

Supériorité d'une association LABA/LAMA versus LABA/CSI pour la prévention des exacerbations en cas de BPCO en état stable ?

Référence

Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al; FLAME Investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016;374:2222-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385

Analyse de

Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi ; Laboratoire de médecine factuelle de l'ULB

Question clinique

L'association LABA/LAMA (indacatérol/glycopyrronium) est-elle supérieure à l'association LABA/CSI (salmétérol/fluticasone) chez des patients présentant une BPCO en état stable en termes de prévention d'exacerbations?

Contexte

La plupart des guides de pratique clinique (GPC) recommandent soit une association corticostéroïdes inhalés (CSI) avec un β_2 mimétique à longue durée d'action (LABA) soit un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) comme premier choix thérapeutique pour les patients BPCO avec symptômes fréquents et à haut risque d'exacerbations, comme le préconise GOLD (1). Le rôle d'un traitement associant un LABA à un LAMA n'est pas actuellement clairement défini (2,3).

Un essai clinique publié en 2008 (4) et analysé dans Minerva (5) avait montré que la combinaison d'un LABA à un CSI à dose fixe (salmétérol/fluticasone) et le tiotropium (LAMA) ont des effets similaires sur le taux des exacerbations de la BPCO chez les patients avec une histoire d'exacerbation. L'utilisation de longue durée des CSI est associée à des effets indésirables dont la pneumonie (6,7). Etant donné la potentialité des effets indésirables liés à l'utilisation à long-terme des CSI, les auteurs de la RCT FLAME veulent investiguer la non-infériorité de l'association LABA-LAMA (indacatérol/glycopyrronium) en une prise par jour comparée à la prise LABA-CSI (salmétérol/fluticasone) deux fois par jour dans la prévention des exacerbations de la BPCO.

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : âge > 40 ans, échelle de dyspnée du **mMRC** (échelle de dyspnée du MRC modifiée) ≥ 2 , VEMS en post-bronchodilatation de 25-59%, VEMS/CVF < 70%, fumeur ou ancien fumeur avec une histoire ≥ 10 paquets/an, exacerbations de BPCO traitées par corticostéroïdes systémiques et/ou antibiotiques dans l'année précédant l'inclusion
- critères d'exclusion : 33 rubriques d'exclusion dont diabète de type 1, diabète de type 2 non contrôlé, asthme, déficit en $\alpha 1$ antitrypsine, oxygénothérapie > 12 heures/jour, histoire d'un syndrome du QT long, fibrillation auriculaire paroxystique, glaucome à angle fermé, rétention urinaire, insuffisance rénale modérée à sévère, hypertrophie prostatique bénigne symptomatique sous traitement, prise d'antipsychotiques, grossesse
- population totale = 3362 ; population de l'**analyse en intention de traiter modifiée** (ITTm) = 3354 ; analyse par protocole = 3084
- âge moyen de 64,6 (ET 7,8) ans, 76,1% d'hommes, 39,6% de fumeurs actifs, VEMS moyen post bronchodilatation 44,1% de la valeur prédite, VEMS/CVF 41,6%, score moyen

au questionnaire respiratoire de Saint Georges de 47,3 points (ET 15,8) ; 80,6% ont eu une exacerbation dans l'année précédant l'inclusion et 19,3% ≥ 2 exacerbations

- classification de la sévérité de la BPCO selon les critères GOLD 2015 : groupe A 0,1% ; groupe B 24,4% ; groupe C 0,1% ; groupe D 74,8%
- traitements actifs : CSI 56,3%, LAMA 60,6%, LABA 67%.

