

Actualités sur la trithérapie dans la BPCO : étude FULFIL

Clémence Martin,

Service de Pneumologie et Centre de Mucoviscidose (CRCM) de l'adulte
Hôpital Cochin, AP-HP.



UNIVERSITÉ
**PARIS
DESCARTES**

U-PC

Université Sorbonne
Paris Cité



**HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS CENTRE**

Cochin • Port-Royal • Tarnier • Broca
La Collégiale • La Rochefoucauld • Hôtel-Dieu

Les recommandations actuelles

Evaluation systématique avant toute adaptation thérapeutique :

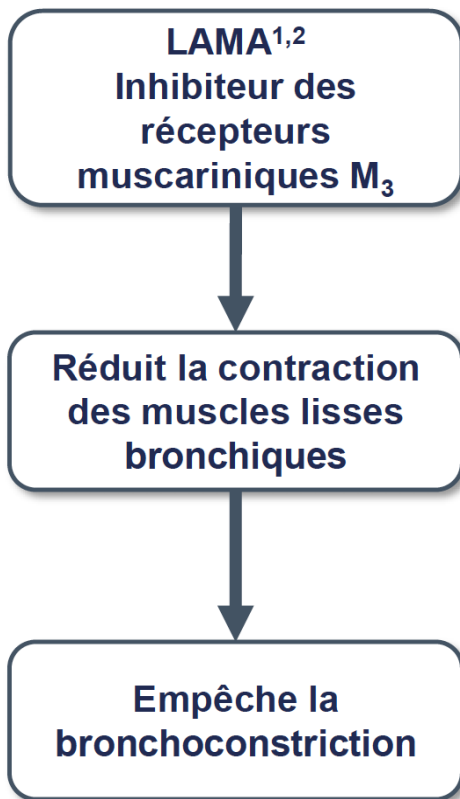
- Clinique
- Fonctionnelle

Diagnostic de BPCO (VEMS/CV<0,7) Post-BD



Uniquement
bronchodilatateur(s)
courte durée d'action*
à la demande

L'association CSI+LABA+LAMA : une bronchodilatation par deux mécanismes distincts et un effet anti-inflammatoire puissant¹⁻³



Etat des lieux / Vraie-vie

- **La triple thérapie est déjà très prescrite souvent en inadéquation avec les recommandations les plus récentes**

- 318 centres 2002 -2010
- 11 858 patients
- 32% sous triple thérapie (dont 50% dès 1 an de suivi)
- Principale situation de prescription:

L'exacerbation

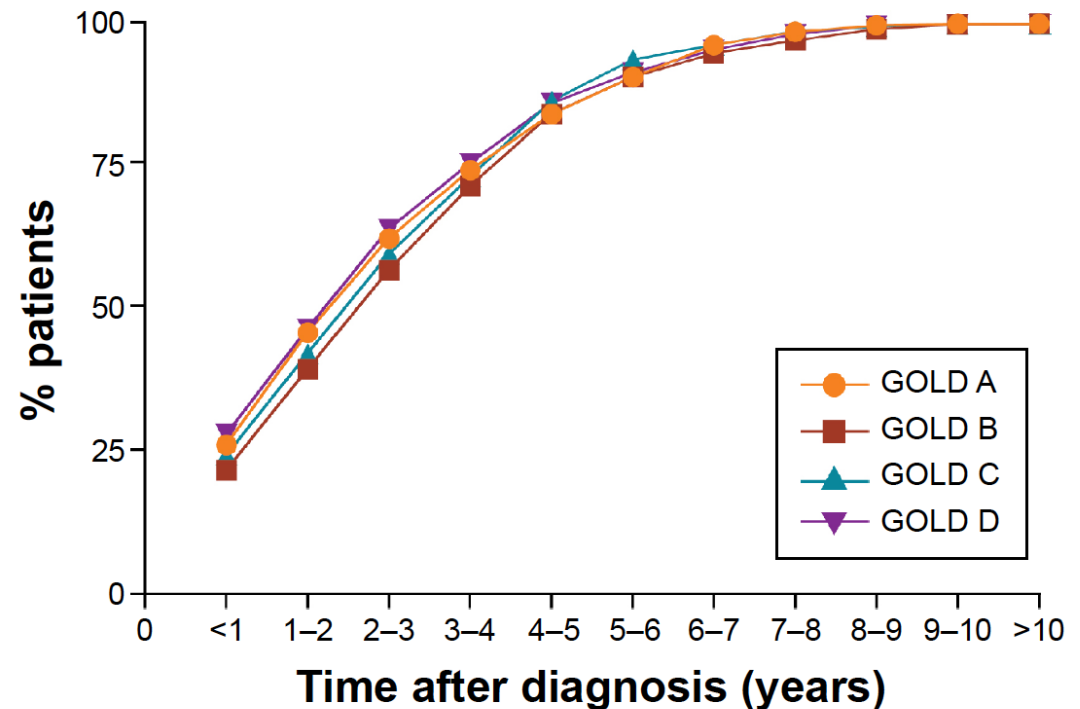


Figure 2 Cumulative proportion of patients receiving triple therapy by GOLD group (2002–2010).

Note: $P=0.065$ (chi-square test).

Abbreviation: GOLD, Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease.

