

Intérêt d'une association fixe LABA + LAMA pour traiter une BPCO ?

Contexte

Le consensus international Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) annuellement mis à jour, recommande de plus en plus des traitements associés en cas de BPCO. Ce consensus a adopté depuis 2011 une nouvelle répartition des patients atteints de BPCO en 4 groupes (ABCD) suivant les symptômes cliniques et/ou le nombre d'exacerbations. Parallèlement aux recommandations de ce consensus, des associations fixes de bronchodilatateurs à longue durée d'action (LABA + LAMA) ou d'un bronchodilatateur à longue durée d'action avec un corticostéroïde inhalé (LABA + CSI) ont et vont être mises sur le marché, une association triple (umécliclinium + vilantérol + fluticasone) étant même annoncée. Disposons-nous de preuves de l'intérêt de ces associations fixes? Le remboursement récent d'une première spécialité associant LAMA et LABA est l'occasion d'en analyser l'utilité.

Question clinique

Chez des patients souffrant de BPCO sévère ou très sévère, quelles sont l'efficacité, en termes de réduction des exacerbations, et la tolérance d'une association fixe d'un LABA, l'indacatérol, à un LAMA, le glycopyrronium, versus un LAMA seul, versus tiotropium, sur 64 semaines de traitement ?

Résumé

Analyse

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Référence

Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.

Population étudiée

- 2244 patients \geq 40 ans souffrant de BPCO (GOLD III ou IV selon GOLD 2010), avec au moins 1 exacerbation durant la dernière année requérant corticostéroïdes systémiques ou antibiotiques ou les deux (= exacerbation au moins modérée), \geq 10 paquets-année
- critères d'exclusion : fort nombreux (26 dans l'annexe de l'article), parmi lesquels : exacerbation traitée (antibiotiques, corticostéroïdes systémiques, hospitalisation) durant les 6 dernières semaines ou pendant la période de pré-inclusion, patients avec un diabète non contrôlé, patients incapables d'utiliser un inhalateur à poudre, patient non observant, ...
- caractéristiques des patients inclus : âge moyen de 63 ans, 75% d'hommes, 44 à 47 paquets-année en moyenne, 38% de fumeurs actuels, VEMS post bronchodilatation moyen de 37% des valeurs prédites, 22% à 24% des patients avec \geq 2 exacerbations sur l'année précédente, 75% sous CSI (poursuivi durant l'étude).

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée (versus tiotropium, en ouvert), en groupes parallèles, multicentrique (362), internationale (27 pays)
- intervention: QVA149 (indacatérol 110 μ g + glycopyrronium 50 μ g) (n = 741), versus glycopyrronium 50 μ g avec Breezhaler (n = 741), et, en ouvert, tiotropium 18 μ g avec Handihaler (n = 742), tous médicaments administrés 1x/j
- arrêt des bronchodilatateurs à longue durée d'action (y compris théophylline)
- durée de l'étude : 64 semaines (suivi pouvant être poursuivi jusqu'à un total de 76 semaines mais résultats au-delà de 64 semaines non donnés)
- **analyse en ITT modifiée** (minimum 1 dose) et **LOCF** pour le critère primaire.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : fréquence d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO versus glycopyrronium (journalier complété par le patient + appel téléphonique tous les 15 jours)
- critères de jugement secondaires : fréquence d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO versus tiotropium, tests respiratoires, qualité de vie (St George's respiratory Questionnaire - SGRQ), délai de survenue d'une exacerbation modérée à sévère, nombre de jours avec exacerbation

- effets indésirables (jusqu'à 30 jours après l'arrêt du médicament d'étude).

