

LE MÉDICAMENT DU MOIS

TRIMBOW® OU TRIPLE ASSOCIATION BRONCHODILATRICE ET ANTI-INFLAMMATOIRE EN AÉROSOL DANS LA BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

CORHAY JL (1), BONHOMME O (2), GUIOT J (3)

RÉSUMÉ : Une triple association fixe en solution extrafine comprenant un corticostéroïde inhalé (CSI), le dipropionate de béclométasone, un β 2-agoniste à effet prolongé (LABA), le fumarate de formotérol, et un antagoniste muscarinique à action prolongée (LAMA), le bromure de glycopyrronium, a été développée pour le traitement de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Le Trimbow® est ainsi la première trithérapie en aérosol à dose fixe et contenant trois agents pharmacologiques (LABA-LAMA-CSI). Les études cliniques montrent que le Trimbow® améliore de nombreux paramètres tels que la fonction respiratoire, la qualité de vie, les symptômes et le taux d'exacerbations modérées à sévères, tout en étant bien toléré. Ces résultats justifient son utilisation dans la BPCO sévère à très sévère, avec exacerbations en dépit d'un traitement par LABA-LAMA ou LABA-CSI. Dans cet article, nous présentons une brève synthèse des principales études cliniques récentes sur le Trimbow®, sa comparaison avec d'autres agents/associations pharmacologiques régulièrement utilisés dans le traitement de la BPCO, ainsi que quelques informations pratiques sur son utilisation en routine.

MOTS-CLÉS : *Aérosol - Bronchodilatateur - Broncho-pneumopathie chronique obstructive - Exacerbation - Trithérapie*

TRIMBOW® : TWICE-DAILY TRIPLE COMBINATION FOR THE TREATMENT OF COPD

SUMMARY : Single-inhaler triple therapy in extrafine solution combining an inhaled corticosteroid (ICS), the dipropionate of beclomethasone, a long acting β 2-agonist (LABA), the fumarate of formoterol and an long-acting muscarinic antagonist (LAMA), the bromide of glycopyrronium, was developed for the treatment of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Trimbow® is the first triple therapy in spray with fixed dose and containing 3 pharmacological agents (LABA-LAMA-ICS). Clinical trials show that Trimbow® improves numerous parameters such as the respiratory function, the quality of life, the symptoms and the rate of moderate to severe exacerbations while being tolerated well. These results justify its use in severe and very severe COPD with exacerbations in spite of treatment by LABA-LAMA or LABA-ICS. In this article, we present a brief synthesis of the main recent clinical trials on Trimbow®, its comparison with other pharmacological agents/associations regularly used in the treatment of COPD, as well as some practical information on its use in routine.

KEYWORDS : *Bronchodilator - Chronic obstructive pulmonary disease - Exacerbation - Triple therapy*

