précédant l'instauration du traitement et plus de la moitié au moins 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère (médecins généralistes : 57,4%, pneumologues : 58,8%).

Chez les 2 152 patients disposant d'un suivi d'au moins 425 jours, incluant les patients ayant arrêté immédiatement le traitement, **le traitement était maintenu à 12 mois chez 24,0% des patients débutant le traitement par une association fixe** et 9,2% des patients débutant le traitement par une association libre.

→ Discussion

TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) ayant été inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux le 6 août 2021, les données décrites ci-après concernent les autres associations fixes disponibles sur le marché : TRELEGY ELLIPTA/ELEBRATO ELLIPTA 92/55/22 µg (fluticasone/ uméclidinium/vilanterol) et TRIMBOW 87/5/9 µg (béclométasone/ formotérol /glycopyrronium).

Il est rappelé que la Commission a estimé que le SMR est modéré uniquement dans le traitement continu de la BPCO sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI à un LABA ou par l'association d'un LABA à un LAMA.

Et le SMR est insuffisant dans le traitement continu de la BPCO modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par ces deux types d'association.

Concernant la sévérité de la BPCO, avant la date index, environ $\frac{3}{4}$ des patients avaient présenté au moins 1 exacerbation modérée ou sévère et plus de la moitié des patients (55,2%) avaient présenté au moins 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère. **Le mésusage pour les associations fixes sur ce seul critère concernerait donc environ un quart des patients.**

Quel que soit le type de prescripteur, environ 85% des patients était traité par une association double avant la trithérapie, fixe ou libre.

Alors que la prise en charge de TRIEXO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) est subordonnée à une prescription initiale par un médecin pneumologue, on note que **seulement un peu plus d'un patient sur 2 (59,8%) des patients a eu une instauration de traitement par un pneumologue, contrairement à la recommandation de la Commission.**

Enfin, **la numération des éosinophiles n'est pas documentée chez 83,7% des patients dans l'année précédant la mise sous traitement d'une association fixe triple.**

Globalement, on ne dispose pas de donnée pour connaître précisément les conditions de bon usage des associations fixes à la fois sur les critères de la maladie (sévérité, contrôle, traitement antérieur) et sur la qualité du prescripteur.

Le mésusage semble concerner dans des proportions similaires autant les médecins généralistes que les spécialistes au regard des types d'exacerbations des patients et de leur traitement par corticothérapie inhalée.

Par ailleurs on note que seulement environ ¼ des patients maintiennent leur traitement avec une association fixe à un an.

Les données observées doivent être interprétées en tenant compte de plusieurs limites :

- Cette base de données concerne principalement des médecins généralistes (n=2000) et peu de pneumologues (n=65) ;
- L'ensemble des prescripteurs exercent uniquement en secteur libéral, or les patients ayant une BPCO sévère sont principalement pris en charge en secteur hospitalier ;
- Le manque de précision sur les symptômes ayant conduit à la prescription ;
- Les données sur la sévérité de la BPCO ne concernant que les exacerbations antérieures ;
- Il n'y a pas de donnée sur le contrôle de la maladie si ce n'est par une approche des patients traités préalablement par bithérapie.

7. 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 s'appuie sur les recommandations établies dans le parcours de soins actualisé par la HAS¹, de la SPLF² et GOLD³.

¹ Guide du parcours de soins - Bronchopneumopathie chronique obstructive[en ligne]. Saint-Denis la Plaine: Haute autorité de santé (HAS); Juin 2014 Actualisation Novembre 2019 [consulté le 02/02/2023]. Disponible sur: [app_323_guide_bpcu_actu_2019_vf.pdf \(has-sante.fr\)](#)

² Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable . Position de la SPLF Actualisation 2021 [consulté le 2/02/2023]. Disponible sur: <http://splf.fr/optimisation-du-traitement-medicamenteux-des-patients-atteints-de-bpcu-en-etat-stable-position-de-la-splf-actualisation-2021/>

³ GOLD report. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. Actualisation 2023. [consulté le 2/02/2023]. Disponible sur : [2023 GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD \(goldcopd.org\)](https://goldcopd.org/)

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.

En 1^{ère} intention, les bronchodilatateurs de courte durée d'action, β -2-agonistes et anticholinergiques sont pris à la demande en cas de dyspnée, de limitation d'exercice. En cas de dyspnée quotidienne et/ou d'exacerbations, malgré leur utilisation pluriquotidienne :

- un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action (BDLA) est nécessaire ;
- un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) sera privilégié en cas d'antécédent d'exacerbation.

Si une réponse symptomatique satisfaisante n'est pas obtenue, il convient de :

- vérifier la technique d'inhalation et les conditions d'utilisation du bronchodilatateur : changer de dispositif d'inhalation le cas échéant, puis proposer l'utilisation d'une chambre d'inhalation ;
- vérifier la prise en charge du tabagisme ;
- éliminer un diagnostic différentiel ou associé : asthme, insuffisance cardiaque, hypertension pulmonaire ;
- changer de classe de bronchodilatateur.

