Folia Pharmacotherapeutica septembre 2024

Le point sur deux trithérapies en pneumologie, 5 ans après leur commercialisation

Deux trithérapies à inhaler associant un corticostéroïde à inhaler (CSI), un β2-mimétique à longue durée d'action (long-acting β2-agonist : LABA) et un anticholinergique à longue durée d'action (long-acting muscarinic antagonist : LAMA) ont été commercialisées en 2018 pour le traitement de la BPCO modérée à sévère insuffisamment contrôlée sous CSI + LABA :
- Béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®) en solution pour inhalation
- Fluticasone + vilantérol + uméclidinium (Trelegy®) en poudre à inhaler

L'indication initiale a été élargie à d'autres formes de BPCO et, pour le Trimbow® uniquement, à certaines formes d'asthme.

- Dans la **BPCO**, il n'y a pas de nouvelles données spécifiques pour Trimbow®. Pour Trelegy®, des données indiquent une **plus grande efficacité** que les bithérapies LABA + LAMA **pour prévenir les exacerbations modérées à sévères**, en particulier **en cas d'éosinophilie et d'exacerbation l'année précédente**. La mortalité semble aussi diminuée mais ceci est à confirmer. Les données versus CSI + LABA sont moins convaincantes, avec un effet plus limité sur les exacerbations et pas de bénéfice supplémentaire démontré sur la mortalité. Les résultats d'une Cochrane Review sur les trithérapies en général sont similaires, avec de plus une **amélioration de la qualité de vie**. Les **CSI** exposent cependant à un **risque de pneumonie**.
- Dans l'**asthme**, par rapport à une bithérapie CSI + LABA, **Trimbow®** montre une **réduction limitée du nombre d'exacerbations** et **une diminution de la nécessité de recourir aux corticostéroïdes oraux**, **sans bénéfice sur la qualité de vie, les symptômes ou la mortalité**.
- Il n'y a pas de données comparatives directes entre les différentes trithérapies. Elles semblent avoir une efficacité similaire.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation:
- Les trithérapies pourraient diminuer les exacerbations dans une population limitée de patients avec BPCO (Trimbow® et Trelegy®) ou asthme (Trimbow®) comparé à une bithérapie.

Indications initiales et actuelles

L'indication initiale pour ces deux spécialités était la BPCO modérée à sévère insuffisamment contrôlée sous CSI + LABA.
Depuis leur commercialisation, cette indication a été étendue aux patients insuffisamment contrôlés sous LABA + LAMA.[1,2]
Pour la spécialité Trimbow®, les modifications supplémentaires sont les suivantes :

- Nouvelle indication pour le traitement de l'asthme insuffisamment contrôlé sous CSI à dose moyenne ou élevée + LABA ayant présenté au moins une exacerbation l'année précédente.
- Nouveau dosage plus élevé pour l'asthme uniquement.
- Ajout d'une forme poudre à inhaler pour la BPCO.[1]

Le point sur l'efficacité

BPCO

Béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)
Pas de nouvelles études trouvées selon notre méthodologie.

Fluticasone + vilantérol + uméclidinium (Trelegy®)

Une RCT (IMPACT[3]) **a évalué l'effet de la trithérapie** fluticasone + vilantérol + uméclidinium (CSI + LABA + LAMA) versus **fluticasone + vilantérol** (CSI + LABA) ou **uméclidinium + vilantérol** (LAMA + LABA) pendant 52 semaines chez des patients avec une BPCO modérée à sévère et au moins une exacerbation dans

l'année précédente.

- **Taux annuel d'exacerbations modérées à sévères** (critère d'évaluation primaire) : la trithérapie est légèrement **plus efficace qu'une bithérapie**.
  - Trithérapie versus CSI + LABA : 0,91 exacerbations par an versus 1,07, RR 0,85; IC 95%, 0,80 à 0,90; 15% différence.
  - Trithérapie versus LAMA + LABA: 0,91 exacerbations par an versus 1,21, RR 0,75; IC 95%, 0,70 à 0,81; 25% différence.

