

# La trithérapie inhalée dans la BPCO

Etienne-Marie Jutant, MD, PHD

MCU-PH Service de pneumologie CHU de Poitiers

INSERM CIC 1402 Axe Is-Alive



# Liens d'intérêt 2017-2022

- Investigateur études : MSD
- Invitation congrès : Janssen
- Orateur rémunéré : Chiesi, GSK

# Trithérapie inhalée : de quoi parle-t-on ?

- Association fixe LABA / LAMA + CSI

# Trithérapie inhalée : de quoi parle-t-on ?

## TRIMBOW®

- spray ou Nexthaler
- 87 µg/5 µg/9 µg
- dipropionate de béclométazone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium
- 2 bouffées matin et soir



## TRELEGY®

## ELEBRATO®

- Ellipta
- 95 µg/55 µg/22 µg
- Fluticasone/ Uméclidinium / Vilanterol
- 1 bouffée / jr



## TRIXEO®

- Aerosphere
- 5 µg/7,2 µg/160 µg
- Formoterol/ Glycopyrronium / Budesonide
- 2 bouffées matin et soir / jr



# Trithérapie inhalée : AMM

- 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.

Chez qui ? Définition des « non traités de façon satisfaisante » ?

# Trithérapie inhalée : quelle place ?

## Diagnostic de BPCO : clinique et EFR (VEMS/CVF post-bronchodilatation <0,7)



### Traitements non pharmacologiques

- Sevrage tabagique
- Vaccination
- Activité physique
- Equilibre diététique
- Réadaptation respiratoire
- Evaluation des comorbidités

- Avant adaptation thérapeutique**
- Evaluation clinique, fonctionnelle, imagerie
  - Optimisation traitements non pharmacologiques
  - Education thérapeutique (utilisation des dispositifs)

- Insuffisance respiratoire chronique**
- oxygénothérapie, VNI
  - stratégies interventionnelles (réduction volumique, transplantation pulmonaire)

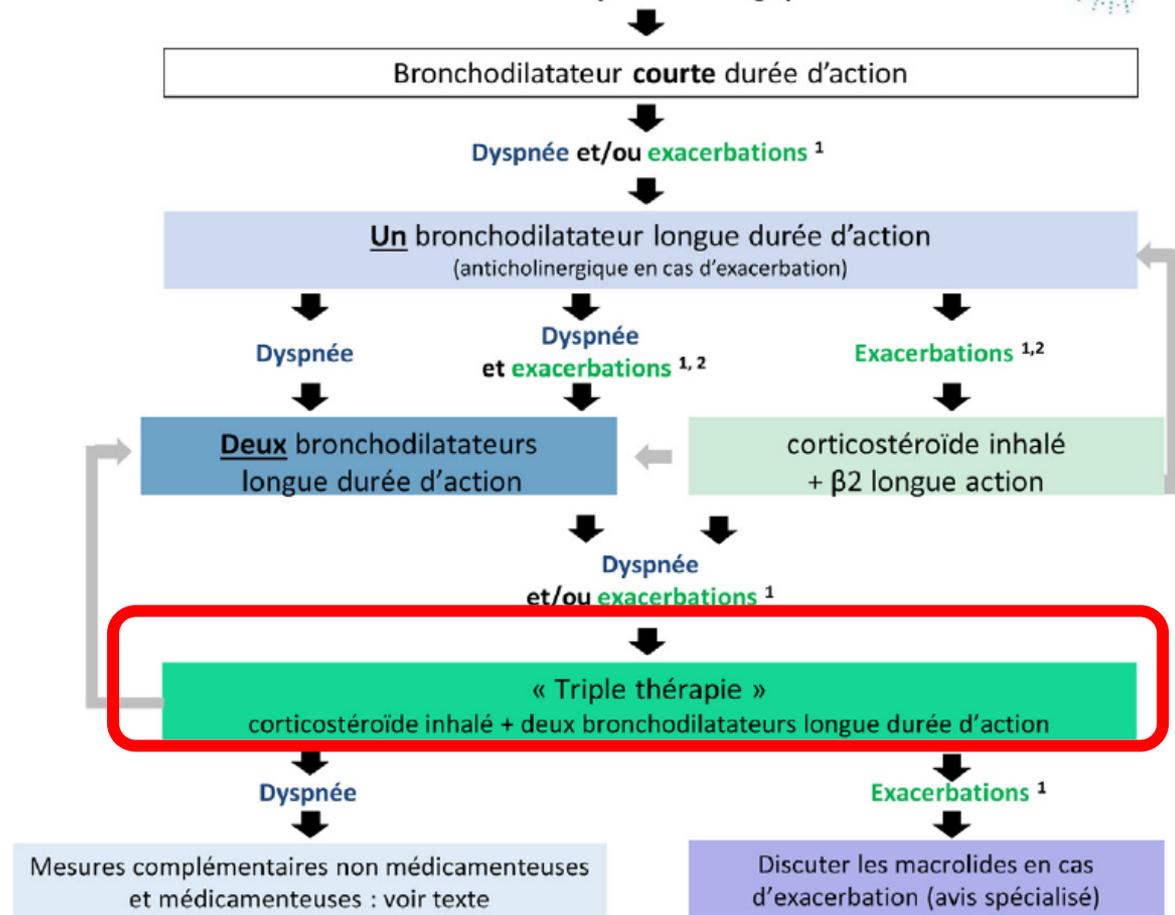
↓ Majoration thérapeutique en cas d'effet insuffisant