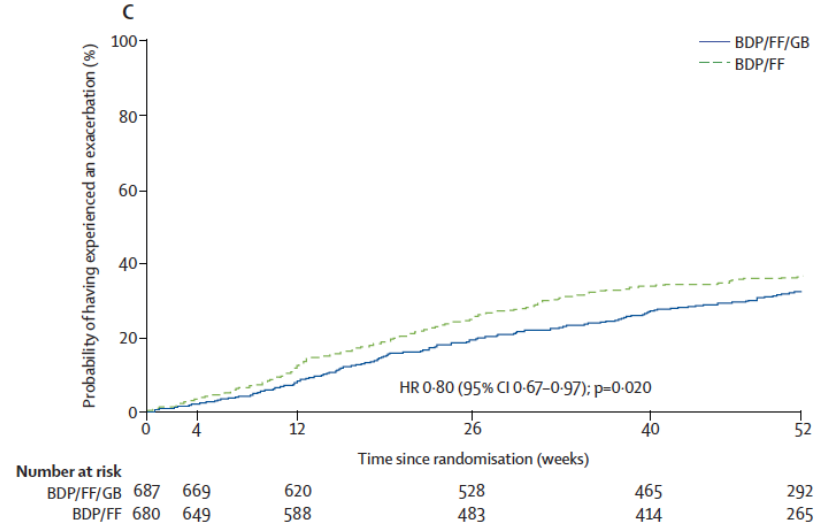
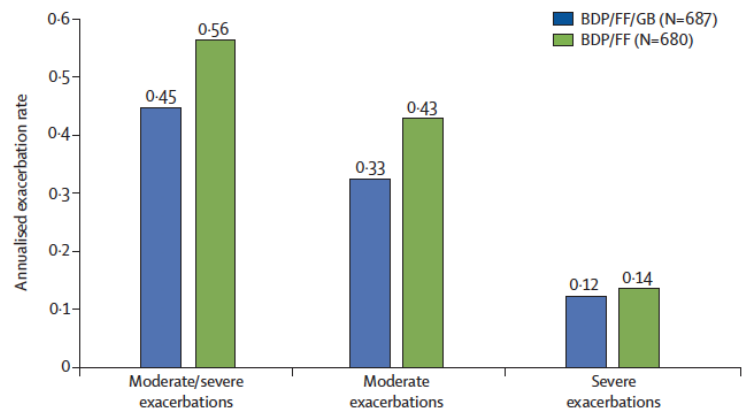
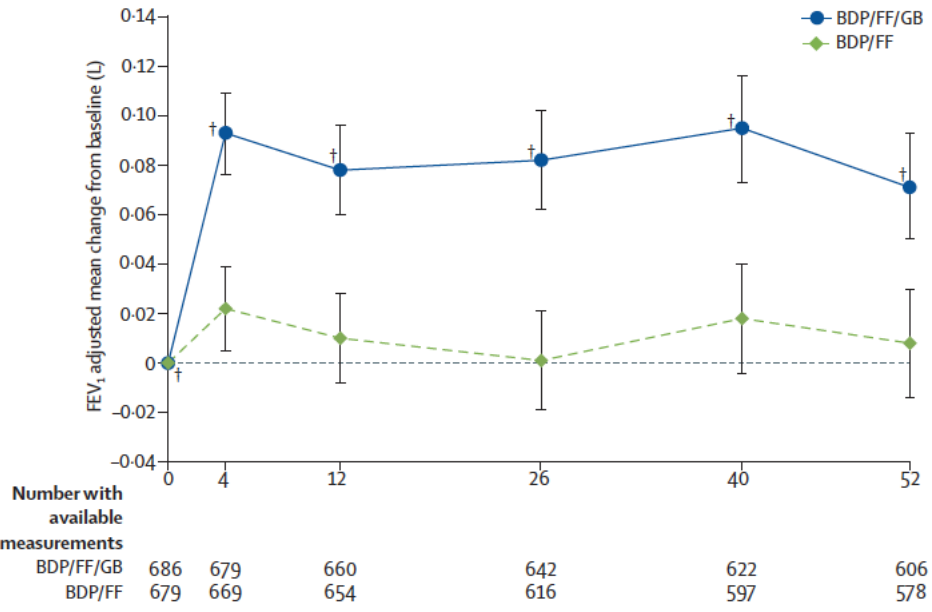
- **La triple thérapie est déjà très prescrite souvent en inadéquation avec les recommandations les plus récentes**
- **Chaque molécule peut être responsable d'effets secondaires**
 - LABA:
 - Tachycardie sinusale / troubles du rythme cardiaque
 - Troubles ioniques (hypokaliémie)
 - Tremblements / insomnie
 - LAMA:
 - Sècheresse buccale
 - Sur-risque cardio-vasculaire (discuté)
 - CSI:
 - Pneumonie / pneumonie sévère
 - Cataracte
 - Infection à mycobactérie
 - Diabète
 - Ostéoporose
- **Le rôle des corticoïdes inhalés dans la BPCO est très controversé**

Données déjà publiées: TRILOGY



Etude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle sur 52 semaines

- 1368 patients:
- BPCO > à 40 ans, >1 exacerbation dans l'année et VEMS < 50% de la théorique
- Becló/Formo/Glyco versus Becló/Formo