INTRODUCTION

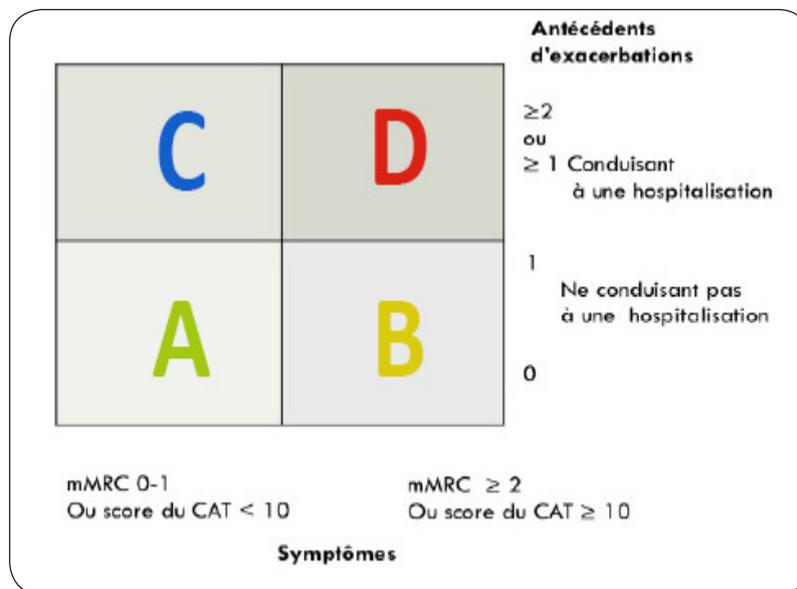
Selon les nouvelles directives du Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) publiées en 2017 (1), le traitement pharmacologique de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) repose essentiellement sur les besoins du patient et est basé sur les symptômes et l'historique des exacerbations. Il s'agit d'un changement important par rapport aux GOLD guidelines précédentes où la fonction respiratoire avait un rôle déterminant et exclusif dans le choix d'un traitement. Le GOLD sépare, à présent, les patients en quatre groupes représentés par les lettres de A à D; ce classement est basé sur la sévérité des symptômes et la fréquence/sévérité des exacerbations respiratoires durant les 12 mois qui précèdent (Figure 1). L'axe vertical permet de séparer les patients peu symptomatiques (A et C) des symptoma-

tiques (B et D) en recourant, soit à une échelle de dyspnée (modified Medical Research Council ou mMRC), soit à un score composite (COPD Assessment Test ou CAT score); ce dernier évalue plusieurs symptômes (la toux, la présence de glaires, la sensation d'oppression, l'essoufflement à la marche en côte, la limitation dans les activités au domicile, l'angoisse de sortir de la maison à cause de la respiration, le sommeil et le manque d'énergie) (2) tandis que l'axe horizontal sépare les patients exacerbateurs (C, D) des non-exacerbateurs (A, B).

Ainsi, l'assignation des groupes ABCD devient déterminante pour le choix du traitement. Il s'agit donc d'une approche plus personnalisée (surtout par rapport aux directives du GOLD publiées avant 2011).

Dans cette nouvelle approche, les associations comprenant un β 2-agoniste à effet prolongé (LABA) et un antagoniste muscarinique à action prolongée (LAMA) ont un rôle central (pierre angulaire du traitement) et important dans les groupes B, C et D; cette stratégie est validée par certaines études récentes (1, 3). L'utilisation des corticostéroïdes inhalés (CSI) est limitée (sauf en cas de chevauchement asthme-BPCO) aux groupes C et D.

(1) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, (2) Assistant, (3) Chef de Clinique, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

Figure 1. Classification de la BPCO selon le GOLD 2017 (1)

Dans les recommandations 2017, l'association LABA+CSI ne joue plus qu'un second rôle car les traitements par CSI ne sont pas sans effets secondaires et augmentent significativement la fréquence des pneumonies (4, 5).

La trithérapie est proposée après un échec d'une double bronchodilatation LABA-LAMA, voire d'une association LABA-CSI dans la classe D. Il manquait néanmoins, d'une part, des études pour justifier cette approche et, d'autre part, une formulation contenant les trois agents dans le même inhalateur afin de simplifier le traitement chez ces patients déjà polymédiqués. Aujourd'hui, avec le Trimbow® et plusieurs études cliniques récemment publiées, nous avons la réponse à ces deux questions.

MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOCINÉTIQUE

La trithérapie combine les effets bronchodilatateurs des anticholinergiques (6) et des β_2 -agonistes (7) à longue durée d'action, ces derniers agissant sur le tonus musculaire bronchique qui est régulé à la fois par le système nerveux parasympathique et le système orthosympathique, ainsi que les effets anti-inflammatoires des CSI (8).

La BPCO affecte les petites voies aériennes (bronchioles de diamètre inférieur à 2 mm), avec un épaississement de la paroi bronchiolaire et une fibrose péribronchiolaire, associés à une obstruction de la lumière bronchiolaire

par des bouchons de mucus. Ces bronchioles sont particulièrement bien atteintes par les particules extrafinnes délivrées par le dispositif d'inhalation (9).