↑ Décroissance/ permutation thérapeutique en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles < 300/μl OU absence d'exacerbation dans l'année

<sup>1</sup> ≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 exacerbation sévère dans l'année précédente

<sup>2</sup> option : le choix entre deux bronchodilatateurs longue durée d'action et corticostéroïde inhalé + β 2 longue action peut tenir compte des éosinophiles sanguins

### Traitements pharmacologiques



# Trithérapie inhalée : quelle place ?

## Traitements non pharmacologiques

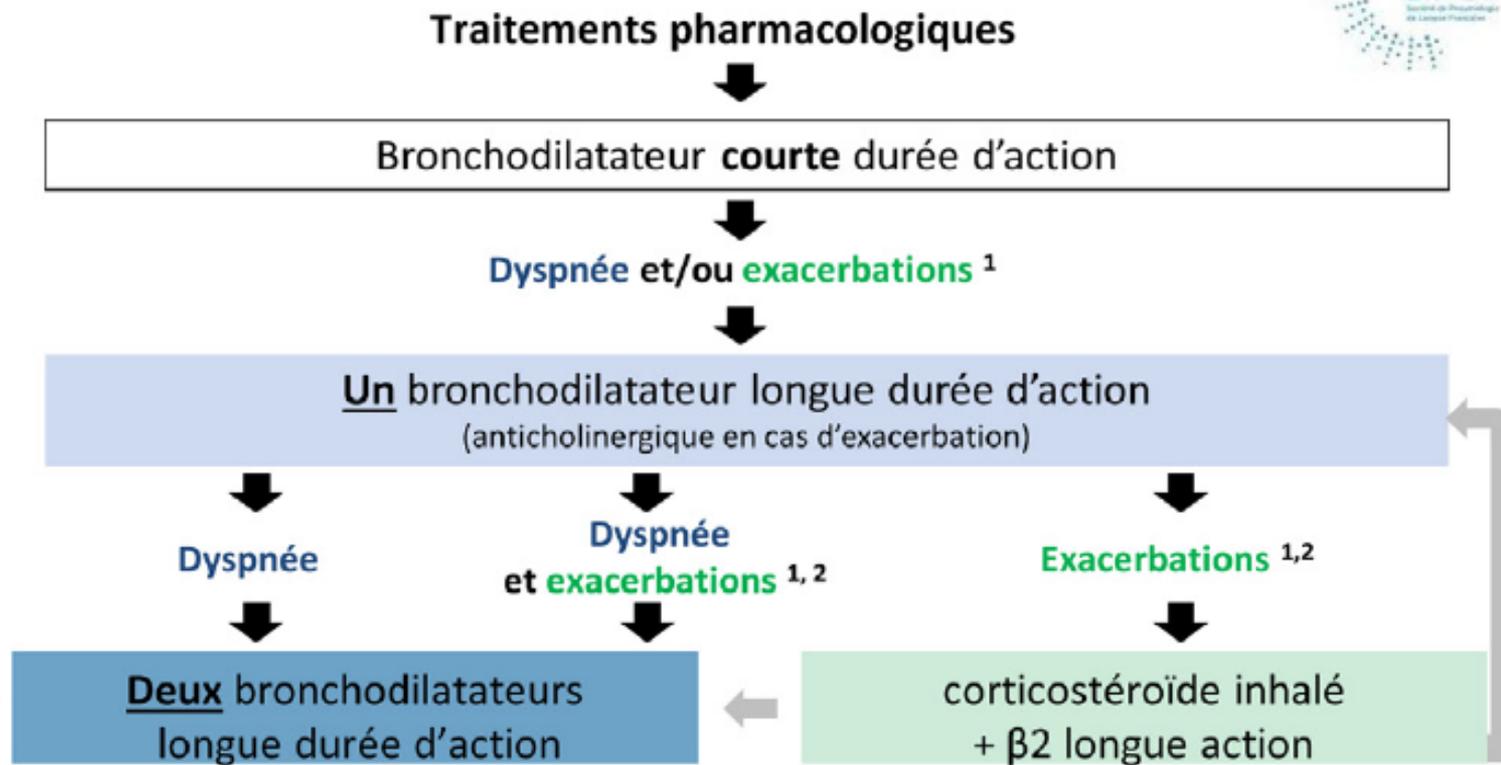
Sevrage tabagique  
Vaccination  
Activité physique  
Equilibre diététique  
Réadaptation respiratoire  
Evaluation des comorbidités

### Avant adaptation thérapeutique ↓ ↑

Evaluation clinique, fonctionnelle, imagerie  
Optimisation traitements non pharmacologiques  
Education thérapeutique (utilisation des dispositifs)

### Insuffisance respiratoire chronique

oxygénothérapie, VNI  
stratégies interventionnelles (réduction volumique,  
transplantation pulmonaire)



# Triple thérapie vs LABA/LAMA ?

- **Essai TRIBUTE** : glycopyrronium/ formoterol fumarate / beclomethasone 2 matin et soir VS. Glycopyrronium/indacaterol
- Effets sur le taux d'exacerbation à 52 semaines
- 1532 BPCO sévères / très sévères +  $\geq 1$  exacerbation modérée/sévère dans l'année
- Possible inclure si atcdt d'asthme, tous les patients switchés LABA/LAMA 15 jrs