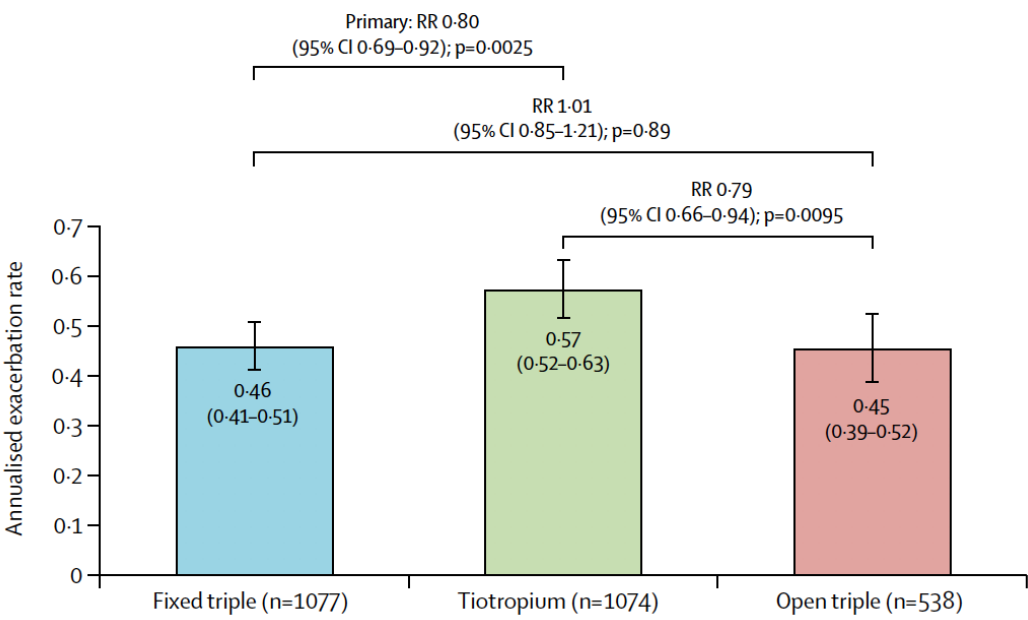
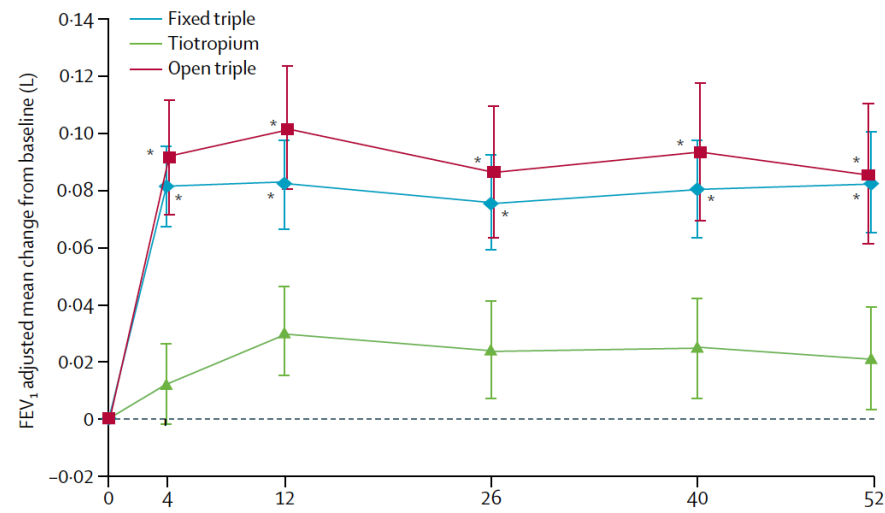


Amélioration significative du VEMS pré (+80ml) et post-dose (+117ml)
Diminution de la fréquence des exacerbations (-23%)

Données déjà publiées: TRINITY

Etude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle sur 52 semaines

- 2691 patients:
- BPCO > à 40 ans, >1 exacerbation dans l'année, VEMS < 50%
- 3 groupes:
 3T: Becló/formo/glyco
 LAMA: Tiotropium
 3T: Becló/formo/Tiotropium



2 trithérapies d'efficacité comparable

Supérieures en termes de VEMS et de fréquence des exacerbations versus un LAMA seul.

Données déjà publiées: TRIBUTE



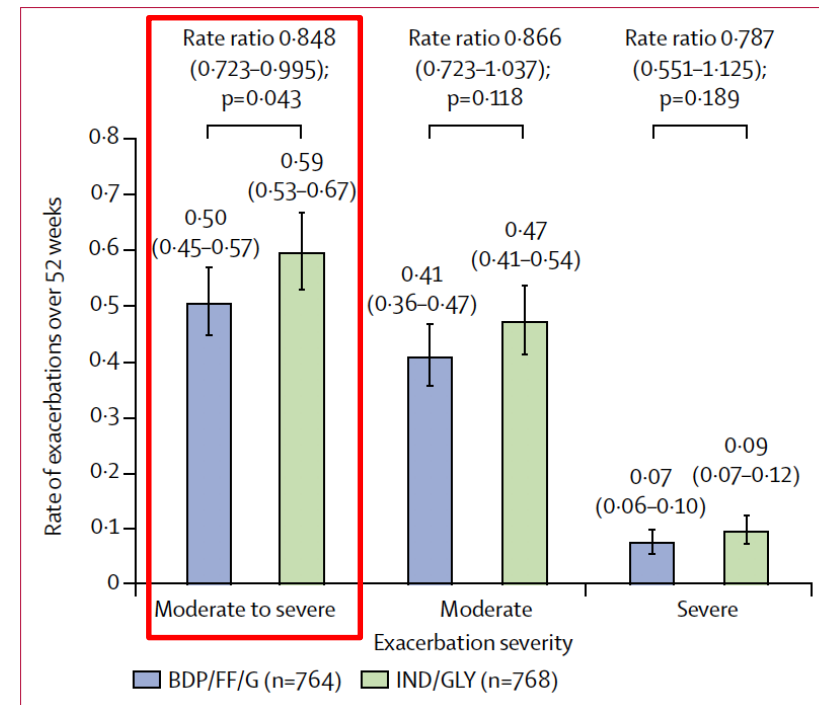
Etude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle sur 52 semaines

- 1532 patients:
- BPCO > à 40 ans, >1 exacerbation dans l'année et VEMS < 50% de la théorique et CAT>10

