

Meilleur contrôle de la BPCO grâce à une triple association fixe en formulation extra-fine

Récemment, Trimbow® a été lancé en Suisse; il s'agit de la première et de la seule triple association fixe contenant une formulation extra-fine d'un corticostéroïde inhalé, d'un bêta-2 agoniste à longue durée d'action et d'un anticholinergique à longue durée d'action pour le traitement de la BPCO modérée à sévère.¹ En plus d'améliorer la fonction pulmonaire et les symptômes, la triple association fixe a permis de réduire significativement le taux d'exacerbations.²⁻⁴

Dans la pathogenèse des maladies pulmonaires obstructives, les petites voies aériennes, c'est-à-dire le lien entre les grandes voies aériennes et les alvéoles, jouent un rôle essentiel.⁵ Le défi thérapeutique consiste à développer des médicaments qui pénètrent jusque dans ces petites voies aériennes. La solution: des formulations extra-fines en mesure de pénétrer dans les ramifications les plus fines des bronches et également d'y agir.⁶

Outre la réduction de la dyspnée et l'amélioration de la qualité de vie, la prévention des exacerbations est l'un des objectifs thérapeutiques centraux du traitement de la BPCO. Les exacerbations s'accompagnent d'une activité inflammatoire accrue dans les voies aériennes, laquelle peut être atténuée par des corticostéroïdes inhalés (CSI).^{7, 8} L'usage de CSI en cas de BPCO fait certes l'objet de controverses depuis la publication de l'étude FLAME⁹, qui a montré la supériorité de la double bronchodilatation (LAMA [anticholinergique à longue durée d'action] plus LABA [bêta-2 agoniste à longue durée d'action]) sur l'association LABA plus CSI en termes de fréquence des exacerbations, et les lignes directrices GOLD¹⁰ recommandent que seuls les patients symptomatiques présentant au moins deux exacerbations ou une exacerbation nécessitant une hospitalisation par an (groupe D de GOLD) se voient prescrire un CSI en plus d'une double bronchodilatation. Plusieurs études randomisées de grande ampleur menées ces dernières années avec les deux associations triples fixes disponibles (CSI/LABA/LAMA) dressent cependant un tableau différent.^{2-4, 11-14} Par rapport à LAMA, à CSI/LABA ou à LAMA/LABA, la trithérapie

extra-fine chez les patients souffrant d'une insuffisance respiratoire sévère à très sévère (groupes B et D de GOLD) s'est avérée supérieure en termes de fréquence des exacerbations, de fonction pulmonaire, de besoin de médicaments d'urgence et de qualité de vie – et ce avec un rapport bénéfice-risque favorable sous trithérapie.^{2-4, 14}

Efficacité de la triple association fixe

L'efficacité de la trithérapie fixe à base de béclométhasone, de formotérol et de glycopyrronium (BDP/FF/GB; Trimbow®) en formulation extra-fine a été étudiée dans le cadre des études à double insu, randomisées et à contrôle actif menées en groupes parallèles TRILOGY², TRINITY³ et TRIBUTE⁴ auprès de patients atteints de BPCO symptomatique ayant reçu un traitement d'entretien par inhalation. Les critères d'inclusion dans les trois études comprenaient un VEMS post-bronchodilatateur < 50 %, un quotient VEMS/VFC < 0,7, un score global au «COPD Assessment Test» ≥ 10 ainsi qu'au moins une exacerbation modérée à sévère au cours de l'année précédente malgré le traitement par inhalation. Le principal critère d'exclusion était un diagnostic d'asthme.

Étude TRILOGY²

Dans cette étude, 1368 patients atteints de BPCO provenant de 14 pays ont été inclus. Après la phase de rodage de deux semaines au cours de laquelle les patients ont été traités par BDP/FF en formulation extra-fine, ils ont été randomisés selon un rapport

de 1:1 et ont soit continué le traitement par BDP/FF, soit reçu une trithérapie fixe BDP/FF/GB en formulation extra-fine.