Protocole d'étude

- **étude** randomisée, multicentrique (356 sites), internationale (43 pays), **de non infériorité**, à double insu, double placebo et à groupes parallèles avec une période d'essai (**run-in period**) de 4 semaines où les patients recevaient du tiotropium 18 μg une fois/jour
- période d'enrôlement : juillet 2013 - septembre 2015
- deux bras, allocation aléatoire dans un rapport 1:1 pour recevoir soit indacatérol (110 μg) + glycopyrronium (50 μg) une fois par jour (n = 1680), soit salmétérol (50 μg) + fluticasone (500 μg) deux fois par jour pendant 52 semaines (n = 1682) ; la randomisation a été produite par technologie interactive avec stratification en tenant compte du tabagisme, du niveau d'obstruction et de l'utilisation de CSI
- les patients ont été suivis durant 30 jours après arrêt du traitement donné durant l'étude
- le salbutamol (100 μg) était permis comme médication de secours.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : non-infériorité de l'association indacatérol-glycopyrronium versus salmétérol-fluticasone sur le taux annuel de tous types d'exacerbations de BPCO (légères-moderées-sévères)
 - si la non infériorité était établie, passage à un test de supériorité de l'association LABA-LAMA vs LABA-CSI sur le taux annuel global des exacerbations
- critères de jugement secondaires : le protocole inclut 27 critères secondaires dont 19 sont rapportés dans l'article publié et les annexes, le reste doit être recherché sur le site de ClinicalTrials.gov :
 - les taux annuels des exacerbations légères, moyennes et sévères ainsi que les résultats sommés des exacerbations modérées et sévères, le temps écoulé avant la première exacerbation quelle que soit sa catégorie, le temps avant une exacerbation modérée ou sévère et le temps avant une exacerbation sévère
 - la modification de la qualité de vie est évaluée au moyen du score au questionnaire respiratoire de Saint Georges (=SGRQ-C)
 - la différence mesurée dans le VEMS en pré-dose
 - l'utilisation du salbutamol
 - la mortalité totale ou cardiovasculaire
 - les effets indésirables : le nombre de pneumonies, de gripes et de candidose buccale
- analyse par protocole avait été pré-spécifiée pour le critère primaire et l'analyse en intention de traiter modifiée pour le calcul de la supériorité
- aucun ajustement pour la répétition des tests statistiques n'a été réalisé pour les autres critères de jugement.

Résultats

- dans le bras LABA-LAMA 1675 patients ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée et 1528 dans l'analyse par protocole. Dans le bras LABA-CSI, 1679 ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée et 1556 dans l'analyse par protocole

Tableau. Résultats des critères de jugement primaires et secondaires, exprimés en hazard ratio ou différence absolue avec IC à 95% et valeur de p, différence absolue et NNT ou NNH.

| | Indacatérol + glycopyrronium | Salmétérol + fluticasone | HR (avec IC à 95%) ; valeur de p ; ou DM | Réduction absolue des taux annuels (RAA) ou NNT/NNH | Commentaires |
|--|---|--------------------------|--|---|---|
| Critères de jugement primaires | | | | | |
| taux annuels exacerbations analyse PP | 3,59 | 4,03 | 0,89 (0,83 à 0,96) ; p = 0,003 | RAA 0,44 | critère de non infériorité |
| taux annuels exacerbations analyse par ITTm | 3,59 | 4,09 | 0,88 (0,82 à 0,94) ; p < 0,001 | RAA 0,50 | critère de supériorité |
| Critères de jugement secondaires | | | | | |
| | 77% des BPCO sous LABA-LAMA vs 82% sous LABA-CSI ont eu au moins une exacerbation (quelle que soit la sévérité) : NNT 20 sur 1 an (IC à 95% de 12,9 à 44) | | | | |
| exacerbations légères (taux/an) | 2,46 | 2,72 | 0,91 (0,83 à 0,99) ; p = 0,03 | RAA 0,26 | |
| exacerbations modérées (taux/an) | 0,81 | 0,98 | 0,83 (0,74 à 0,92) ; p < 0,001 | RAA 0,17 | |
| exacerbations sévères (taux/an) | 0,15 | 0,17 | 0,87 (0,69 à 1,09) ; p = 0,231 | | |
| exacerbations modérées ou sévères (taux/an) | 0,98 | 1,19 | 0,83 (0,75 à 0,91) ; p < 0,001 | RAA 0,21 | |
| temps pour première exacerbation (jours) | 71 | 51 | 0,84 (0,78 à 0,91) ; p < 0,001 | | |
| temps pour une exacerbation modérée ou sévère (jours) | 127 | 87 | 0,78 (0,70 à 0,86) ; p < 0,001 | | |
| temps pour une exacerbation sévère (jours) | NR | NR | 0,81 (0,66 à 1,00) ; p = 0,046 | | |
| SGRQ-C (moyenne à 1 an) | -3,1 | -1,9 | | | globalement non significatif du point de vue clinique |
| patients avec une différence clinique minimale significative (%) | 49,2 | 43,7 | | NNT 18 (IC à 95% de 11,3 à 47,5) | |