3T: Becló/Formo/Glyco

LABA/LAMA: Inda/Glyco

Serious adverse events	117 (15%)	130 (17%)
COPD	61 (8%)	69 (9%)
Pneumonia	18 (2%)	17 (2%)
Cardiac failure	6 (1%)	7 (1%)
Death	3 (<1%)	8 (1%)
Ischaemic heart disease	2 (<1%)	11 (1%)
Myocardial infarction	1 (<1%)	8 (1%)
Coronary artery disease	1 (<1%)	2 (<1%)
Myocardial ischaemia	0	1 (<1%)
Atrial fibrillation	0	7 (1%)
Respiratory failure	3 (<1%)	4 (1%)
Lung neoplasm	4 (1%)	2 (<1%)



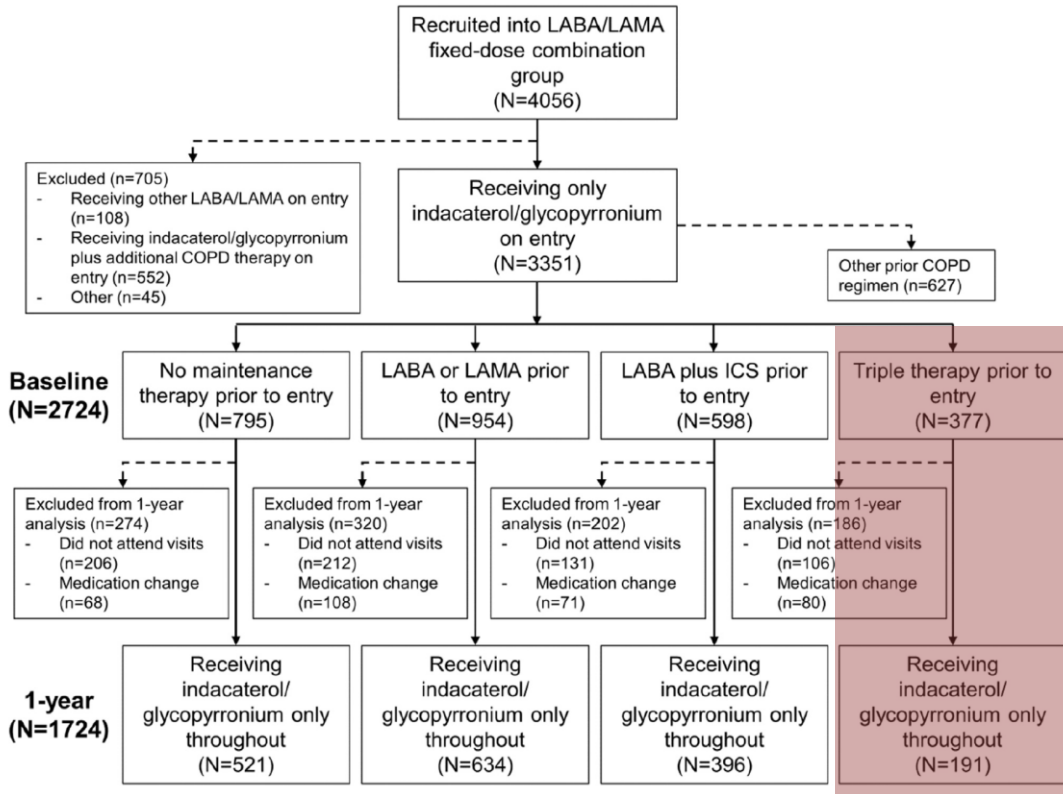
Diminution de la fréquence des exacerbations (confondues uniquement)

Effet inconstamment significatif sur le VEMS

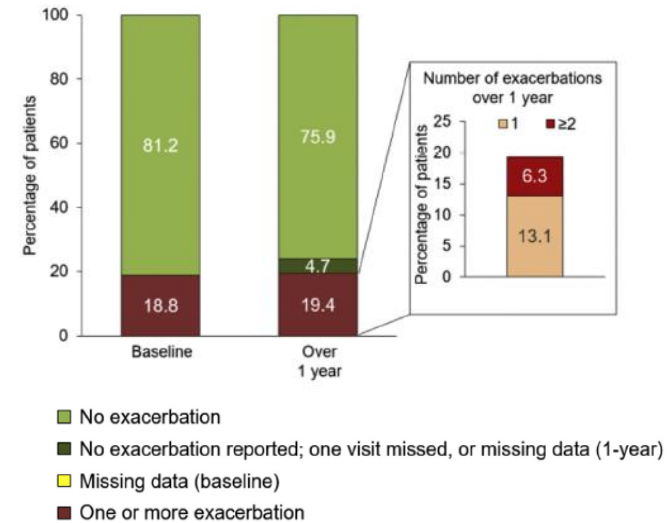
Amélioration du SGQR

Pas d'augmentation de la fréquence des pneumonies

Données déjà publiées: DACCORD



Exacerbations avant/après



Evolution des symptômes avant/après

Number and percentage of patients with a clinically relevant worsening, no change, or improvement in CAT total score.

	Worsening ≥2 units	No change	Improvement ≥2 units
At 3 months ^a	42 (22.0)	53 (27.7)	91 (47.6)
At 12 months	39 (20.4)	52 (27.2)	100 (52.4)

