

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****béclométasone/formotérol/glycopyrronium
TRYDONIS 87 µg/5 µg/9 µg,
solution pour inhalation en flacon pressurisé
Réévaluation**

Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023

- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Place dans la stratégie thérapeutique	TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) est une association fixe triple de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + CSI ou LABA + LAMA. L'évolution vers une trithérapie CSI/LAMA/LABA doit être réservée aux patients qui continuent à avoir des exacerbations ou des symptômes sous un traitement par LABA/CSI ou LABA/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. TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.
Recommandations particulières	Compte tenu : – de la place des associations triples fixes réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie CSI/LABA ou LABA/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 TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) 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 TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) afin de s’assurer de la nécessité d’une corticothérapie inhalée.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Indication	4
3.	Posologie	4
4.	Comparateurs cliniquement pertinents	4
4.1	Médicaments	4
4.2	Comparateurs non médicamenteux	9
5.	Rappel des précédentes évaluations	9
5.1	Inscription dans la BPCO modérée à sévère (21 novembre 2018)	9
5.2	Extension chez les patients non contrôlés par CSI/LAMA (11 décembre 2019)	9
5.3	Réévaluation chez les patients non contrôlés par CSI/LABA (18 mars 2020)	10
6.	Analyse des données disponibles	11
7.	Place dans la stratégie thérapeutique	11
8.	Recommandations de la Commission	14
9.	Informations administratives et réglementaires	15

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

La Commission a sollicité le laboratoire par courrier du 8 mars 2023 afin de réévaluer la restriction de la prescription initiale par un pneumologue dans le cadre du traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive de TRYDONIS 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé (béclométasone/formotérol/glycopyrronium),

TRYDONIS 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) est une AMM bis de TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé (béclométasone/formotérol/glycopyrronium). Ces deux spécialités ont les mêmes indications, les mêmes principes actifs et les mêmes présentations.

Le laboratoire CHIESI qui a l'AMM pour ces deux spécialités n'a pas fourni de donnée complémentaire pour la demande concernant TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) par rapport à son dossier pour TRIMBOW (béclométasone/formotérol/glycopyrronium).

TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) n'est pas actuellement commercialisé en France.

Comme pour TRIMBOW (béclométasone/formotérol/glycopyrronium), la Commission a recommandé que la prescription initiale de TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) soit réservée aux médecins pneumologues.

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

3. Posologie

Cf. RCP

4. Compareurs cliniquement pertinents

4.1 Médicaments

Les compareurs cliniquement pertinents de TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) 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 avec 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) Viatris Santé		09/03/2022 Inscription	Important	V	Non
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 (salméterol / fluticasone) GlaxoSmithKline		22/02/2017 RI	Modéré	NA	Oui
AERIVIO SPIROMAX 50 µg/500 µg (salméterol / 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 AIRMMASTER 500 µg/50 µg/dose (fluticasone/ salmétérol) Arrow	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.	05/01/2022 Inscription	Modéré	V	Non
PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BIOGARAN AIRMMASTER 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 Réévaluation	Modéré	V	Oui
ANORO 55/22 µg		07/09/2016	Modéré	V	Oui

(vilanterol / uméclidinium) GlaxoSmithKline		Inscription			
SPIOLTO RESPIMAT 2,5/2,5 µg (olodatérol / tiotropium) Boehringer Ingelheim		07/09/2016 Inscription	Modéré	V	Oui
BRIMICA GENUAIR DUAKLIR GENUAIR 340/12 µg (formotérol / aclidinium) Covis Pharma Europe B.V.		16/06/2020 Inscription	Modéré	Modéré	Non

Associations fixes CSI/LABA/LAMA

TRIMBOW 87/5/9 µg (béclométasone / formoterol / glycopyrronium) Chiesi	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	21/03/2018 Inscription 18/09/2019 Réévaluation et EIT	Modéré dans la BPCO sévère	ASMR 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
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
TRIXEO AEROSPHERE 5/7,2/160 µg (formotérol/glycopyrronium/budesonide) AstraZeneca	Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à 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 d'un LAMA.	10/03/2021 Inscription	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 TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) 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

5.1 Inscription dans la BPCO modérée à sévère (21 novembre 2018)

Date de l'avis (motif de la demande)	21 novembre 2018 (Inscription)
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. »
SMR (libellé)	Faible 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. Insuffisant dans le traitement continu de la BPCO modérée 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.
ASMR (libellé)	Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
Études demandées	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.
Demandes inhérentes à la prise en charge	La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues.

5.2 Extension chez les patients non contrôlés par CSI/LAMA (11 décembre 2019)

Date de l'avis (motif de la demande)	11 décembre 2019 (Extension d'indication)
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 bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action. »
SMR (libellé)	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 (libellé)	Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la BPCO.
Études demandées	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. »
Demandes inhérentes à la prise en charge	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.

5.3 Réévaluation chez les patients non contrôlés par CSI/LABA (18 mars 2020)

Date de l'avis (motif de la demande)	18 septembre 2019 (Réévaluation sur l'encadrement de la prescription)
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 corticostéroïdes inhalés et bêta-2 agoniste de longue durée d'action. »
SMR (libellé)	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 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 modérée.
ASMR (libellé)	Sans objet.
Demandes 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 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. 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.

6. Analyse des données disponibles

Aucune donnée n'a été fournie concernant TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium).

Pour information, on peut se reporter à l'avis de la Commission concernant TRIMBOW (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) faisant l'objet d'un avis distinct.

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.