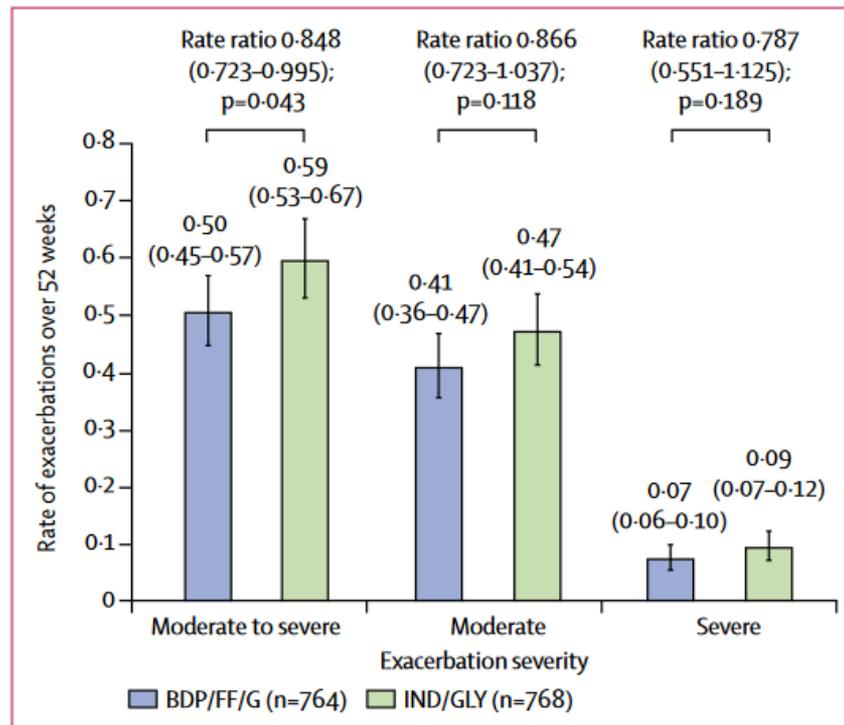


Figure 2: Adjusted rate of moderate-to-severe, moderate, and severe COPD exacerbations

# Triple thérapie vs LABA/LAMA ?

- **Essai TRIBUTE** : glycopyrronium/ formoterol fumarate / beclomethasone 2 matin et soir VS. Glycopyrronium/indacaterol
- Effets sur le taux d'exacerbation à 52 mois
- 1532 BPCO sévères / très sévères +  $\geq 1$  exacerbation modérée/sévère dans l'année
- Possible inclure si atcdt d'asthme, tous les patients switchés LABA/LAMA 15 jrs

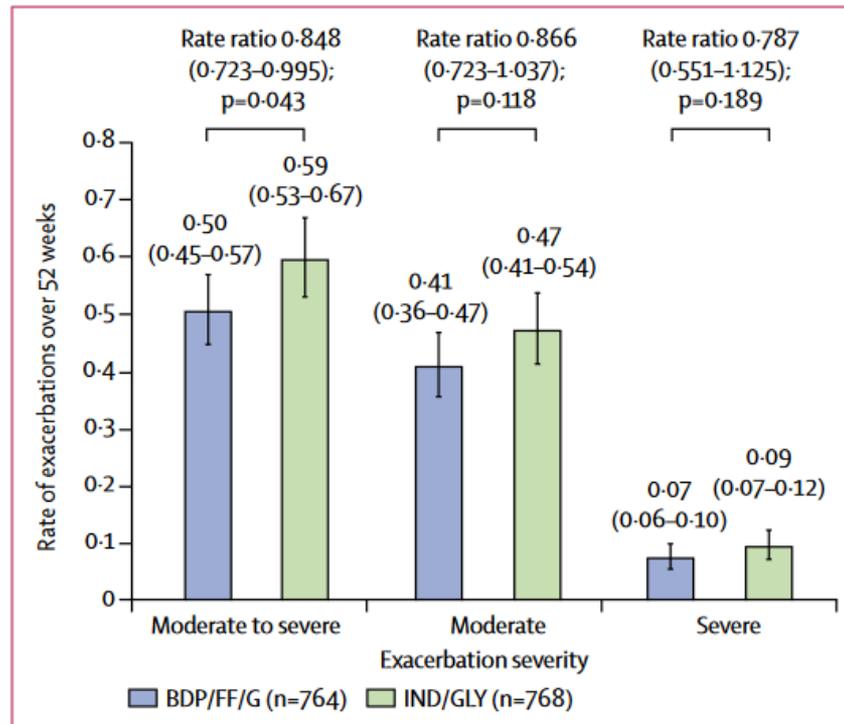


Figure 2: Adjusted rate of moderate-to-severe, moderate, and severe COPD exacerbations

- Pas d'augmentation des pneumonies
- Amélioration significative quand éosinophiles > 2% des GB ou > 200/ $\mu$ L