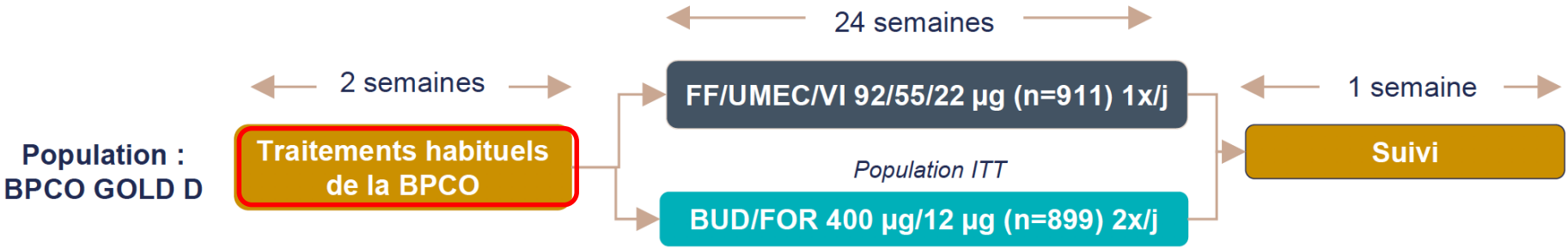
Parmi les 271 patients 3T -> LABA/LAMA

- 191 (70.5%) ont continué LABA/LAMA pendant 1 an de suivi
- 61 patients ont repris les CSI mais seulement 18 après une exacerbation documentée
- Même taux d'exacerbation dans les 6 mois avant et 1 an après le retrait des CSI
- Amélioration de la CAT

Etude FULFIL



Étude de phase III, multicentrique, d'une durée de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, double placebo, groupes parallèles comparant l'efficacité et la tolérance de TRELEGY Ellipta 95/55/22 µg (FF/UMEC/VI) en 1 prise/jour vs. BUD/FOR 400/12 µg en 2 prises/jour chez des sujets atteints de BPCO. Une extension de l'étude à 52 semaines a été menée chez un sous-groupe de patients.



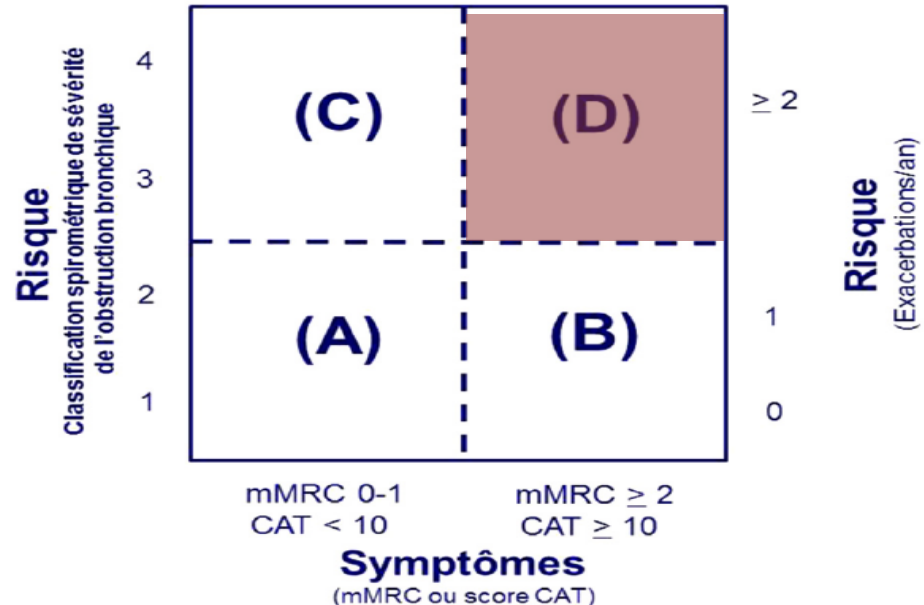
Patients ≥ 40 ans :

> VEMS <50% + CAT ≥10;

Ou

> VEMS >50% à <80% + ≥2 exacerbations modérées dans l'année précédente ou ≥1 exacerbation sévère au cours de l'année précédente + CAT ≥10

Exclusion:
Asthmatiques
Exacerbation/pneumonie



Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion^{1,2}

Caractéristiques	FF/UMEC/VI 92/55/22 µg (n = 911)	BUD/FOR 400/12 µg (n = 899)
Age moyen, années (ET)	64,2 (8,56)	63,7 (8,71)
Femme, n (%)	233 (26)	236 (26)
Fumeurs actuels, n (%)	400 (44)	394 (44)
Moyenne du nombre de paquets-années (ET)	39,5 (21,87)	39,2 (22,15)
Facteurs de risque CV, n (%)	599 (66)	602 (67)
Exacerbation modérée/sévère de la BPCO au cours des 12 mois précédents, n (%)		
1	252 (28)	253 (28)
≥2	346 (38)	329 (37)
Historique de pneumonie, n (%)	87 (10)	99 (11)
VEMS absolu, L (ET)	1,349 (0,46)	1,339 (0,48)
VEMS théorique, % (ET)	45,5 (12,97)	45,1 (13,64)
Réversibilité, % (ET)	8,17 (11,13)	9,20 (11,97)