En 2^e intention, en cas de persistance des symptômes, une association thérapeutique peut être envisagée :

- deux BDLA : un LAMA et un LABA si le symptôme principal est la dyspnée, seule ou associée à des exacerbations (mMRC \geq 2) :
 - cette association sera privilégiée compte tenu du risque de pneumonie des corticoïdes inhalés ;
 - en cas de persistance d'exacerbations fréquentes, cette bithérapie sera changée pour l'association d'un LABA et d'un CSI ;
 - un LABA et un CSI en cas d'exacerbations récurrentes sans dyspnée significative et de composante asthmatique (antécédent d'atopie, forte réversibilité du VEMS, variabilité des symptômes), cette association sera arrêtée en cas de pneumonie ou d'autre effet indésirable, et remplacée par l'association de deux BDLA.

En 3^e intention, en cas de persistance des symptômes altérant la qualité de vie, en cas de persistance des exacerbations, une triple association fixe LAMA / LABA / CSI peut être proposée :

- les associations triples ne sont prises en charge par l'assurance maladie que dans les BPCO sévères, leur service médical rendu étant insuffisant dans les BPCO modérées ;
- cette association sera arrêtée en cas de pneumonie ou d'autre effet indésirable, et remplacée par l'association de deux BDLA.

Il est à noter que les recommandations de la SPLF 2021 (cf. annexe) incluent le taux d'éosinophiles sanguins dans la prise de décision du traitement pharmacologique pour les patients :

- « La mesure de l'éosinophilie n'a un intérêt que pour les patients exacerbateurs.
- L'utilisation de l'«éosinophilie comme biomarqueur doit être prudente compte tenu de variabilité au cours du temps. Son dosage doit être réalisé à l'état stable.
- Il est probablement préférable d'utiliser un seuil en valeur absolue plutôt qu'un pourcentage du taux de leucocytes.
- L'éosinophilie reste un critère secondaire dans la prise en charge des patients BPCO. Le rapport bénéfice/risque de la corticothérapie inhalée doit être évaluée essentiellement en fonction du profil clinique de chaque patient (exacerbation, antécédent de pneumonie) et de la présence de comorbidités (diabète, ostéoporose...).

- Le seuil de 300 éosinophiles/ μ L semble le plus pertinent pour identifier les patients ayant le plus de chances de bénéficier de ce traitement, entre 100 et 300, la décision dépend du nombre d'exacerbations et du traitement déjà institué ; en dessous de 100, il n'y a pas d'argument pour les utiliser.
- Les CSI ont probablement un intérêt particulier chez les patients présentant une BPCO avec obstruction bronchique modérée à très sévère, ayant au moins une exacerbation par an et un taux d'éosinophiles $\geq 300/\mu$ L, et ce en association à un LABA, un LAMA ou les deux.
- Les CSI doivent être maintenus chez les patients présentant une éosinophilie sanguine $\geq 300/\mu$ L et des antécédents d'exacerbations fréquentes, en l'absence de pneumonie. »