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 ;

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/)

- 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 ≥ 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 ces 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. »

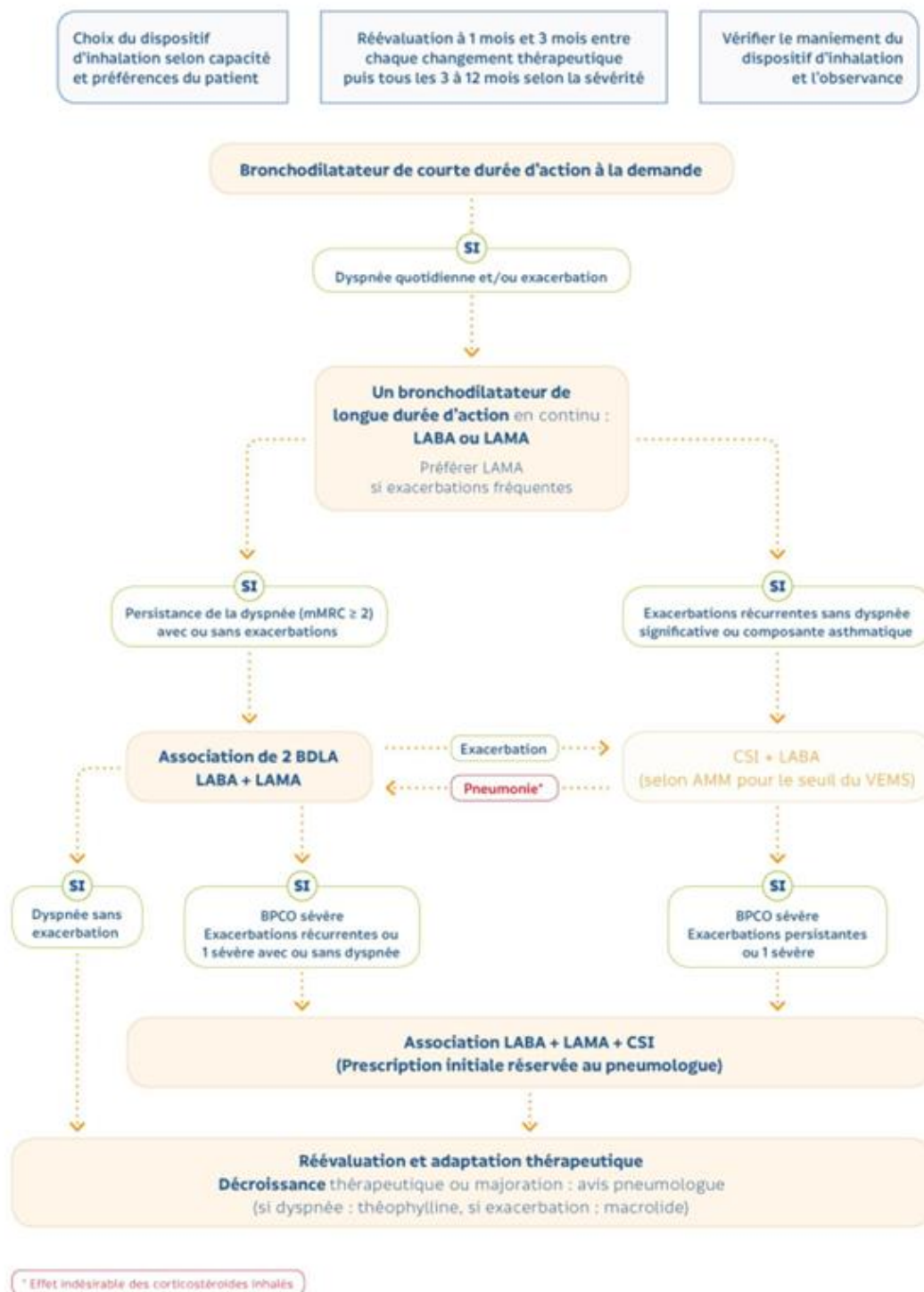


Figure 1 : Traitement médicamenteux de la BPCO à l'état stable (D'après « Guide du parcours de soins », HAS. Cet algorithme ne prend pas en compte la suppression de la restriction de la prescription initiale réservée au pneumologue)

→ Place de TRYDONIS dans la stratégie thérapeutique

TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) est une association fixe triple de CSI/LAMA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO **sévère** traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + CSI ou LABA + LAMA.

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

TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO **modérée**.

8. Recommandations de la Commission

Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.

En application de ces dispositions, le bon usage d'un médicament chez des patients à un stade avancé de la maladie, dont la prise en charge est difficile, peut nécessiter un encadrement particulier de la prescription du médicament.

S'agissant du stade avancé de la maladie, la Commission indique que les patients éligibles à TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) 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 GOLD et SPLF privilégient de plus l'ajout d'un CSI à la double bronchodilatation (LABA/LAMA) dans le cadre d'une triple association, telle que TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium).

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 TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) 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 TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) 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 TRYDONIS (béclométasone/formotérol/glycopyrronium) afin de s'assurer de la nécessité d'une corticothérapie inhalée.

9. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 8 mars 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	TRYDONIS 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé – 1 inhalateur(s) multidose(s) aluminium suremballée(s)/surpochée(s) de 60 dose(s) (CIP : 34009 301 487 0 9) agréé aux collectivités – 1 inhalateur(s) multidose(s) aluminium suremballée(s)/surpochée(s) de 120 dose(s) (CIP : 34009 301 487 1 6) remboursable aux assurés sociaux et agréé aux collectivités
Demandeur	CHIESI
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) et Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	24/04/2018 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	R03AL09

Annexe