Traitements à l'inclusion¹

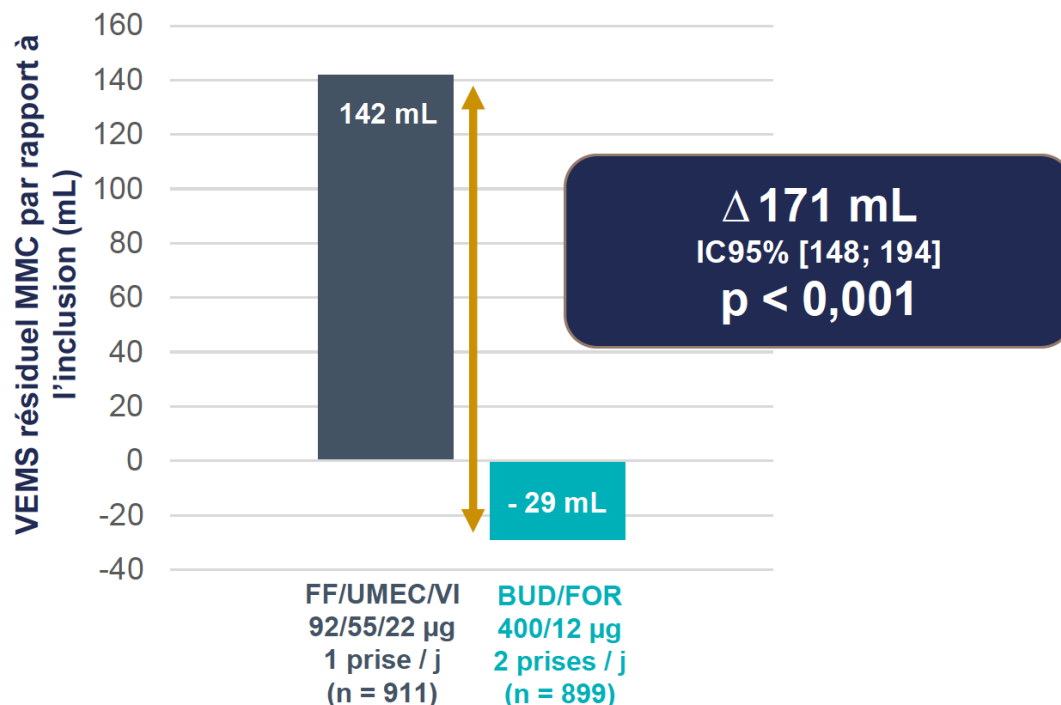
Classe de traitement à l'inclusion	FF/UMEC/VI 92/55/22 µg n = 911	BUD/FOR 400/12 µg N = 899
CSI + LABA	268 (29 %)	259 (29 %)
CSI + LABA + LAMA	257 (28 %)	256 (28 %)
LABA + LAMA	101 (11 %)	84 (9 %)
LAMA	79 (9 %)	79 (9 %)
LABA	37 (4 %)	42 (5 %)
CSI + LABA + LAMA + Xanthine	33 (4 %)	44 (5 %)
CSI + LABA + Xanthine	19 (2 %)	18 (2 %)
CSI	15 (2 %)	12 (1 %)
LABA + LAMA + Xanthine	10 (1 %)	12 (1 %)
CSI + LAMA	5 (< 1 %)	11 (1 %)
LAMA + Xanthine	6 (< 1 %)	3 (< 1 %)

Les CSI, hors association fixe à un LABA, n'ont pas d'AMM en France dans la BPCO.

Co-critère principal : Fonction pulmonaire^{1,2}

Variation du VEMS résiduel à S24 par rapport à l'inclusion (*population ITT*)

Co-critère principal



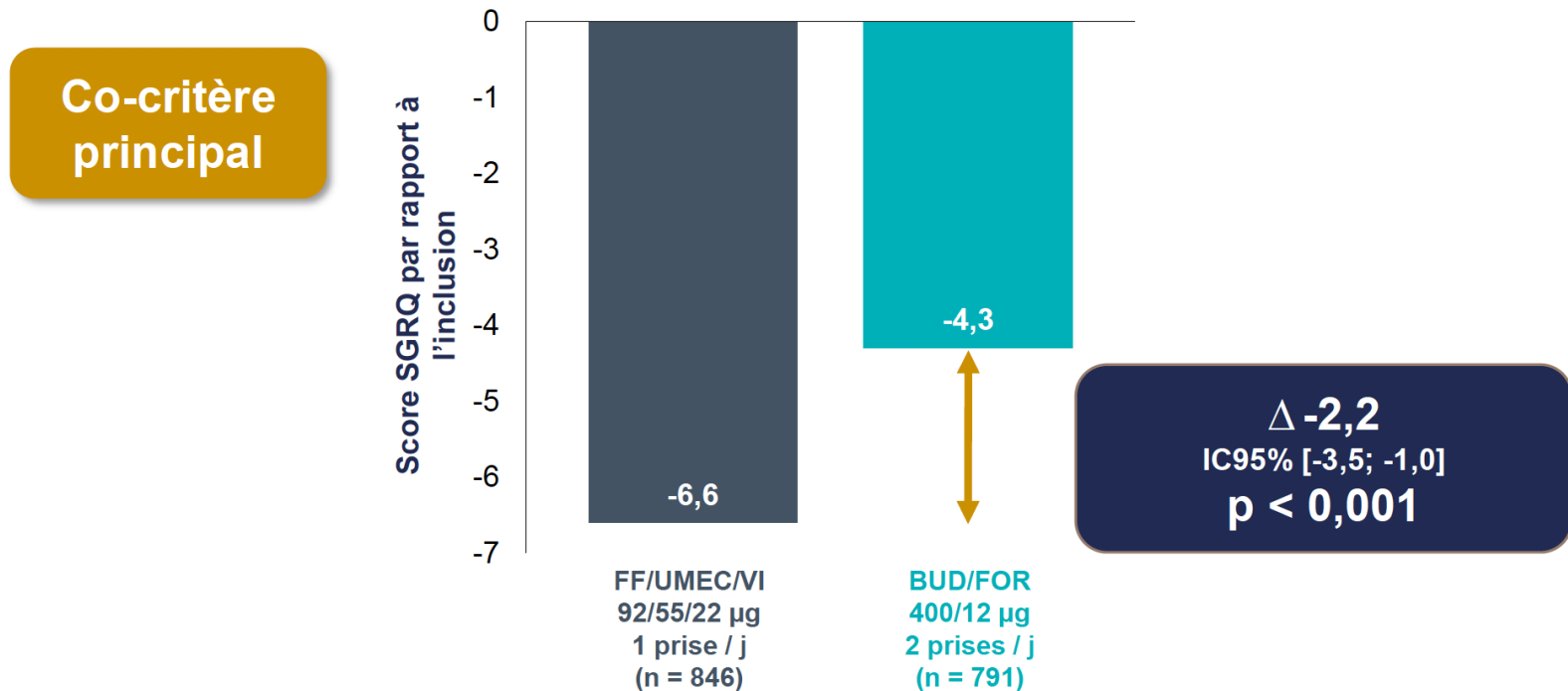
À la semaine 24, amélioration statistiquement significative & cliniquement pertinente* de la fonction pulmonaire chez les patients recevant FF/UMEC/VI vs ceux sous BUD/FOR

*Cliniquement pertinent : variation du VEMS ≥ 100 mL³

1. RCP TRELEGY Ellipta; 2. Lipson DA et al Am J. Resp. Crit. Care April 2017 DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC; 3. Donohue JF. COPD 2005 ; 2(1) : 111-24.