EFFICACITÉ CLINIQUE

Une triple association fixe en solution extrafine (Trimbow®) est disponible et comprend l'association d'un CSI, le dipropionate de béclométasone 87 μg (CSI), d'un LABA, le fumarate de formotérol 5 μg et d'un LAMA, le bromure de glycopyrronium 9 μg ; elle est administrée à dose fixe à raison de 2 x 2 par jour. Cette trithérapie a été étudiée dans trois études cliniques

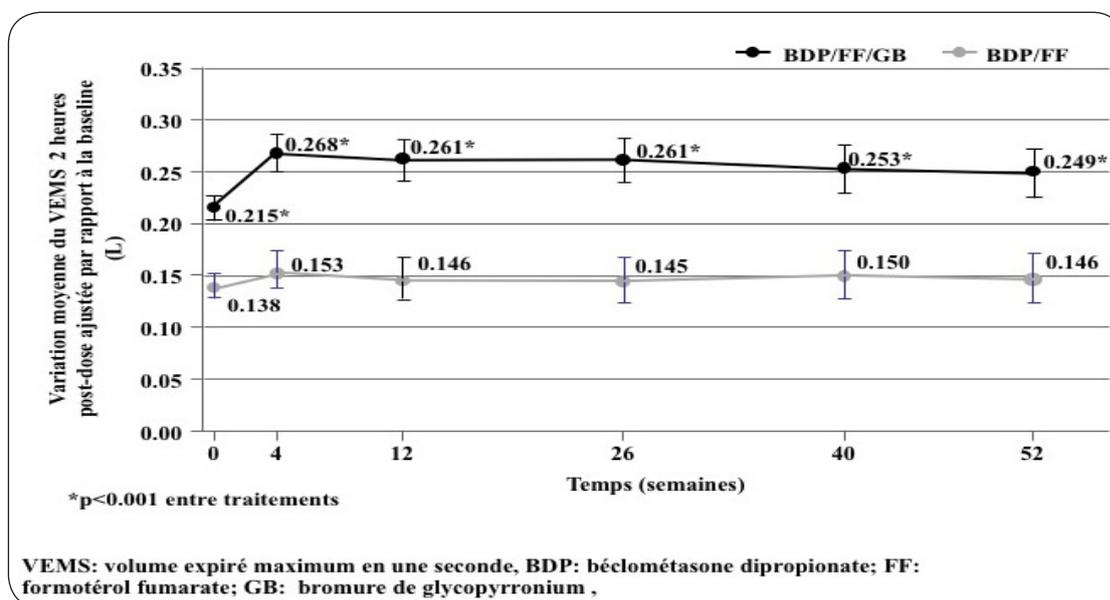
majeures, récemment publiées dans *The Lancet* (10-12). Ces essais cliniques randomisés, en double aveugle et multicentriques de phase III conduits chez les sujets BPCO sévères à très sévères (GOLD 3-4) montrent que le Trimbow® permet une réduction du taux d'exacerbations modérées à sévères, une amélioration des scores de symptômes (dyspnée), de la qualité de vie (score du questionnaire respiratoire de St Georges ou SGRQ) et de la fonction respiratoire. L'amélioration s'avère supérieure à celle des traitements broncho-dilatateurs de longue durée d'action existants, seul ou en association (LAMA ou LABA-LAMA) et par rapport à l'association LABA-CSI. Pour des raisons éthiques bien évidentes, il n'y a pas eu de comparaison avec le placebo.

TRIMBOW® VERSUS LABA-CSI

La première, TRILOGY, est une étude clinique contrôlée en double aveugle, double dummy, randomisée, multinationale, multicentrique, à 2 bras en parallèle. Elle a inclus 1.368 adultes > 40 ans, atteints de BPCO, avec un VEMS (volume expiratoire maximum en une seconde) post-bronchodilatation < 50 % de la valeur prédite, un index de Tiffeneau < 0,7, avec ≥ 1 exacerbation modérée/sévère (*) au cours des 12 derniers mois et avec un CAT ≥ 10 , soit des patients

(*) Exacerbation modérée : exacerbation nécessitant la prise de corticostéroïdes par voie systémique et/ou d'antibiotiques. Exacerbation sévère : exacerbation nécessitant une hospitalisation.