Mortalité toutes causes: une analyse secondaire de l'étude IMPACT montre une **mortalité moindre sous trithérapie que sous LAMA + LABA** : 2,4% versus 3,2%, HR 0,72 (95% IC, 0,53 à 0,99), mais les résultats versus CSI + LABA ne sont pas statistiquement significatifs (2,4% versus 2,6%).[4]

Trithérapies en général

- Une Cochrane Review (van Geffen 2023[5]) a regroupé certaines études initiales et d'autres plus récentes ayant évalué l'efficacité des trithérapies versus LABA + LAMA.
  - 4 études, 3 études de 52 semaines et une étude de 24 semaines. Au total n = 15 412, personnes de 65 ans en moyenne, avec une BPCO pour la plupart symptomatique, un VEMS < 50% et au moins une exacerbation modérée à sévère dans l'année précédente.
  - **Réduction des exacerbations modérées à sévères** : RR 0,74 ; IC 95% 0,67 à 0,81 (**faible degré de certitude**) ; en chiffres absolus : 0,46 à 1,08 exacerbations modérées à sévères/an (trithérapie) versus 0,59 à 1,42 (LABA+LAMA). L'efficacité semble être **supérieure en cas d'éosinophilie** (limite à 150/µl dans 3 études et 200/µl dans une étude) : RR 0,67 ; IC 95% 0,60 à 0,75.
  - **Réduction du nombre d'exacerbations sévères** : RR 0,75 ; IC 95% 0,67 à 0,84 (**faible degré de certitude**) ; en chiffres absolus : 0,07 à 0,14 exacerbations sévères/an (trithérapie) versus 0,09 à 0,19 (LABA+LAMA).
  - **Amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente** (différence d'au moins 4 points selon score SGRQ) : 42,4% vs 35,3%, OR 1,35 ; IC 95% 1,26 à 1,45 (**haut degré de certitude**), ce qui correspond à 71 personnes ayant une meilleure qualité de vie pour 1000 personnes traitées.
  - **Réduction de la mortalité toutes causes** : 1,4% vers 2%, OR 0,70 ; IC 95% 0,54 à 0,90 **(faible degré de certitude)**, ce qui correspond à 6 décès en moins pour 1000 personnes traitées.
  - Résultats en-dessous du seuil de pertinence clinique pour un autre score de mesure de dyspnée et pour le VEMS.
- Une étude de cohorte[6, 7] évaluant les trithérapies par rapport aux bithérapies LABA + LAMA dans la BPCO n'a pas trouvé de différence en termes de nombres d'exacerbations modérées à sévères. Dans cette étude, seulement 20% des patients inclus avait présenté au moins 2 exacerbations l'année précédente, ce qui représente une population moins sévèrement malade que celle des autres études citées ici. Des analyses de sous-groupe ont par contre montré une plus grande efficacité des trithérapies en cas d'éosinophilie ou d'exacerbations fréquentes.

Asthme

Béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)

- En 2021, l'association béclomethasone + formotérol + glycopyrronium a reçu l'indication asthme chez l'adulte, sur base des études TRIGGER et TRIMARAN discutées dans le Folia de septembre 2020 et le Folia d'octobre 2021. Seule l'étude TRIMARAN a montré un (faible) avantage sur le nombre d'exacerbations par rapport à une bithérapie CSI + LABA : 1,8 versus 2,2, une exacerbation en moins sur 3 ans de traitement.
- Un dosage plus élevé (pour le CSI uniquement) a également été mis sur le marché spécifiquement pour l'asthme, sur base de l'étude TRIGGER qui n'avait pourtant pas montré de bénéfice sur les exacerbations par rapport à une association CSI + LABA (voir Folia de septembre 2020 et le Folia d'octobre 2021).

Trithérapies en général

- Une revue systématique avec méta-analyse (Kim 2021[8]) a évalué l'effet de l'ajout d'un LAMA à une

bithérapie CSI + LABA **par rapport à une bithérapie CSI + LABA.**
  - 20 RCT, n = 11 894 adultes et enfants à partir de l'âge de 6 ans avec asthme modéré à sévère, utilisation du tiotropium dans un dispositif séparé pour les enfants. La majorité des informations proviennent d'études ayant duré de 24 à 52 semaines.
  - **Légère réduction du risque d'exacerbation sévère**: 0,35 exacerbation sévère par an versus 0,41, RR 0,83 ; IC à 95% 0,77 à 0,90 (degré de certitude élevé).
  - **Amélioration cliniquement non pertinente du contrôle de l'asthme** : différence moyenne de 0,04 points sur une échelle de 0 à 6. Une différence cliniquement pertinente est définie par une différence d'au moins 0,5 point.
  - **Pas de bénéfice sur la qualité de vie ou la mortalité** (degré de certitude élevé).
- Une Cochrane Review (Oba 2022[9], 17 études, n = 17 161) a également évalué l'efficacité des trithérapies par rapport aux CSI + LABA chez des adultes et des adolescents avec asthme non contrôlé pendant une durée moyenne de 26 semaines.
  - **Réduction des exacerbations nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes oraux** (CSO) avec des doses moyennes ou élevées de trithérapie par rapport à des doses moyennes de CSI + LABA (HR 0,84; IC à 95%, 0,71 à 0,99) Cette réduction est plus marquée chez les personnes ayant des antécédents d'exacerbations dans l'année précédente (HR 0,69 ; IC à 95%, 0,58 à 0,82, degré de certitude élevé).
  - Pas de différence pour les hospitalisations
  - **Pas ou peu de différence** cliniquement pertinente pour les **symptômes** ou la **qualité de vie** par rapport à une bithérapie.

