

# Association furoate de fluticasone + vilantérol chez les patients présentant une BPCO modérée et à risque cardiovasculaire élevé : impact sur la mortalité ?

## Référence

Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al; SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1

## Analyse de

Alain Van Meerhaeghe, Service de pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi

## Question clinique

Chez les patients souffrant d'une BPCO modérée et présentant une histoire ou un risque accru de maladies cardiovasculaires, le traitement par un CSI (furoate de fluticasone), un LABA (vilantérol) ou l'association des 2, peut-il, versus placebo, réduire la mortalité ?

## Contexte

La BPCO est particulièrement associée à un accroissement de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires et une analyse post hoc de l'étude TORCH (1) suggérait que le traitement combiné d'un corticostéroïde inhalé (CSI) à un bêta-2 mimétique de longue durée d'action (LABA) (propionate de fluticasone + salmétérol) pouvait réduire la mortalité cardiovasculaire. L'hypothèse de travail de la présente RCT était qu'au sein d'une population atteinte de BPCO modérée et souffrant de maladies cardiovasculaires ou à risques cardiovasculaires élevés, une réduction de la mortalité pourrait être montrée sous thérapie combinée (furoate de fluticasone + vilantérol) versus placebo.

## Résumé

### Population étudiée

- critères d'inclusion : patients âgés de 40 à 80 ans, VEMS post bronchodilatation entre 50 et 70% des valeurs prédites (GOLD II), VEMS/CVF  $\leq 0,70$ , score au mMRC  $\geq 2$ , tabagisme  $\geq 10$  années-paquets, et présentant soit une maladie cardiovasculaire soit un risque cardiovasculaire élevé (défini comme âge  $> 60$  ans, et prenant un traitement pour plus de deux des conditions suivantes : hypercholestérolémie, hypertension artérielle, diabète ou artérite périphérique)
- critères d'exclusion : pathologie respiratoire autre que BPCO, oxygénation au long-cours, chirurgie pulmonaire de réduction, corticothérapie orale, insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association classe IV ou fraction d'éjection (FE)  $< 30\%$ ), atteinte rénale terminale, espérance de vie inférieure à 3 ans, ainsi que les patients ne supportant pas une période lavage de leurs CSI, LABA ou LAMA habituels 48 heures avant randomisation
- inclusion de 16590 patients (16485 inclus dans l'analyse en intention de traiter), âgés de 65 ans en moyenne, 45 à 47% des patients inclus dans les différents bras étaient fumeurs actifs, 40% des patients ont eu 1  $\geq$  exacerbation(s) l'année précédant l'inclusion (GOLD II groupe B) (85%) et  $\geq 2$  exacerbations l'année précédant l'inclusion (GOLD II groupe D) (15%) selon la nouvelle classification GOLD 2017 (2)
- 1/3 étaient avant l'entrée dans l'étude sous LABA, environ 15% sous antagonistes muscariniques à longue durée d'action (LAMA) et 1/3 sous CSI ; 3/4 des patients étaient

atteints d'une pathologie cardiovasculaire ou d'un diabète avec atteinte d'organe cible et 1/4 présentaient un risque cardiovasculaire élevé, PA moyenne de 135/80 mmHg

- le tiotropium (LAMA) était permis durant l'étude après que le patient ait présenté des exacerbations modérées multiples.

### Protocole d'étude

- **étude** randomisée, multicentrique (1368 centres répartis dans 43 pays), **en groupes parallèles**, en double aveugle, contrôlée par placebo
- 4 bras de traitement : vilantérol (VI 25 µg) (n = 4140) - furoate de fluticasone (FF 100 µg) (n = 4157) - association furoate de fluticasone/vilantérol (FF/VI 100/25 µg) (n = 4140) - placebo inhalé (n = 4131)
- suivi tous les 3 mois pour vérifier le statut vital, les effets indésirables, les médicaments pris, et effectuer une spirométrie post bronchodilatation ; examen médical à 3 mois puis tous les 6 mois.

### Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : nombre de décès (mortalité de toute cause sous CSI + LABA versus placebo)
- une procédure statistique hiérarchique est ici utilisée avec choix a priori des critères secondaires (*cf. considérations sur la méthodologie*)
- critères de jugement secondaires : taux de déclin du VEMS dans les différents bras de l'étude et un critère cardiovasculaire composite comprenant : décès d'origine cardiovasculaire + infarctus du myocarde + angor instable + accident vasculaire cérébral + accident ischémique transitoire
- le nombre d'exacerbations était un critère additionnel : une exacerbation requérant des antibiotiques et/ou des corticostéroïdes systémiques était définie comme modérée, une exacerbation sévère était définie comme requérant l'hospitalisation
- les effets indésirables ont été répertoriés à chaque visite et compilés pour offrir une meilleure compréhension des termes utilisés
- mesure par rapports de hasards (HR) calculés à partir d'un modèle multivarié de Cox
- analyse en intention de traiter (ITT).

### Résultats

- la durée maximale du suivi a été de 4 ans, avec une médiane de 1,8 années (avec IQR de 1,2 à 2,6 ans) ; le statut vital était connu en fin d'étude pour 16480 patients des 16485 inclus dans l'ITT
- critères de jugement primaires :

	Placebo	Fluticasone	Vilantérol	FF*/Vilantérol
Patients (n)	4111	4135	4118	4121
Décès de toute cause : n (%)	275 (6,7%)	251 (6,1%)	265 (6,4%)	246 (6,0%)
HR ** (avec IC** à 95%) ; valeur de p		0,91 (0,77 à 1,08) ; p = 0,284	0,96 (0,81 à 1,14) ; p = 0,655	0,88 (0,74 à 1,04) ; p = 0,137

\* FF = furoate de fluticasone ; \*\* HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance

- 43% des décès ont été catégorisés d'origine cardiovasculaire, 23% de cancers et 13% de causes respiratoires
- les critères de jugement secondaires examinés n'ont que des valeurs exploratoires :
  - le différence de déclin du VEMS entre le placebo et la combinaison (CSI-LABA) était de 8 ml/an (avec IC à 95% de 1 à 15 ml/an) en faveur du bras CSI-LABA (46 ml/an versus 38 ml/an)

- aucun effet du traitement n'a été mis en évidence sur le critère de jugement cardiovasculaire composite (HR de 0,93 avec IC à 95% de 0,75 à 1,14)
- taux annuel d'exacerbations modérées + sévères dans le groupe placebo a été de 0,35 comparé à 0,25 dans le groupe thérapie combinée ( $p < 0,0001$ ) ; le taux annuel d'exacerbations sévères dans le groupe placebo a été de 0,07 comparé à 0,05 dans le groupe thérapie combinée ( $p = 0,0004$ ) ; pour ces deux critères, l'IC à 95% n'est pas donné
- pas de différence du nombre de pneumonies entre le bras placebo et le bras CSI-LABA ; proportion d'autres événements indésirables sévères rapportés (arythmies, fractures, troubles oculaires) similaires entre les 4 bras (22 - 23%).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez les patients atteints de BPCO modérée associée à un risque cardiovasculaire élevé, le traitement par furoate de fluticasone et vilantérol n'affecte pas la mortalité ni les critères de jugement cardiovasculaires, mais est associé à moins d'exacerbations et est bien toléré. Le furoate de fluticasone seul ou en combinaison avec le vilantérol semble réduire le taux de déclin du VEMS.

### Financement de l'étude

Etude sous totale mainmise de la firme GlaxoSmithKline, firme productrice du furoate de fluticasone, du vilantérol, et de leur association.

### Conflits d'intérêts des auteurs

Les liens d'intérêts des auteurs avec l'industrie pharmaceutique sont multiples.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

La conception (design) de cette RCT en double aveugle, placebo contrôlée avec 4 bras tenant compte du nombre d'événements, offrent une puissance statistique importante. La randomisation est correctement décrite, faites par blocs. Un comité scientifique composé de 6 chercheurs et de 3 employés de la firme était responsable du design, de la conduite, de la procédure statistique, de la revue et de l'interprétation des résultats. Les données de 5 centres ont été exclues car ne répondant pas aux standards de Good Clinical Practice and Ethical Practice. Les critères de jugement primaire et secondaires sont correctement définis. Pour le critère de jugement primaire, une catégorisation de la cause de décès par un comité utilisant toutes les informations disponibles (données de l'étude, certificat de décès, autopsies et cetera) a été réalisée. Selon le protocole de l'étude, ce comité était « indépendant », mais aucune précision n'est donnée quant à cette indépendance. L'inclusion de patients présentant des comorbidités cardiovasculaires élargit la validité externe. Le critère primaire n'est pas atteint mais néanmoins cela rassure le clinicien sur la sécurité de ces médicaments chez de tels patients. La méthode séquentielle hiérarchique utilisée pour les critères de jugement, empêchant une inflation du **risque  $\alpha$**  et acceptée depuis 2002 par l'agence européenne du médicament (3), implique que puisque le critère de jugement primaire n'est pas statistiquement significatif, alors les critères secondaires, choisis a priori, ne sont que purement exploratoires et ne peuvent être la base d'inférences.