Papi A et al.	<i>Lancet</i>	2018	TRIBUTE	Analyse post-hoc (essai randomisé)	VEMS < 50 %	≥ 1 exacerbation modérée à sévère dans les 12 derniers mois	LABA (FOR) + CSI (BEC) + LAMA (GLY) LABA (IND) + LAMA (GLY)
Fergusson G et al.	<i>Lancet Respir Med</i>	2018	KRONOS	Analyse post-hoc (essai randomisé)	25 % ≤ VEMS < 80 %	—	LABA (FOR) + CSI (BUD) + LAMA (GLY) LABA (FOR) + CSI (BUD) LABA (FOR) + LAMA (GLY)
Pascoe S et al.	<i>Lancet Respir Med</i>	2019	IMPACT	Analyse post-hoc (essai randomisé)	VEMS < 50 % + ≥ 1 exacerbation modérée à sévère dans les 12 derniers mois OU 50 % < VEMS < 80 % + ≥ 1	—	CSI (FLU) + LABA (VIL) + LAMA (UME) CSI (FLU) + LABA (VIL) LABA (VIL) + LAMA (UME)

+ ETHOS : CSI/LABA/LAMA vs LABA/LAMA et vs CSI/LABA sur 1 an, obstruction bronchique modérée à sévère et historique d'exacerbations modérées à sévères

# Triple thérapie vs LABA/LAMA ?

- Diminution significative des taux d'exacerbations annuels modérées à sévères avec trithérapie vs. LABA/LAMA
  - KRONOS : 0,46 vs 0,95
  - IMPACT 0,91 vs. 1,21
  - ETHOS 1,08 vs. 1,42
  - TRIBUTE 0,5 vs 0,59

# Triple thérapie vs LABA/LAMA ?

- Diminution significative des taux d'exacerbations annuels modérées à sévères avec trithérapie vs. LABA/LAMA
  - KRONOS : 0,46 vs 0,95
  - IMPACT 0,91 vs. 1,21
  - ETHOS 1,08 vs. 1,42
  - TRIBUTE 0,5 vs 0,59
- Amélioration du VEMS dans 3 études / 4 : différences faibles (22 à 54 mL)
- Améliorations modestes de la qualité de vie : amélioration SGRQ de 1,2 à 1,9 points (< seuil pertinence clinique de 4 points)
- Amélioration mortalité toutes causes dans IMPACT et ETHOS
- Pneumonies :
  - pas de différence dans KRONOS et TRIBUTE
  - Plus fréquentes dans IMPACT (8% vs 5%) et dans ETHOS (4,2% vs 2,3%)

# Triple thérapie vs CSI/LAMA ?

Singh D et al.	<i>Lancet</i>	2016	TRILOGY	Analyse post-hoc (essai randomisé)	VEMS < 50 %	≥ 1 exacerbation modérée à sévère dans les 12 derniers mois	CSI/LABA (73 %), LABA/LAMA (15 %)
Fergusson G et al.	<i>Lancet Respir Med</i>	2018	KRONOS	Analyse post-hoc (essai randomisé)	25 % ≤ VEMS < 80 %	—	LABA (FOR) + CSI (BUD) + LAMA (GLY) LABA (FOR) + CSI (BUD) LABA (FOR) + LAMA (GLY) CSI (FLU) + LABA (VIL) + LAMA (UME) CSI (FLU) + LABA (VIL) LABA (VIL) + LAMA (UME)
Pascoe S et al.	<i>Lancet Respir Med</i>	2019	IMPACT	Analyse post-hoc (essai randomisé)	VEMS < 50 % + ≥ 1 exacerbation modérée à sévère dans les 12 derniers mois OU 50 % < VEMS < 80 % + ≥ 1		

+ ETHOS : CSI/LABA/LAMA vs LABA/LAMA et vs CSI/LABA sur 1 an, obstruction bronchique modérée à sévère et historique d'exacerbations modérées à sévères