Résultats

- patients sortis de l'étude : 25%
- critère de jugement primaire : exacerbations modérées à sévères : 0,84 (avec IC à 95% de 0,75 à 0,94) pour le QVA149 versus 0,95 (avec IC à 95% de 0,85 à 1,06) pour le glycopyrronium soit un RR de 0,88 avec IC à 95% de 0,77 à 0,99 ; p = 0,038
- critères de jugement secondaires : exacerbations modérées à sévères QVA149 versus tiotropium : RR de 0,90 avec IC à 95% de 0,79 à 1,02 ; p = 0,096 ; SGRQ : différence moyenne non cliniquement pertinente (4 unités au moins) entre les bras d'étude et nombres de sujets avec différence d'au moins 4 unités non SS différents à 64 semaines
- effets indésirables : 678 (93%) des 729 patients sous QVA149, 694 (94%) des 740 patients sous glycopyrronium et 686 (93%) des 737 patients sous tiotropium
- effets indésirables sévères : 167 (23%) sous QVA149, 179 (24%) sous glycopyrronium et 165 (22%) sous tiotropium ; surtout aggravation de la BPCO : 107 (15%) sous QVA149, 116 (16%) sous glycopyrronium et 87 (12%) sous tiotropium.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'association de deux bronchodilatateurs QVA149 est supérieure, en termes de prévention d'exacerbations de BPCO modérées à sévères, versus un LAMA seul, le glycopyrronium, avec amélioration concomitante de la fonction pulmonaire et de l'état de santé. Ces résultats montrent la possibilité d'une bronchodilatation double comme option thérapeutique chez des patients avec une BPCO sévère et très sévère.

Financement de l'étude firme Novartis Pharma AG qui a également financé la préparation du rapport final réalisé par 2 rédacteurs médicaux professionnels.

Conflits d'intérêt des auteurs cinq des auteurs sont employés par le sponsor et ont contribué au protocole, à la préparation, à la réalisation de l'étude ainsi qu'à l'analyse et à l'interprétation des résultats; les 5 autres auteurs déclarent de nombreux conflits d'intérêt avec plusieurs firmes pharmaceutiques.

Abbréviations

CSI: corticostéroïde inhalé (béclométasone, budésonide, ciclesonide, fluticasone) ; LABA : Long Acting Beta2 Agonist, Béta2 mimétique à longue durée d'action (formotérol, indacatérol, olo-datérol, salmétérol, vilantérol) ; LAMA : Long Acting Muscarinic Antagonists, Anticholinergique à longue durée d'action (aclidinium, glycopyrronium, tiotropium, umécliclinium)

Considérations sur la méthodologie

Cette RCT présente plusieurs aspects positifs au point de vue méthodologique. La randomisation est aléatoire avec stratification selon le status tabagique (fumeur actuel ou non) et l'utilisation ou non de CSI. Le respect du secret d'attribution (sauf groupe tiotropium, médicament distribué par chaque centre) semble correct. Le critère de jugement primaire n'est pas un critère de jugement intermédiaire souvent utilisé dans les publications concernant de nouveaux bronchodilatateurs. Les exacerbations de BPCO et leur répétition accélèrent le déclin de la fonction respiratoire, réduisent les capacités physiques du patient, appauvrissent son état de santé et sont liées à un risque accru de décès¹. C'est donc un bon critère d'évaluation, cliniquement pertinent dans l'évaluation d'un traitement de la BPCO, préférable à des tests respiratoires. Le suivi des événements cliniques est étroit dans cette étude. Les auteurs donnent, en annexe, des analyses avec imputation des données manquantes et par protocole, avec des résultats similaires à ceux en ITTm. Une analyse post-hoc en scénario pessimiste (arrêt de traitement = échec) rend les résultats non significatifs.

Les limites de cette étude sont par ailleurs nombreuses. Les patients sous tiotropium sont traités en ouvert, ce qui peut biaiser les résultats (par exemple au niveau du rapport d'événements); les auteurs justifient ce choix par l'absence de disponibilité d'un dispositif d'aérosol similaire. L'implication du sponsor est maximale à tous les stades de l'étude et de la publication. Dans les annexes, si le nombre de patients inclus est donné par pays, le nombre de patients par centre (362 au total) n'est pas donné. Avec une moyenne de 6 patients par centre, évoquer une étude d'essai² est très tentant.

Conclusion de Minerva

Cette RCT, profondément empreinte du contrôle de la firme productrice du médicament à tous les stades de l'étude et de la publication, ne montre pas de bénéfice cliniquement pertinent de l'association indacatérol (LABA) + glycopyrronium (LAMA) versus glycopyrronium seul, et une absence de différence versus tiotropium comme contrôle actif (utilisé en ouvert).