### Mise en perspective des résultats

Cette étude est, après la RCT TIOSPIR publiée en 2013 (4) comparant la mortalité entre le tiotropium Respimat et Handihaler ( $n = 17183$  et  $17135$  patients avaient au moins reçu une dose du traitement alloué), la plus grande concernant la BPCO évaluant la mortalité totale. Elle complète de manière importante l'étude TIOSPIR (4) avec comme avantage la présence d'un bras placebo. Nous voulons relever une faiblesse de la conception de l'étude car celle-ci pouvait mettre théoriquement et pratiquement le bras placebo en situation de faiblesse. En effet, parmi tous les

patients BPCO GOLD II (groupe B ou groupe D) recrutés pour cette étude, on peut voir qu'environ 1/3 des patients étaient sous LABA, 15 - 16% sous LAMA et 1/3 sous CSI. 40% avaient eu des exacerbations dans l'année précédente, 25% une exacerbation et 15% au moins 2. Ces patients étaient probablement soit sous médication unique (LABA ou LAMA, soit sous association LABA - CSI, comme le recommande les GPC. Un lavage de toutes ces médications a été réalisé et ont été exclus 614 patients qui n'ont pas passé le cap de la période de lavage d'au moins 48 heures. Ce qui, il faut bien en convenir, est extrêmement court dans le cadre de la BPCO et ne permet pas de juger correctement de l'effet de l'arrêt du traitement pour un certain nombre d'entre eux. Nous voyons grâce à la randomisation, vu le grand nombre, une équilibration assez parfaite entre les bras des types de patients en regard des exacerbations. Les patients du bras placebo ont perdu leurs traitements et donc les 40% à risque d'exacerbation selon les chiffres de l'année précédant l'inclusion étaient désavantagés au départ par rapport aux trois autres bras. Il y a donc à notre sens une mise en faiblesse du bras placebo (GOLD II groupe B ou groupe D) par rapport aux exacerbations et aux symptômes.

Les critères de jugement secondaires examinés concernaient le déclin du VEMS et le taux annuel d'exacerbations modérées et sévères. Le déclin annuel du VEMS atteignait 46 ml dans le groupe placebo et 38 ml dans le groupe CSI + LABA. Pour des patients BPCO de stade GOLD II qui avaient à l'inclusion dans l'essai un VEMS de 1700 ml, cette différence est cliniquement non pertinente, elle représente en pourcentage : 0,47% (avec IC à 95% de 0,06% à 0,88%). De même, le taux annuel d'exacerbations modérées et sévères, est de 0,35 dans le groupe placebo et 0,25 dans le groupe thérapie combinée. Pour le taux annuel d'exacerbations sévères, il n'est que de 0,07 dans le groupe placebo et de 0,06 dans le groupe thérapie combinée. Ces différences ne sont pas non plus cliniquement pertinentes au sein de ce groupe de patients. De plus, le clinicien doit obtenir pour un jugement rationnel, non seulement les taux d'exacerbations mais aussi le nombre de patients ayant présenté au moins une exacerbation. Les patients BPCO GOLD II du groupe D (15% de la population de la RCT) sont probablement à la base des différences minimales observées. Cette information manquante qui est récurrente dans les RCTs concernant la BPCO, empêche une analyse de sous-groupes et incline le clinicien à prescrire un traitement à toute la population représentée dans l'essai. De plus cela amène à des calculs erronés du NNT (5,6).

Le **questionnaire respiratoire de Saint Georges** évaluant la modification de la qualité de vie a été prélevé sur un échantillon de l'essai (27%), mais les résultats ne sont pas montrés, laissant supposer une absence de toute différence statistique.

Enfin la survenue de pneumonies non directement reprises dans les critères de jugement de l'étude ne montre pas de différence entre le groupe placebo et les autres bras sauf le bras vilantérol qui compte un nombre inférieur de pneumonies par rapport aux autres bras mais encore une fois la procédure statistique ne permet qu'une approche exploratoire et non pas strictement inférentielle.