| | | | | | |
|---|-------|---------|---|-----------------------|--|
| médication de secours (nombre de bouffées/J) | -1,01 | -0,76 | - 0,25 (-0,38 à -0,12) ; p < 0,001 | | non significatif du point de vue clinique |
| modification du VEMS de pré-dose à 1 an (litre) | 0,015 | - 0,048 | DM ajustée de 0,062 (0,048 à 0,077) ; p < 0,001 | | n'atteint pas la pertinence clinique minimale (100-140 ml) |
| pneumonie (%) | 3,2 | 4,8 | | NNH 63 (34,2 à 363,1) | |
| influenza (%) | 2,1 | 3,3 | | NNH 84 (43,6 à 875,7) | |
| candidose orale (%) | 1,2 | 4,2 | | NNH 34 (24,3 à 51,6) | |
| mortalité (%) | 1,4 | 1,4 | NR | NR | |

PP = par protocole. ITTm = en intention de traiter modifiée. HR (hazard ratio = rapport des risques instantanés sur la durée de l'étude). RAA= réduction absolue dans les taux annuels.

NR = non rapporté. SGRQ-C : questionnaire respiratoire de Saint Georges pour le BPCO ; scores de 0 à 100.

Les NNT ne sont pas calculés lorsque l'article ou les annexes ne mentionnent que les taux des exacerbations et non pas le % de patients avec au moins une exacerbation. Les calculs sont faits avec le programme GraphPad.

- absence d'influence du taux des éosinophiles circulants sur les taux d'exacerbations, avec une différence qui reste similaire entre les deux bras dans ce sous-groupe défini a priori.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que parmi les patients BPCO qui ont une histoire d'exacerbations durant l'année précédant l'inclusion, l'association indacatérol-glycopyrronium est plus efficace que l'association salmétérol-fluticasone pour prévenir la survenue d'exacerbations.

Financement de l'étude

Le sponsor, Novartis, a été présent à quasi toutes les étapes de l'étude.

Conflits d'intérêts des auteurs

4 des co-auteurs sont des employés de la firme Novartis. Tous les autres auteurs rapportent des liens multiples et financiers avec l'industrie pharmaceutique et notamment Novartis.

Discussion

Considération sur la méthodologie

Cette RCT présente une méthodologie avec plusieurs points positifs (randomisation bien réalisée avec stratification sur des variables essentielles, puissance statistique appropriée, adjudication indépendante des critères de sécurité). C'est la première étude de grande taille qui évalue l'association LABA/LAMA versus LABA/CSI chez les patients BPCO sévères (VEMS moyen post bronchodilatation 44,1% et 75% sont classés en D). Le critère de jugement primaire est cliniquement pertinent : taux annuel d'exacerbations. La marge de non infériorité a été fixée à 1,15 (soit 15%), en prenant la valeur centrale de l'intervalle de confiance à 95% (0,75), mesurée dans l'étude TORCH (8), pour l'effet sur les exacerbations de l'association salmétérol-fluticasone par rapport au placebo. Ce calcul permet à l'association LABA-LAMA de garder un taux annuel d'exacerbations de 0,8625 par rapport aux résultats obtenus par le placebo dans l'étude TORCH. Une force également est l'analyse des exacerbations faite par régression binomiale négative qui suppose pour la modélisation statistique que chaque patient a sa propre dynamique en termes d'exacerbations (8) indépendamment de tous les autres et ainsi inclut la surdispersion dans le calcul de la variance et met à l'abri d'une signification statistique artificiellement exagérée, comme peut

le faire une modélisation de Poisson simple (9). On relève également un taux d'arrêt dans les deux bras similaire : indacatérol/glycopyrronium 16,6% (dont 46% avec effets indésirables) versus salmétérol/fluticasone 19% (dont 45% avec effets indésirables).