+ FULFIL : CSI/LABA/LAMA vs CSI/LABA 1 an, VEMS < 50% avec ou sans exacerbation(s) ou 50-80% avec exacerbation(s)

# Triple thérapie vs CSI/LAMA ?

- Amélioration du VEMS: FULFIL et TRILOGY, IMPACT et KRONOS 63 à 171 mL
- Diminution taux annuel d'exacerbations :
  - TRILOGY 0,41 vs. 0,53
  - FULFIL 0,22 vs 0,34
  - IMPACT 0,91 vs 1,07
  - KRONOS : 0,46 vs 0,56
  - ETHOS 1,08 vs 1,24
- Amélioration qualité de vie sans atteindre seuil pertinence clinique



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



TEXTE OFFICIEL

## Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable. Position de la Société de pneumologie de langue française. Actualisation 2021



En résumé, concernant la trithérapie LABA/LAMA/CSI

- Les trithérapies fixes LABA/LAMA/CSI diminuent le risque d'exacerbations modérées à sévères, améliorent la fonction pulmonaire, la qualité de vie et la dyspnée par rapport aux bithérapies, même si les amplitudes d'effets sont relativement modestes.
- Elles exposent au risque d'effets secondaires de la corticothérapie inhalée, notamment les pneumonies.
- Les trithérapies devraient être réservées aux patients présentant des d'exacerbations modérées à sévères malgré une bithérapie (CSI/LABA ou LABA/LAMA) bien conduite et en l'absence d'effets indésirables antérieurs des CSI, et aux patients présentant une dyspnée persistante sous bithérapie CSI/LABA.

  
10<sup>ème</sup> Symposium  
de santé respiratoire  
Nouvelle-Aquitaine

# 📌 Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

Linda Nici ,  Manoj J. Mammen , Edward Charbek ,  Paul E. Alexander , David H. Au , Cynthia M. Boyd , Gerard J. Criner ,  Gavin C. Donaldson , Michael Dreher , Vincent S. Fan ,  Andrea S. Gershon , [Show All...](#)

2. In patients with COPD who complain of dyspnea or exercise intolerance despite the use of dual therapy with LABA/LAMA, is triple therapy with ICS/LABA/LAMA more effective than and as safe as dual therapy with LABA/LAMA?

In patients with COPD who complain of dyspnea or exercise intolerance despite dual therapy with LABA/LAMA, we suggest the use of triple therapy with ICS/LABA/LAMA over dual therapy with LABA/LAMA in those patients with a history of one or more exacerbations in the past year requiring antibiotics or oral steroids or hospitalization.

Conditional

Moderate certainty

  
10<sup>ème</sup> Symposium  
de santé respiratoire  
Nouvelle-Aquitaine

# Sevrage des CSI

En résumé, il est proposé que la décision d'un sevrage en CSI

- Nécessite d'évaluer la balance bénéfique/risque des CSI (antécédents d'asthme, d'exacerbations fréquentes de BPCO, de pneumonies, éosinophilie).
- Nécessite de programmer/optimiser la décroissance en instaurant une double bronchodilatation si nécessaire.
- Soit envisagée en l'absence d'exacerbations modérées à sévères pendant un an [2].
- Nécessite d'instaurer un suivi particulièrement régulier la première année de sevrage des CSI [72], surtout en cas d'éosinophilie sanguine  $> 300/\text{mm}^3$ .
- Ne soit pas envisagée chez les patients présentant une éosinophilie sanguine  $\geq 300/\mu\text{L}$  et des antécédents d'exacerbations fréquentes, en l'absence de pneumonie.

## En résumé : Triple thérapie dans la BPCO

- Pas en première intention
- En priorité chez exacerbateurs malgré une bithérapie → effet principal sur les exacerbations modérées à sévères
- Peu de données sur amélioration de la dyspnée
- Risque potentiellement augmenté de pneumonies
- Sevrage de CSI à envisager régulièrement

Merci de votre attention



  
10<sup>ème</sup> Symposium  
de santé respiratoire  
Nouvelle-Aquitaine