Figure 2. Comparaison du VEMS 2 heures post-dose entre la trithérapie et la combinaison fixe CSI/LABA sur une période de 12 mois (Etude TRILOGY : adaptée de la référence 10)



classes B et D (11). La supériorité de la triple association a été démontrée sur la combinaison fixe CSI-LABA (béclométasone dipropionate et formotérol fumarate) au niveau de la fonction pulmonaire (amélioration du VEMS pré-dose de 0,081 L (IC 95 % : 0,052 - 0,109; $p < 0,001$) et du VEMS 2 heures post-dose de 0,117 L (0,086 - 0,147; $p < 0,001$), le matin à la semaine 26) (Figure 2). Elle réduit également les exacerbations modérées ou sévères de 23 % par rapport à l'association CSI-LABA (rate ratio 0,77 (IC 95 % : 0,65 - 0,92); $p = 0,005$) (Figure 3).

TRIMBOW® VERSUS LAMA

La seconde, TRINITY, est également contrôlée en double aveugle, double dummy, randomisée, multinationale et multicentrique, en 3 bras et a inclus 2.691 adultes atteints de BPCO (mêmes critères d'inclusion que l'étude TRILOGY) (12). Quel qu'ait été le traitement préinclusion, il est objectif, à 52 semaines, une supériorité de la triple association sur le tiotropium 18 µg (LAMA), avec une réduction des exacerbations modérées à sévères de 20 % (rate ratio 0,80 (IC 95 % 0,69 - 0,92); $p = 0,0025$) (Figure 3). Quant aux objectifs secondaires, ils ont montré la supériorité de la triple association par rapport au tiotropium au niveau de la fonction pulmonaire (amélioration du VEMS pré-dose à la semaine 52 de 0,061 L (0,037 to 0,086); $p < 0,0001$); de plus, ils ont montré une amélioration de la qualité de vie mesurée par le score du SGRQ (amélioration du score moyen du SGRQ et proportion de patients attei-

gnant la différence minimale cliniquement significative [diminution de 4 unités] plus importante : 46 % versus 39 % à la semaine 52, $p = 0,0019$), et, sa non-infériorité par rapport à la triple thérapie « libre » (budésonide/formotérol plus tiotropium) au niveau de la fonction pulmonaire et le taux d'exacerbations. Le traitement a été bien toléré, avec un taux de manifestations indésirables similaires, en ce compris pour les pneumonies.

TRIMBOW® VERSUS LABA/LAMA

La troisième, l'étude TRIBUTE (10) publiée en février 2018, est également contrôlée en double aveugle, double dummy, randomisée, multinationale et multicentrique, en 2 bras (Trimbow® vs indacatérol 83µg / glycopyrronium 43 µg). Elle a inclus 1.532 adultes atteints de BPCO (mêmes critères d'inclusion que ci-dessus). Le critère d'investigation primaire était le taux d'exacerbations modérées à sévères sur 12 mois. La trithérapie a réduit de 15 % le taux d'exacerbations par rapport à la bronchodilatation double (rate ratio de 0,848 (IC 95 % 0,723 - 0,995), $p = 0,043$) (Figure 3). Il y avait aussi une amélioration plus importante du VEMS pré-dose dans le bras trithérapie (semaines 16 et 42), ainsi que du score du SGRQ (à toutes les visites) par rapport à la bronchodilatation double. Cependant, si la proportion de patients atteignant la différence minimale cliniquement significative (VEMS + 100 ml ou diminution du score du SGRQ de 4 points) était plus importante avec la trithérapie, tant pour le VEMS pré-dose que pour le score du SGRQ, il