L'étude a été conçue comme une étude de supériorité et comportait un co-critère d'évaluation primaire en trois parties (modification du VEMS avant l'inhalation, modification du VEMS deux heures après l'inhalation ainsi que modification du TDI [«Transition Dyspnea Index»] par rapport au BDI [«Baseline Dyspnea Index»]). Dès la semaine 26, la trithérapie a affiché une supériorité significative par rapport au double traitement (CSI/LABA) en termes d'amélioration du VEMS matinal (avant l'inhalation) ainsi que du VEMS deux heures après l'inhalation (0,081 l; IC à 95 %: 0,052–0,109; $p < 0,001$; resp. 0,117 l; IC à 95 %: 0,086–0,147; $p < 0,001$). La supériorité est demeurée tout au long de la durée de l'étude. La proportion de patients ayant répondu au traitement (défini comme une augmentation du VEMS matinal de ≥ 100 ml) était également significativement plus élevée sous trithérapie que sous double traitement (semaine 26: 42 % contre 24 % [OR: 2,30; IC à 95 %: 1,82–2,91; $p < 0,001$]). Le TDI s'est amélioré dans les deux groupes, la différence en faveur de la trithérapie n'ayant été statistiquement significative que dans les deux premières visites (semaines 4 et 12). Tableau différent pour le score SGRQ («St George's Respiratory Questionnaire»): l'amélioration dans le groupe BDP/FF/GB y était significativement plus prononcée tout au long de la période de l'étude que sous BDP/FF. Le taux annuel d'exacerbations modérées à sévères était inférieur d'un niveau significatif de 23 % par rapport au double traitement (RR: 0,77; IC à 95 %: 0,65–0,92; $p = 0,005$), quel que soit le nombre de granulocytes éosinophiles. Dans le sous-groupe de patients ayant subi plus d'une exacerbation au cours de l'année précédente, la réduction du risque était de 33 % sous BDP/FF/GB par rapport à BDP/FF (Fig. 1A). Les patients sous trithérapie fixe en formulation extra-fine avaient moins souvent besoin de médicaments d'urgence que les patients du groupe de contrôle.

Étude TRINITY³

Au total, 2691 patients issus de 15 pays ont été recrutés dans l'étude et randomisés au sein de trois groupes de traitement suite à une phase de rodage de deux semaines avec tiotropium en monothérapie selon un rapport de 2:2:1. Pendant 52 semaines, les patients ont reçu soit du tiotropium en monothérapie, soit une trithérapie fixe en formulation extra-fine (BDP/FF/GB), soit une trithérapie ouverte (BDP/FF plus tiotropium dans deux inhalateurs). Le taux d'exacerbations modérées à sévères pendant 52 semaines était de 46 % dans le groupe sous trithérapie fixe et de 57 % sous tiotropium en monothérapie. L'étude a atteint son principal critère de supériorité avec une réduction significative du taux d'exacerbations de 20 % sous trithérapie fixe par rapport au LAMA en monothérapie (RR: 0,80; IC à 95 %: 0,69–0,92; $p = 0,0025$). Dans le sous-groupe de patients ayant subi plus d'une exacerbation au cours de l'année précédente, la réduction du risque était de 28 % sous BDP/FF/GB par rapport au LAMA en monothérapie et de 29 % par rapport à la trithérapie ouverte (Fig. 1B). Le délai jusqu'à la survenue de la première exacerbation sévère était significativement plus long sous trithérapie fixe que sous tiotropium seul (HR: 0,70; IC à 95 %: 0,52–0,95; $p = 0,0208$). BDP/FF/GB était également supérieur au LAMA en monothérapie en termes de variation du VEMS avant inhalation à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale (différence moyenne ajustée: 0,061 l; IC

à 95 %: 0,037–0,086; $p < 0,0001$). Une réponse au traitement en termes d'amélioration prédéfinie du VEMS par ≥ 100 ml a été significativement plus fréquente chez les patients du groupe BDP/FF/GB que chez ceux sous tiotropium seul. Il en va de même pour l'amélioration prédéfinie du score SGRQ par ≥ 4 unités. En outre, les patients sous BDP/FF/GB ont également eu moins fréquemment besoin de médicaments d'urgence dans cette étude que ceux sous tiotropium. Par rapport à la trithérapie ouverte, aucune différence n'est apparue, pour la trithérapie fixe, eu égard aux critères d'évaluation mentionnés.