Le point sur les effets indésirables

BPCO

Pneumonies

- La Cochrane Review de 2023[5] confirme un risque de pneumonie pour les trithérapies versus LABA + LAMA : 18 pneumonies supplémentaires pour 1000 personnes traitées par trithérapie : 3,3% versus 1,9%, OR 1,74 ; IC 95% 1,39 à 2,18 (degré de certitude modéré).
- L'étude de cohorte Suissa 2020[10] aboutit au même résultat : 4% de pneumonies pour les trithérapies versus 2% pour les associations LAMA + LABA.

Sécurité cardiovasculaire

- Le profil de sécurité cardiovasculaire des bi- et trithérapies contenant de l'uméclidinium et du vilantérol a été évalué lors d'une étude sur 52 semaines chez des patients présentant une BPCO à risque d'exacerbation, dont une majorité avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Par rapport à une association fluticasone + vilantérol, les événements cardiovasculaires, y compris sévères n'ont pas été plus fréquents avec la bi- ou la trithérapie.[11]

Asthme

- La revue systématique Kim 2021[8] rapporte plus de sécheresse de bouche et de dysphonie chez les utilisateurs de la trithérapie par rapport aux CSI + LABA.

Position des guidelines

BPCO

- Selon GOLD 2024, une trithérapie peut être proposée aux patients du groupe E (≥ 2 exacerbations modérées l'année précédente ou ≥ 1 exacerbation ayant entraîné une hospitalisation) ayant une éosinophilie ≥ 300/ µl.[12]

Asthme

- Selon GINA 2024, l'ajout d'un LAMA à une bithérapie CSI + LABA peut être considérée chez les patients dont l'asthme demeure incontrôlé malgré l'utilisation correcte de CSI + LABA à dose moyenne ou élevée.[12]

Conclusion du CBIP

- Dans la **BPCO**, le rôle des CSI semble un peu réhabilité pour certaines catégories de patients.
  - Les trithérapies CSI + LABA + LAMA semblent légèrement plus efficaces que les bithérapies LABA + LAMA
    - pour diminuer les exacerbations modérées à sévères, en particulier chez les patients avec éosinophilie et exacerbations l'année précédente.
    - semblent améliorer la qualité de vie.
    - semblent diminuer la mortalité mais ceci est à confirmer puisqu'il s'agit d'un critère d'évaluation secondaire dans les études.
  - Les données versus CSI + LABA sont moins convaincantes, avec un effet plus limité sur les exacerbations et pas de bénéfice supplémentaire démontré sur la mortalité.
  - Il est confirmé que l'ajout d'un CSI expose à un risque accru de pneumonie.
- Dans l'**asthme** (indication pour Trimbow® mais pas pour Trelegy®),
  - le **bénéfice** semble **limité** pour diminuer les **exacerbations** par rapport à l'optimisation d'une bithérapie CSI + LABA.
  - Une trithérapie peut permettre de **diminuer le recours aux CSO** lors d'une exacerbation.
  - Il n'y a **pas de bénéfice** sur la **qualité de vie**, les **symptômes** ou la **mortalité**.
- Il n'y a pas de données comparatives directes entre les différentes trithérapies. Des comparaisons indirectes semblent montrer une efficacité similaire.

Sources

1 Trimbow : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, consulté le 14 août 2024

2 Trelegy Ellipta : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, consulté le 14 août 2024

3 N Engl J Med 2018;378:1671-80. DOI:10.1056/NEJMoa1713901

4 Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 12, pp 1508–1516, Jun 15, 2020

5 van Geffen_WH, Tan_DJ, Walters_JAE, Walters_EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 12. Art. No.: CD011600.

DOI: 10.1002/14651858.CD011600.pub3.

6 Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD. Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. CHEST 2020; 157(4):846-855.

DOI: https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007

7 Is Triple Therapy Better than Dual Long-Acting Bronchodilators for COPD patients? N ENgl Med J Journal Watch April 14, 2020.

8 *JAMA*. doi:10.1001/jama.2021.7872

9 Oba_Y, Anwer_S, Maduke_T, Patel_T, Dias_S. E#ectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 12. Art. No.: CD013799.

DOI: 10.1002/14651858.CD013799.pub2.

10 Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. CHEST 2020; 157(4):846-855. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007

11 Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. Day et al. Respiratory Research (2020) 21:139. https://doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w

12 https://goldcopd.org/2024-gold-report/

13 https://ginasthma.org/2024-report/

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.