Parmi les limites de l'étude signalons l'analyse de supériorité qui a été réalisée non pas en ITT mais en ITTm. Cependant, ici, cela semble peu important car l'ITTm comprenait > 99% de tous les patients randomisés.

La période de pré-inclusion (run-in period) de 4 semaines, où tous les patients recevaient du tiotropium, a amené à l'exclusion de 32% des patients ce qui limite la validité externe de cette étude. Il faut cependant signaler que seuls 4,2% des patients ont arrêté pour effets indésirables. Tous les critères de jugement secondaires ne sont pas rapportés. Une perte du double insu a pu voir le jour au cours de l'essai avec le taux de pneumonie plus élevé dans le bras salmétérol/fluticasone induisant potentiellement une perte de validité interne de cette étude. Enfin, il faut rappeler le contrôle de la firme à toutes les étapes de l'étude.

Interprétation des résultats

Nous nous interrogeons sur la pertinence clinique des critères de jugement rapportés. Diminution du taux d'exacerbation annuel de 0,5 pour les exacerbations toute gravité confondue avec une absence de différence pour les exacerbations sévères (0,15/an pour indacatérol/glycopyrronium vs 0,17/an pour salmétérol/fluticasone) et sur la mortalité. De plus, comme déjà signalé (10), le clinicien a besoin des taux annuels et du pourcentage de patients avec au moins une exacerbation, car le taux annuel dépend de la fraction des BPCO qui sont des exacerbateurs fréquents et donc amène le clinicien à généraliser le traitement à tous les patients alors que, peut-être, seule la fraction des exacerbateurs fréquents en profitent. Les annexes permettent de calculer un NNT pour éviter une exacerbation toute gravité confondue sur une durée d'un an de 20 (avec IC à 95% de 12,9 à 44). De même le nombre de patients avec une différence d'au moins 4 points au questionnaire de Saint Georges, qui représente la différence minimale cliniquement pertinente (11) permet de calculer un NNT au profit de l'association LABA/LAMA de 18 (avec IC à 95% de 11,3 à 47,5). La durée de l'essai (52 semaines) est également un handicap pour l'évaluation de l'association LABA/LAMA dans le cadre de la BPCO. Rappelons que la durée maximale de l'évaluation de l'association indacatérol/glycopyrronium est de 64 semaines (2). Ceci pose problème car les médications actuelles n'ont pas montré de manière claire un rôle sur l'inflammation sous-jacente et ne modifient pas la progression de la maladie (12).

Mise en perspective des résultats de cette étude.

Une étude publiée en 2013 (2) et analysée dans Minerva (3) a fort bien résumé l'état de la question en ce qui concerne l'association indacatérol/glycopyrronium. Rappelons simplement la question toujours ouverte de la supériorité de la combinaison LABA/LAMA versus LAMA en monothérapie sur la réduction des exacerbations sévères (2,13). De même les résultats des études sur la triple association devraient bientôt être disponibles.

Conclusion de Minerva

Cet essai clinique sous contrôle serré de la firme, d'une durée de 52 semaines, montre des bénéfices cliniquement peu importants de l'association indacatérol/glycopyrronium versus l'association salmétérol/fluticasone chez des patients BPCO stable qui ont une histoire d'exacerbations durant l'année précédant l'inclusion (groupe B et D selon GOLD 2015) et ne montre rien sur les exacerbations sévères et la mortalité.