Pour la pratique

Dans leur consensus, les auteurs de GOLD (mise à jour de 2014 - GOLD 2014)¹⁴ recommandent, pour les patients avec risque accru d'exacerbations, des associations en alternative à une monothérapie. Pour le groupe C (paucisymptomatique), ils mentionnent cependant l'absence de bonne étude à long terme concernant l'association LAMA + LABA et, pour l'association LAMA + CSI qu'ils recommandent, l'absence de preuve. Pour le groupe D fort symptomatique, ils recommandent l'association LABA + CSI, mais aussi l'association LABA + CSI + LAMA sur base d'une étude de 12 semaines¹⁵. Les preuves de l'intérêt d'associations autres que LABA + CSI semblent donc (très) faibles pour un traitement d'une BPCO. L'intérêt d'une démarche thérapeutique basée sur 4 groupes de patients (ABCD) n'est pas montré dans les études, études qui se basent toujours sur la classification en fonction des données spirométriques. L'étude analysée ici conforte ces dernières considérations, dont un intérêt mal démontré des associations fixes avec un LAMA pour traiter la BPCO.

Interprétation des résultats

La sélection des patients inclus dans cette étude est rigoureuse: longue liste de critères d'exclusion, jusqu'à ¾ des patients recrutés non inclus (en Irlande selon les chiffres disponibles sur le web). L'extrapolabilité des résultats de cette étude est donc limitée. Soulignons aussi que les patients ont été caractérisés selon l'ancienne classification GOLD, ce qui ne nous permet aucune conclusion suivant la nouvelle classification et notamment le nombre d'exacerbations annuelles. Nous avons souligné, dans la revue *Minerva*^{3,4}, que cette proposition de groupes de patients par GOLD ne reposait pas sur des preuves solides, ne faisait pas l'unanimité et ne disposait pas de preuve de son intérêt en termes de prédiction de la mortalité.

La question primordiale est la pertinence clinique des différences observées. La différence QVA149 versus glycopyrronium pour la fréquence des exacerbations modérées ou sévères est statistiquement significative (RR 0,88) mais la limite supérieure de l'intervalle de confiance frôle l'absence de différence (0,99), ce qui jette un doute quant à la pertinence clinique de cette différence. Pour les exacerbations sévères uniquement (incidence faible), il n'y a pas de différence significative QVA149 versus glycopyrronium (0,81 avec IC à 95% de 0,60 à 1,10) ni QVA149 versus tiotropium (1,16 avec IC à 95% de 0,84 à 1,61) et davantage d'exacerbations sous glycopyrronium versus tiotropium (1,43 avec IC à 95% de 1,05 à 1,97). Cette étude inclut une majorité de patients n'ayant présenté qu'une exacerbation (au moins modérée) durant l'année précédente (75 à 77% selon les groupes). En cours d'étude, le nombre d'exacerbations modérées ou sévères est en médiane (avec écarts) de 1 (0 - 8) sous QVA149, de 1 (0 - 9) sous glycopyrronium, de 1 (0 - 11) sous tiotropium avec une incidence annualisée respectivement de 0,84 (avec IC à 95% de 0,75 à 0,94) sous QVA149, de 0,95 (avec IC à 95% de 0,85 à 1,06) sous glycopyrronium, de 0,93 (avec IC à 95% de 0,83 à 1,04) sous tiotropium. Il faudrait donc, en moyenne, 10 ans de traitement par QVA149 plutôt que par glycopyrronium pour observer une exacerbation modérée ou sévère en moins.

Nous avons aussi déjà souligné dans la revue *Minerva* l'importance de tenir compte du nombre de patients présentant un événement et non (seulement) du nombre moyen d'événements⁵. Comme dans d'autres études, les auteurs de cette étude-ci ne mentionnent pas ces chiffres. Les données en annexe sur le web nous montrent cependant les pourcentages de patients ne présentant pas d'exacerbations en cours de traitement : 42,5% sous QVA149, 42,4% sous glycopyrronium et 45,5% sous tiotropium. Le nombre de patients ayant présenté au moins une exacerbation est donc semblable (versus glycopyrronium) ou même plus élevé (versus tiotropium) avec le QVA149.

Mise en perspective des résultats

Voire site web

Références voir site web