Co-critère principal : Qualité de vie^{1,2}

Variation du score SGRQ à S24 par rapport à l'inclusion (*population ITT*)

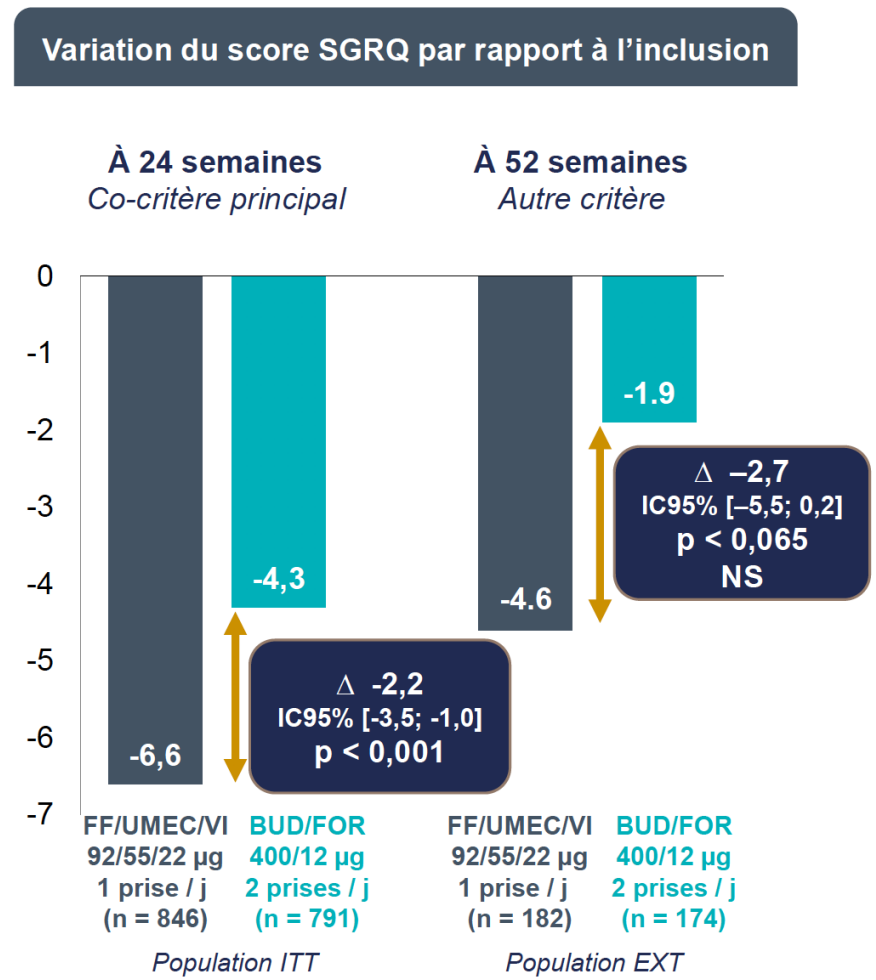
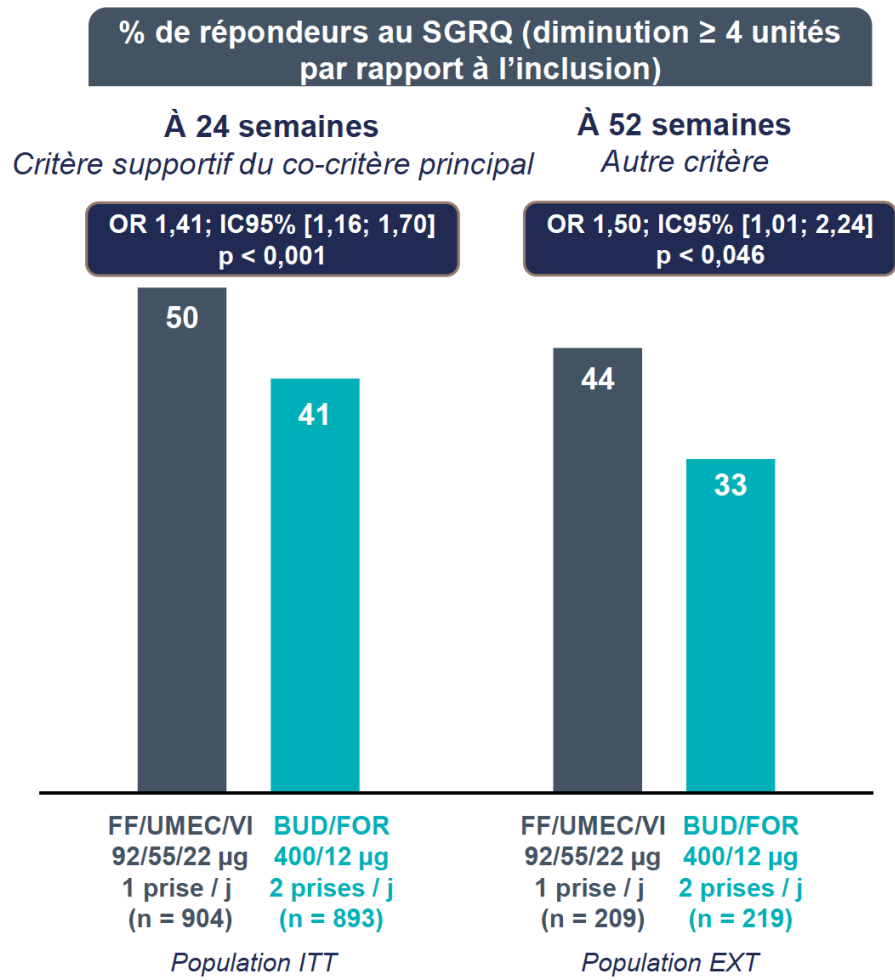