Étude TRIBUTE⁴

Dans cette étude, la triple association fixe BDP/FF/GB en formulation extra-fine a été comparée à l'association fixe LABA/LAMA d'indacatéril et de glycopyrronium (IND/GB) pendant 52 semaines auprès de 1532 patients atteints de BPCO provenant de 17 pays. Au cours de la phase de rodage de deux semaines, tous les patients ont reçu IND/GB avant d'être randomisés selon un rapport de 1:1 au sein des deux groupes de traitement. Le taux annuel d'exacerbations modérées ou sévères était de 50 % sous BDP/FF/GB et de 59 % sous IND/GB, ce qui correspond à une réduction significative de 15 % du taux d'exacerbations sous trithérapie par rapport à une double bronchodilatation (RR: 0,848; IC à 95 %: 0,723–0,995; $p = 0,043$). Là aussi, le critère d'évaluation primaire de l'étude «supériorité de la trithérapie fixe» a été atteint. La durée jusqu'à la survenue de la première exacerbation était comparable dans les deux groupes. La variation du VEMS par rapport à la valeur initiale était significativement plus importante sous BDP/FF/GB à la semaine 12, à la semaine 40 ainsi que, en moyenne, tout au long de la durée du traitement que sous IND/GB. L'amélioration du score SGRQ a été significativement plus prononcée sous trithérapie à toutes les dates que sous double bronchodilatation. La proportion de patients qui ont répondu au traitement en termes d'amélioration cliniquement pertinente du VEMS ainsi que du score SGRQ était numériquement plus élevée sous trithérapie que dans le groupe de comparaison. L'usage de médicaments d'urgence était comparable dans les deux groupes.

Innocuité de la triple association fixe

Dans les trois études, le taux d'événements indésirables était comparable dans tous les groupes de traitement.^{2–4} Une attention particulière a été accordée, dans les trois études, au risque de pneumonie, lequel est potentiellement élevé sous CSI. Dans les trois études, le risque de pneumonie sous trithérapie fixe était comparable à celui des groupes de comparaison et était de 3–4 %.^{2–4, 14} Des résultats qui tranchent avec les résultats des études FLAME⁹, FULFIL¹¹ et IMPACT¹², dans lesquelles le taux de pneumonie était plus élevé sous traitement contenant des CSI que dans le cas des traitements de comparaison sans CSI. Dans son article de synthèse sur les études portant sur des associations triples fixes, Vanfleteren évoque la possibilité d'une association entre CSI et risque de pneumonie en fonction de la dose et des propriétés pharmacologiques, comme p. ex. la taille des particules du CSI.¹⁴

Dans le groupe BDP/FF/GB, le nombre d'abandons de l'étude en raison d'événements indésirables a été inférieur par rapport au tiotropium seul et l'IND/GB, la cause la plus fréquente d'abandon d'études étant la survenue d'une exacerbation.^{2–4}

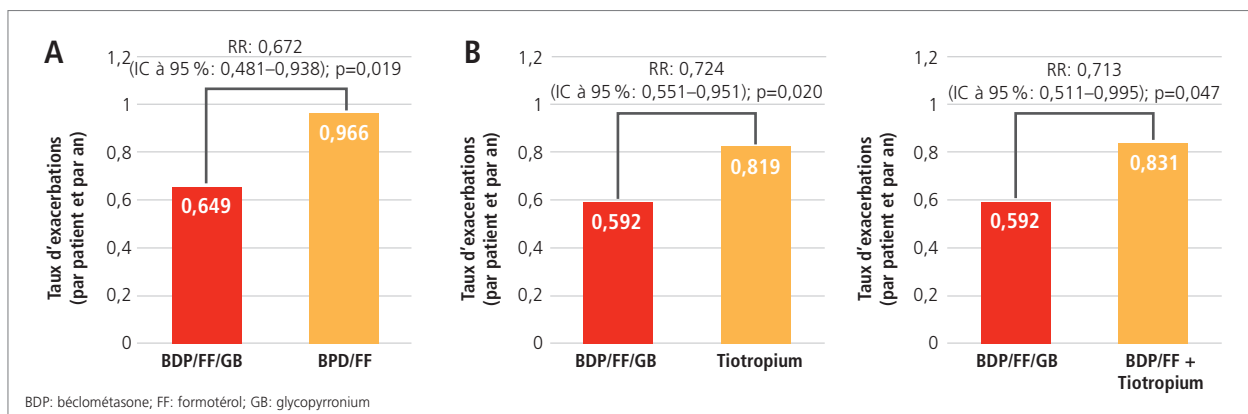


Fig. 1: Taux d'exacerbations modérées à sévères chez des patients atteints de BPCO présentant deux exacerbations modérées à sévères ou plus au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude. A: étude TRILOGY; B: étude TRINITY (population intention-to-treat; adapté d'après Singh et al. 2017)¹⁵