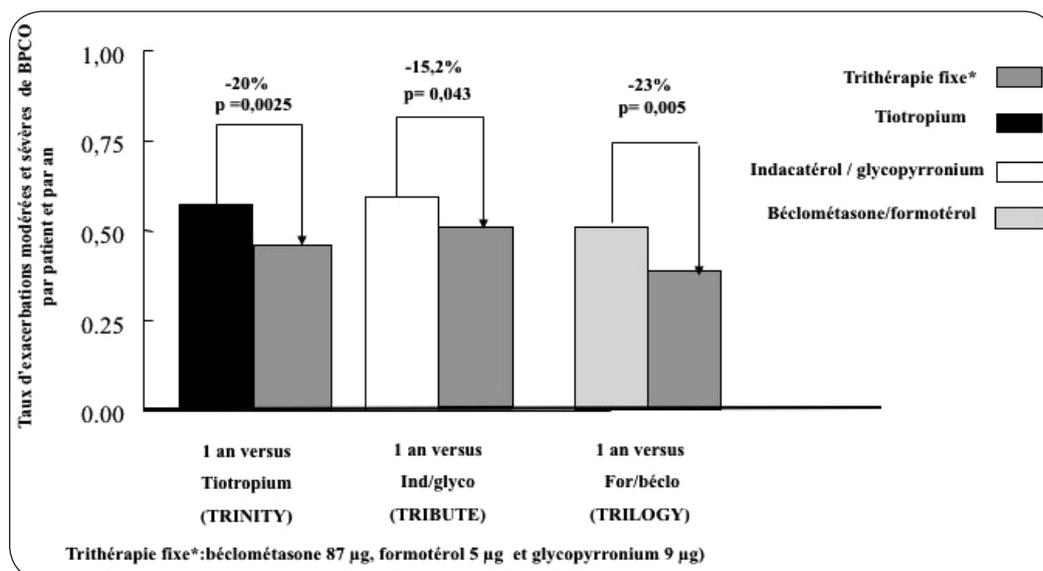


Figure 3. Taux annuel d'exacerbations de BPCO modérées à sévères en fonction du traitement par aérosols dans 3 études à long terme (TRINITY, TRILOGY et TRIBUTE)

n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. La trithérapie était, par contre, bien tolérée et n'augmentait pas le risque de pneumonie (4 % dans chaque bras).

MODE D'ADMINISTRATION, TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

Le Trimbow® (béclométhasone 87 µg, formotérol 5 µg et glycopyrronium 9 µg) à raison de 2 x 2/jour est disponible en pMDI (aérosol-doseur pressurisé). Il peut être administré en cas de problèmes de coordination à l'aide d'une chambre d'expansion. Le traitement est bien toléré, avec un taux d'effets indésirables similaires avec les LAMA et les doubles bronchodilatateurs, en ce compris pour les pneumonies apparaissant entre 2 à 4 % (8, 10, 12).

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Le remboursement du Trimbow® (Chiesi Farmaceutici, Parma, Italie) est effectif depuis le 1er avril 2018 dans l'indication de traitement de fond des patients adultes atteints de BPCO sévère à très sévère (GOLD D ou GOLD IV) ayant reçu préalablement un des traitements suivants durant un minimum de 3 mois :

- combinaison triple non fixe LABA + LAMA + CSI (simplification du traitement indiquée);

- combinaison LABA + LABA (avec persistance de symptômes ou exacerbations);

- association LABA + CSI (avec persistance de symptômes ou exacerbations et un VEMS restant < 50 % des valeurs prédites).

Une demande d'autorisation est à adresser *a priori* au médecin-conseil de la mutuelle du patient (spécialité dans le chapitre 4).