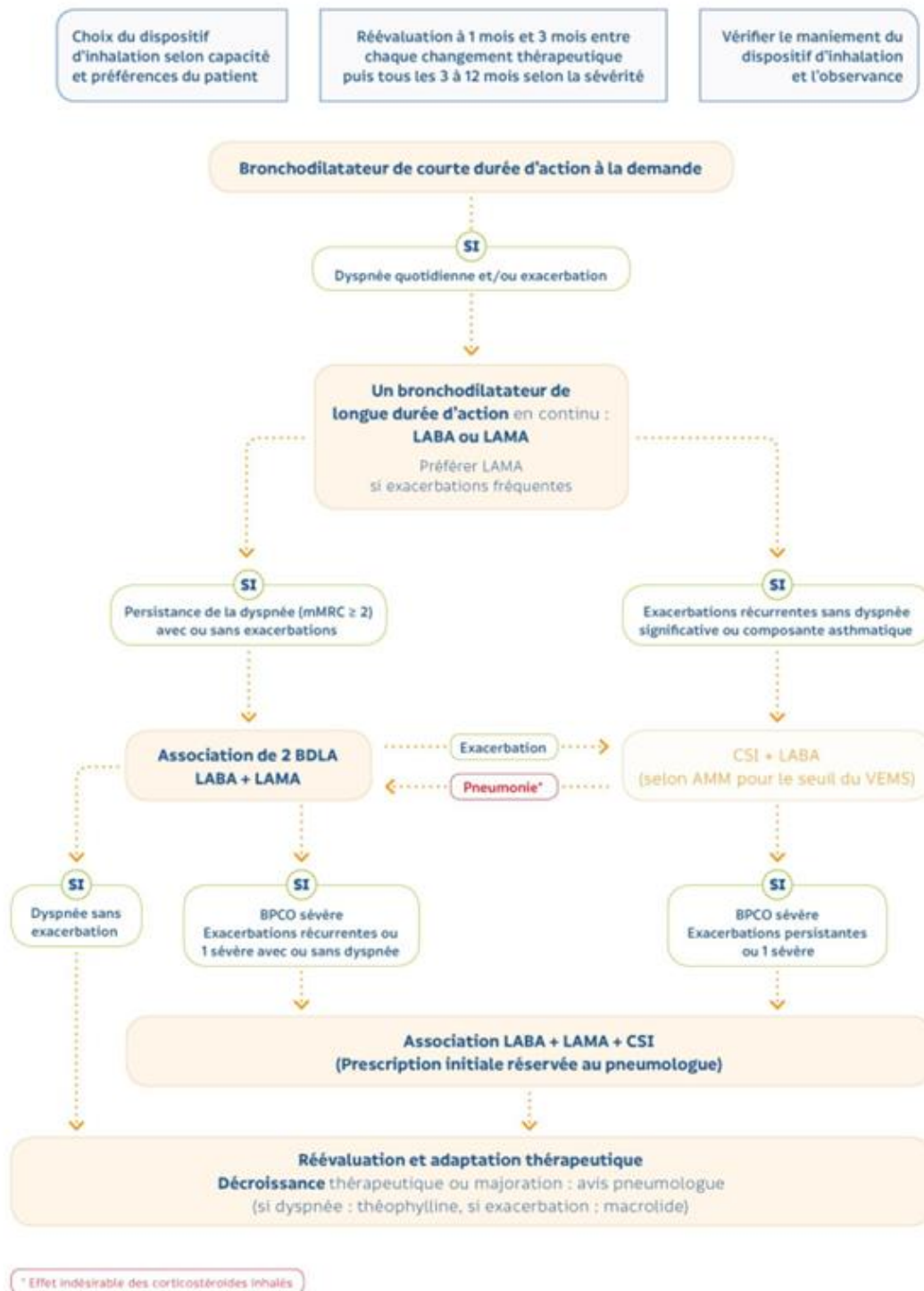


Figure 1 : Traitement médicamenteux de la BPCO à l'état stable (D'après « Guide du parcours de soins », HAS. Cet algorithme ne prend pas en compte la suppression de la restriction de la prescription initiale réservée au pneumologue)

→ Place de TRIEXO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) dans la stratégie thérapeutique

TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) est une association fixe triple de LABA/LAMA/CSI, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO **sévère** traités de façon non satisfaisante par une bithérapie associant un LABA à un CSI ou un LABA à un LAMA.

L'évolution vers une trithérapie LABA/LAMA/CSI doit être réservée aux patients qui continuent à avoir des exacerbations ou des symptômes sous un traitement par bithérapie associant un LABA/ à un CSI ou LABA à un /LAMA.

Une décroissance ou une permutation thérapeutique est réalisée en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles < 300/µl OU absence d'exacerbation dans l'année

TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.

8. Recommandations de la Commission

Demands 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.

S'agissant du stade avancé de la maladie, la Commission indique que les patients éligibles à TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) 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 recommandations privilégient de plus l'ajout d'un CSI dans le cadre d'une triple association, telle que TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide).

À 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.

S'agissant du bon usage de ce médicament, la prescription de TRIXEO AEROSPHERE (formotérol/glycopyrronium/budésonide) 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 ne permet pas d'ajustement de dose.

Compte tenu :

- de la place des associations triples fixes réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie associant un CSI à un LABA ou un LABA à un LAMA ;
- de la possibilité de prescription des CSI, LABA et LAMA par tout médecin sous forme d'associations libres, et du risque de prescriptions dissociées non adaptées ;
- de l'existence de multiples dispositifs d'inhalation, et du risque de mauvaise technique d'utilisation pour chaque dispositif ;

- de la mauvaise observance aux divers produits inhalés ;
- du mésusage élevé observé avec les associations triples dans le traitement de la BPCO ;
- du mésusage du même ordre lors de l'instauration de traitement par les médecins pneumologues et par celui des médecins généralistes ;

la Commission estime que :

- la prescription initiale de **TRIXEO AEROSPHERE** (formotérol/glycopyrronium/budésonide) peut être instaurée par tout médecin sous réserve de la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) confirmant l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif, dans l'année précédant l'instauration du traitement par cette spécialité ;
- un suivi par un pneumologue doit être réalisé dans l'année suivant la prescription initiale de **TRIXEO AEROSPHERE** (formotérol/glycopyrronium/budésonide) afin de s'assurer de la nécessité d'une corticothérapie inhalée.

9. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13 février 2023. Date d'examen : 7 juin 2023. Date d'adoption : 21 juin 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	TRIXEO AEROSPHERE 5 µg/7,2 µg/160 µg, suspension pour inhalation en flacon pressurisé – Boîte de 1 inhalateur (120 doses) (CIP : 34009 302 193 0 0) – Boîte de 3 inhalateurs (3 x 120 doses) (CIP : 34009 302 306 8 8)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) et Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 9 décembre 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	R03AL11

Annexe