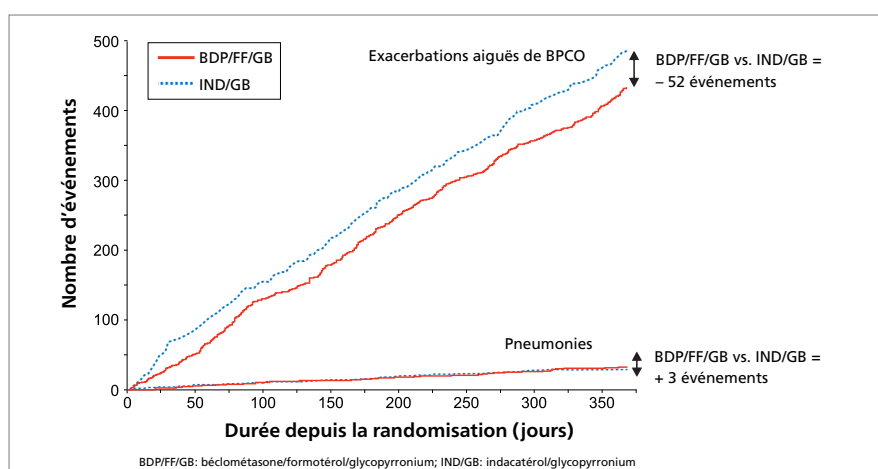


Fig. 2: Rapport bénéfice-risque (exacerbations contre pneumonies) dans l'étude TRIBUTE (analyse post hoc; d'après Vanfleteren et al.)¹⁴

Conclusion

Il a été démontré que le passage à l'association fixe de béclométhasone, formotérol et glycopyrronium (Trimbow®) en formulation extra-fine a un effet positif sur le taux d'exacerbations, la détresse respiratoire et la qualité de vie des patients souffrant d'une insuffisance respiratoire sévère à très sévère et qui sont symptomatiques malgré un traitement.²⁻⁴ Ainsi, dans l'étude TRIBUTE, Trimbow® a pu prévenir 52 exacerbations par an par rapport à LAMA/LABA, avec en même temps seulement trois cas supplémentaires de pneumonie (Fig. 2) – le bénéfice est donc significatif par rapport au risque de pneumonie.¹⁴

De même, la proportion de patients présentant une meilleure fonction pulmonaire (VEMS) cliniquement pertinente et une meilleure qualité de vie cliniquement pertinente était également plus importante sous la triple association fixe que sous les traitements de comparaison. Le profil d'innocuité était comparable dans tous les groupes de traitement; en particulier, il n'y a pas eu d'augmentation significative du taux de pneumonie avec la triple association fixe.

Littérature:

¹ Information professionnelle Trimbow®: www.swissmedinfo.ch

² Singh D et al.: Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963-73

³ Vestbo J et al.: Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1919-29

⁴ Papi A et al.: Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1076-84

⁵ McDonough JE et al.: Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 1567-75

⁶ Usmani OS: Latest insights in treatment of small airway diseases. *Präsentation Nr. 135 am ERS 2019, Madrid*

⁷ Papi A et al.: Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 245-51

⁸ Plumb J et al.: Evaluation of glucocorticoid receptor function in COPD lung macrophages using beclomethasone-17-monopropionate. *PLoS One* 2013; 8: e64257

⁹ Wedzicha JA et al.: Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-34

¹⁰ GOLD: 2020 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. <https://goldcopd.org/gold-reports/>

¹¹ Lipson DA et al.: FULFIL Trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 438-46

¹² Lipson DA et al.: Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671-80

¹³ Lipson DA et al.: Reduction in all-cause mortality with single inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus dual therapy (FF/VI and UMEC/VI) in symptomatic patients with COPD: prespecified analysis of the Phase III IMPACT Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: A1015

¹⁴ Vanfleteren et al.: Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: Time for a reappraisal. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 3971-81

¹⁵ Singh D et al.: Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2917-28

Déclaration d'expert



**Prof. Dr méd. Martin Brutsche,
St-Gall**

Prof. Brutsche, que pensez-vous de l'efficacité clinique de Trimbow®?

M. Brutsche: Nous sommes heureux de disposer, avec Trimbow®, d'un produit supplémentaire pour la trithérapie inhalée dont l'efficacité a été clairement prouvée. Les études TRILOGY, TRINITY et TRIBUTE montrent clairement que les patients atteints de BPCO avancée qui sont symptomatiques malgré le traitement et qui ont eu au moins une exacerbation modérée à sévère au cours de l'année écoulée tirent profit d'une trithérapie. Pour les patients GOLD D, cela est déjà recommandé dans les lignes directrices. Les études suggèrent désormais que les patients du groupe GOLD B qui ont eu une exacerbation modérée durant l'année en cours peuvent également en bénéficier.