Dans cet essai, il faut traiter 20 patients pendant un an (avec IC à 95% de 13 à 44) par LABA/LAMA versus LABA/CSI pour éviter à l'un de ceux-ci une exacerbation lorsque l'on somme celles-ci quelle qu'en soit la gravité. De même, il faut traiter 18 patients pendant un an (avec IC à 95 % de 11,3 à 47,5) pour qu'un de ceux-ci bénéficie de la différence minimale (préétablie à 4 points) en termes de signification clinique selon le score du questionnaire respiratoire de Saint Georges.

Pour la pratique

Le guide de pratique de GOLD 2017 (1) recommande une prise en charge individualisée sur base des symptômes et risque d'exacerbation. Les lettres des groupes A à D guident la prise en charge thérapeutique en fournissant des informations sur l'intensité des symptômes et le risque d'exacerbations. Pour les patients du groupe D qui représentent 75% de la population de l'essai et concentrent les patients les plus symptomatiques (mMRC ≥ 2 et COPD assessment test (CAT) ≥ 10) et ayant une histoire d'exacerbations ≥ 2 ou ≥ 1 avec hospitalisation dans l'année écoulée), la combinaison LABA/LAMA est préférée comme option thérapeutique de départ par rapport aux monothérapies en vue de réduire le taux d'exacerbations mais le niveau de preuves est B. Cette association semble réduire les exacerbations par rapport à l'association LABA/CSI (niveau de preuve B) et les patients du groupe D sont à risque de développer une pneumonie sous CSI (niveau de preuve A). Les études pour la triple association (LABA/LAMA/CSI) d'une durée suffisante, sont en cours. Le guide de pratique de NICE n'a pas été mis à jour à notre connaissance depuis 2010 (14).

La RCT analysée ici va dans le sens des recommandations du guide de pratique GOLD mais le niveau de preuves est faible à modéré. En effet, la perte de 32% des patients durant la période d'essai (*run-in period*), et les 33 rubriques d'exclusion, limitent la validité externe. L'amplitude des effets est peu pertinente mais la sécurité semble meilleure en termes de pneumonies induites. Cet effet indésirable a pu entraîner une levée du double insu chez certains investigateurs et réduire la validité interne. La durée d'un an pour une pathologie comme la BPCO est trop courte et empêche le clinicien d'inférer de manière solide au-delà de cette durée.

Noms de marque

- indacatérol + glycopyrronium: Ultibro®
- salmétérol + fluticasone : Salmeterol/Fluticasone Cipla®, Seretide®

Références

1. 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/> (site web consulté le 17/01/2017).
2. 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3
3. Chevalier P. Intérêt d'une association fixe LABA + LAMA pour traiter une BPCO ? *MinervaF* 2015;14(1):6-7.
4. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC
5. Chevalier P. BPCO : LABA + corticostéroïde inhalé ou tiotropium ? *MinervaF* 2008;7(3):36-7.
6. Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia. *Chest* 2015;148:1177-83. DOI: 10.1378/chest.15-0627
7. Van Meerhaeghe A. BPCO et arrêt des corticostéroïdes inhalés : risque de pneumonie diminué ? *Minerva* bref 15/11/2016.
8. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89. DOI: 10.1056/NEJMoa063070
9. Keene ON, Calverley PM, Jones PW, et al. Statistical analysis of exacerbation rates in COPD: TRISTAN and ISOLDE revisited. *Eur Respir J* 2008;32:17-24. DOI:10.1183/09031936.00161507
10. Chevalier P. L'estimation du NST : pièges. *MinervaF* 2013;12(9):116.
11. Chevalier P. La différence minimale cliniquement pertinente. *MinervaF* 2015;14(3):37.
12. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm071575.pdf> (accessed 22/01/2017).
13. Van Meerhaeghe A, Vanhaeverbeek M. QVA149 versus glycopyrronium for COPD. *Lancet Respir Med* 2013;1:e22-3. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70115-2
14. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG101]. Published date: June 2010.