CONCLUSION

Les recommandations GOLD 2017 proposent, comme stratégie «step-up», une trithérapie en aérosols (LABA +LAMA+ CSI) chez certains patients du groupe D qui continueraient à présenter des exacerbations fréquentes et ce, malgré une bronchodilatation double (1). Il manquait cependant des données pour justifier une telle attitude. Ainsi, les études récentes ont confirmé, de façon incontestable, la place de la trithérapie en l'absence d'efficacité suffisante des bithérapies (LABA-LAMA, CSI-LABA) dans la réduction du taux d'exacerbations de BPCO. La trithérapie est, en effet, supérieure dans la réduction des exacerbations modérées à sévères par rapport aux combinaisons LABA-CSI (11, 13), aux LAMA seuls (12), mais plus intéressant encore, par rapport aux associations fixes LABA-LAMA (10, 14). Ces dernières constituent, en effet, la pierre angulaire du traitement de la BPCO dans les groupes B, C et surtout D de la classification GOLD (1). Nous avons enfin la preuve, par les études TRIBUTE (10) et IMPACT (14), qu'ajouter un CSI à une double bronchodilatation apporte un bénéfice

dans la réduction des exacerbations, avec, en conséquence, un effet à la fois sur la qualité de vie et la fonction respiratoire. La réduction des exacerbations est plus importante avec la trithérapie, tout particulièrement chez les patients avec un taux d'éosinophiles élevé, un marqueur prometteur de l'efficacité des CSI (15), à savoir si le taux d'éosinophiles est $\geq 150 /\mu\text{l}$ (14) ou s'il est $\geq 2\%$ (10).

Si un risque de pneumonies est rapporté avec les CSI (1, 4), les études avec le Trimbrow[®], utilisant la béclo-métasone en formulation extrafine comme CSI, n'ont pas révélé de risque accru par rapport à un LAMA seul (12) et une association LABA-LAMA (10). Il est connu que tous les CSI n'entraînent pas le même risque de pneumonies (4).

Enfin, parmi les avantages principaux de prescrire une triple thérapie en un seul inhalateur, on peut relever la réduction de la prise de médicaments chez des patients déjà polymédiqués en raison de leurs nombreuses co-morbidités, une plus grande simplicité par l'utilisation d'un seul inhalateur améliorant par là, très vraisemblablement, l'observance des patients au traitement (16), sans oublier que le coût pour le patient diminue : un seul ticket modérateur, contre deux en cas d'utilisation de LABA-CSI + LAMA, ou LABA-LAMA + CSI). Si le Trimbrow[®] est la première trithérapie remboursée dans la BPCO, d'autres combinaisons triples devraient prochainement venir sur le marché.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al.— Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology*, 2017, **22**, 575-601.
2. Jones PW, Harding G, Berry P, et al.— Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*, 2009, **34**, 648-654.
3. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al.— Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*, 2016, **374**, 2222-2234.
4. Kew KM, Seniukovich A.— Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, **3**, CD010115.
5. Ernst P, Saad N, Suissa S.— Inhaled corticosteroids in COPD : the clinical evidence. *Eur Respir J*, 2015, **45**, 525-537.
6. Corhay JL, Louis R.— Tiotropium : a new therapeutic option in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Med Suisse*, 2005, **1**, 1967-1972.
7. Corhay JL, Louis R.— Medication of the month. Indacaterol (Onbrez Breezhaler) and chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Med Liege*, 2011, **66**, 498-502.
8. Barnes PJ.— Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, **131**, 636-645.
9. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al.— What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*, 2011, **37**, 1308-1331.
10. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al.— Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*, 2018, **391**, 1076-1084.
11. Singh D, Papi A, Corradi M, et al.— Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY) : a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, **388**, 963-973.
12. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al.— Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY) : a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017, **389**, 1919-1929.
13. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al.— FULFIL Trial : once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, **196**, 438-446.
14. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al.— Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*, 2018, **378**, 1671-1680.
15. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK.— Eosinophils in COPD : just another biomarker ? *Lancet Respir Med*, 2017, **5**, 747-759.
16. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, et al.— Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm*, 2012, **18**, 527-539.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Jean-Louis Corhay, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site Sart-Tilman, B-35, 4000 Liège, Belgique.
Email : jlc@chu.ucl.ac.be