Quel paramètre clinique est le plus important pour vous lors du choix du traitement? Selon vous, quels sont les patients qui bénéficient le plus d'une trithérapie?

M. Brutsche: Le principal paramètre clinique, ce sont les exacerbations. Elles sont tout à fait drastiques pour les patients et s'accompagnent souvent d'une détérioration de la qualité de vie pendant plusieurs semaines. Par conséquent, l'indication la plus importante de la trithérapie est la survenue d'exacerbations.

Comment évaluez-vous le rapport entre risque d'exacerbation et risque de pneumonie dans les études réalisées avec Trimbow®?

M. Brutsche: Il est très apaisant de savoir que Trimbow® n'a pas eu d'influence significative sur le risque de pneumonie dans les études d'autorisation. C'est probablement avant tout lié à la dose plutôt faible de stéroïdes. Cependant, l'affinité de liaison, la lipo-

philie et la demi-vie fonctionnelle dans les tissus des stéroïdes topiques influencent certainement aussi le risque de pneumonie.

Comment évaluez-vous l'efficacité d'une formulation extra-fine pour le traitement des patients atteints de BPCO et quel rôle joue la maladie / le dysfonctionnement des petites voies aériennes dans la BPCO?

M. Brutsche: Le concept de maladie/dysfonctionnement des petites voies aériennes est très attractif et potentiellement très important. Mais de nombreuses questions restent sans réponse. Par exemple, nous ne savons pas si la maladie/le dysfonctionnement des petites voies aériennes joue un rôle principalement dans les symptômes ou dans la progression de la maladie. Nous savons que les particules extra-fines pénètrent jusque dans les petites voies aériennes, mais nous ne savons pas encore si cela se traduit par une amélioration de critères d'évaluation cliniques. Il est donc trop tôt pour évaluer l'importance des formulations extra-fines dans la BPCO.

Où demeure-t-il un besoin de recherche dans le domaine du diagnostic et du traitement de la BPCO?

M. Brutsche: Certainement dans le domaine de la maladie/du dysfonctionnement des petites voies aériennes, mais l'effet des traitements par inhalation sur la mortalité reste lui aussi un problème non résolu. Il est également nécessaire de mener des recherches dans le domaine de l'observance thérapeutique et de la prise en charge des patients atteints de BPCO et de se demander comment nous pourrions mieux influencer l'évolution de la BPCO.

Merci de cet entretien!

Compte-rendu et interview:
Dr méd. Sabina Ludin
Rédactrice en chef

Avec l'aimable soutien de OM Pharma Suisse, Vifor SA.

Information professionnelle abrégée

Trimbow® 87/5/9, solution pour inhalation en flacon pressurisé. C: Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 µg de dipropionate de béclo-métasone, 5 µg de fumarate de formotérol dihydraté et 9 µg de glycopyrronium (sous la forme de 11 µg de bromure de glycopyrronium). I: Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes ayant présenté au moins 1 exacerbation modérée au cours des 12 derniers mois et 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 anticholinergique de longue durée d'action. Po: 2 inhalations 2 fois par jour. CI: Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Pré: Trimbow n'est pas destiné au traitement des symptômes aigus d'un bronchospasme ou d'une exacerbation. Un bronchospasme paradoxal peut survenir se traduisant par une augmentation des sibilants et de la dyspnée immédiatement après l'administration de Trimbow. Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées. La prudence est requise chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires ou des troubles du rythme cardiaque, une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome ou une hypokaliémie non traitée. Risque de pneumonie. Se gargariser ou rincer la bouche après l'application du produit. G/A: Ne pas administrer pendant la grossesse ou l'allaitement. Ei: Fréquents: pneumonie, pharyngite, candidose orale, infections des voies urinaires, rhinopharyngite, maux de tête, dysphonie. IA: Éviter l'utilisation de bêtabloquants non cardiosélectifs, prudence en cas de l'utilisation simultanée de médicaments bêta-adrénergiques. Cons: Pharmacie: à conserver au réfrigérateur (2-8°C, 18 mois). Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C. Après délivrance au patient: 4 mois à température ambiante (jusqu'à 25°C). Prés: Emballage avec 120 et 360 doses. Liste B. Informations détaillées: www.swissmedinfo.ch. Titulaire de l'autorisation: Chiesi SA. Répartiteur: Vifor SA, CH-1752 Villars-sur-Glâne. Mise à jour de l'information: janvier 2020.