### **Comparaison par rapport à d'autres études**

Les résultats ne montrent pas de diminution de la mortalité contrairement à l'hypothèse des auteurs. L'étude TORCH publiée en 2007 (7) et discutée dans Minerva (8) n'avait pas pu montrer, chez des patients atteints de BPCO, de diminution de la mortalité par un traitement associant salmétérol (LABA) et fluticasone (CSI) versus placebo ou versus monothérapie avec chacun de ces médicaments. Une des explications possible avait été de dire que les CSI n'avaient pas été réservés aux patients atteints d'exacerbations durant les années précédentes, ce qui ne correspondait déjà pas aux recommandations GOLD en cours à l'époque (2). Les critères d'inclusion de l'étude SUMMIT ne permettent pas d'éclaircir ce point de façon objective sans une étude spécifique relative au sous-groupe concerné. Les auteurs de l'étude SUMMIT, discutée ici, rejettent un manque de compliance qui pourrait également expliquer les résultats observés. La compliance a été l'objet d'une attention particulière et les auteurs n'ont relevé aucune anomalie importante. Ils avancent dès lors une autre hypothèse : la durée du traitement n'a pas été assez longue pour pouvoir mettre en évidence une différence en termes de mortalité totale. Cette hypothèse devra être explorée dans des études futures avant de pouvoir conclure.

## Conclusion de Minerva

Contrairement à l'hypothèse de travail, la RCT SUMMIT de grande taille et bien réalisée d'un point de vue méthodologique, ne détecte pas d'effets positifs du furoate de fluticasone, du vilantérol ou de l'association des 2, versus placebo, sur la mortalité des patients BPCO modérés et présentant des comorbidités cardiovasculaires ou à haut risque cardiovasculaire. Elle rassure cependant le clinicien de l'absence d'effets cardiovasculaires délétères et élargit la validité externe de la prescription des médicaments étudiés (furoate de fluticasone, vilantérol ou association des 2). Les critères secondaires rapportés ne permettent qu'une approche exploratoire mais pose la question de l'utilité globale de la prescription des LABA et CSI, seuls ou en association, dans la population étudiée.

## Pour la pratique

Les recommandations de GOLD 2017 (2) relatives à la prise en charge de la BPCO avec un CSI sont qu'il n'y pas d'argument pour une administration systématique de l'association LABA + CSI mais elle doit être envisagée chez des patients avec des antécédents d'exacerbations sous traitement approprié LABA et/ou LAMA (niveau d'évidence scientifique A). Pour rappel, l'usage à long terme d'un CSI en monothérapie en cas de BPCO n'est pas recommandé (niveau d'évidence scientifique A).

L'analyse factuelle de la présente RCT d'une durée médiane de 1,8 années chez des patients présentant une BPCO avec un VEMS post bronchodilatation entre 50 et 70% des valeurs prédites (GOLD II), un VEMS/CVF  $\leq 0,70$ , un score au mMRC  $\geq 2$ , un tabagisme  $\geq 10$  années-paquets, et présentant soit une maladie cardiovasculaire soit un risque cardiovasculaire élevé, ne montre pas de résultat statistiquement significatif en termes de mortalité globale ni pour le furoate de fluticasone, ni pour le vilantérol, ni pour l'association des 2. Elle ne montre pas non plus de résultats cliniquement pertinents en ce qui concerne la diminution du taux annuel d'exacerbations modérées et sévères. Tout au plus se montre-t-elle rassurante quant à la sécurité cardiovasculaire de ces molécules. L'arrêt du tabac reste plus que jamais l'arme nécessaire pour combattre la BPCO et particulièrement au stade GOLD II (9).

### Nom de marque

- furoate de fluticasone + vilantérol : Relvar®

### Références

1. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-25. DOI : 10.1136/thx.2010.136077
2. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org/> (accédé le 17/01/2017).
3. Points to consider on multiplicity issues in clinical trials. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2002.
4. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342
5. Chevalier P. L'estimation du NST : pièges. *MinervaF* 2013;12(9):116.
6. Aaron SD., Fergusson DA. Exaggeration of treatment benefits using the "event-based" number needed to treat. *CMAJ* 2008;179: 669-671. DOI: 10.1503/cmaj.080018
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89. DOI : 10.1056/NEJMoa063070
8. Sturtewagen JP. Association de salmétérol et de fluticasone : pas de réduction de la mortalité dans la BPCO. *MinervaF* 2007;6(6):84-6.
9. Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9. DOI: 10.2147/COPD.S27480