À la semaine 24, amélioration statistiquement significative de la qualité de vie par rapport à l'inclusion chez les patients recevant FF/UMEC/VI vs BUD/FOR

Différence < 4 unités, seuil de pertinence clinique³

Autre critère : Qualité de vie^{1,2}

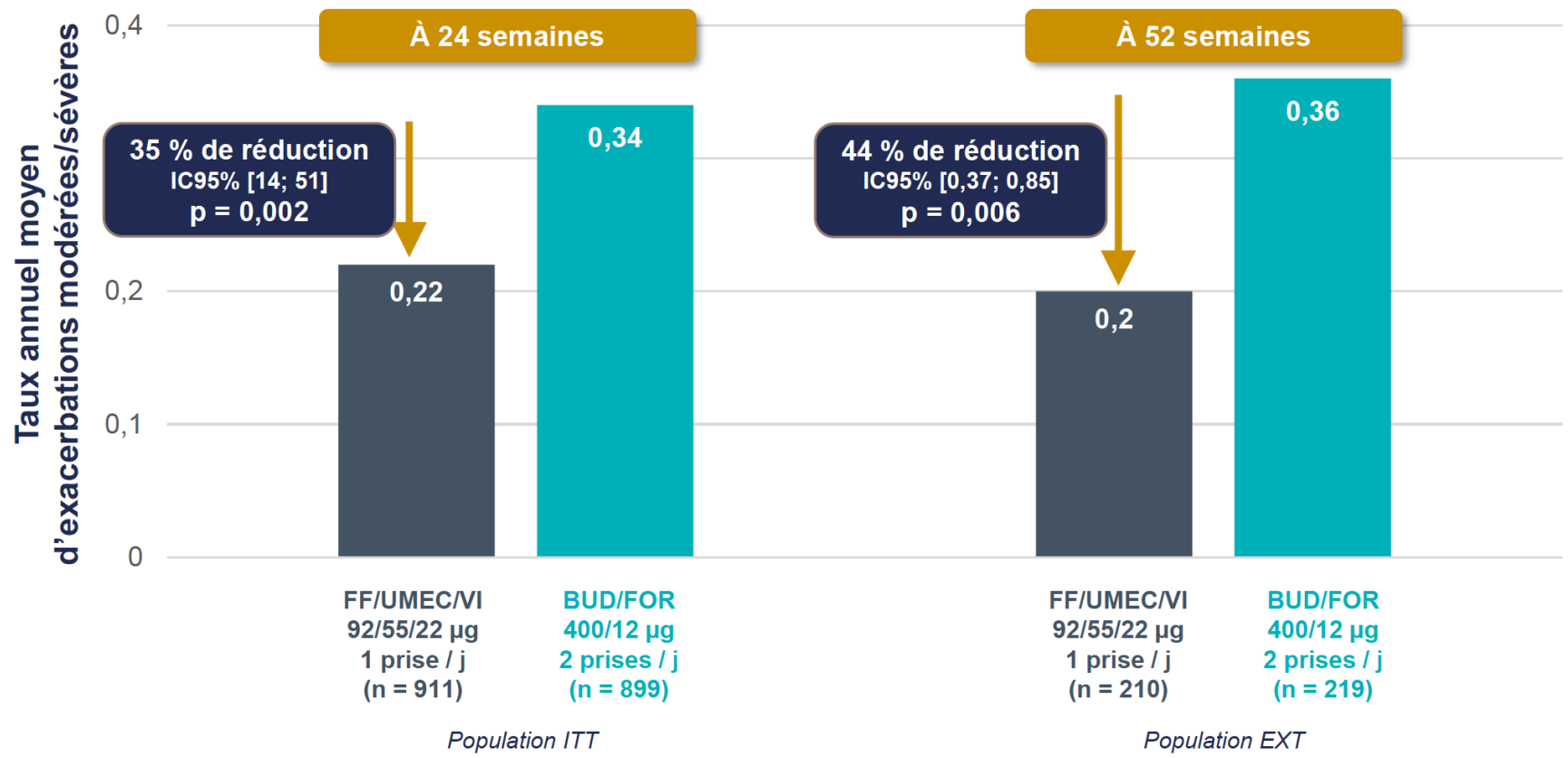
Répondeurs au SGRQ à **S24** (population ITT) et **S52** (population EXT) et variation du score SGRQ à **S52** (population EXT)



1. RCP TRELEGY Ellipta; 2. Lipson DA et al Am J. Resp. Crit. Care April 2017 DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC

Critère secondaire : Taux annuel d'exacerbations^{1,2}

Taux annuel d'exacerbations modérées/sévères à **S24** (population ITT) et **S52** (population EXT)



1. RCP TRELEGY Ellipta; 2. Lipson DA et al Am J. Resp. Crit. Care April 2017 DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC

Profil de tolérance dans l'étude FULFIL^{1,2}

Évènements indésirables les plus fréquents au cours de l'étude (≥ 2 % des patients)

Evénements indésirables (≥ 2 % des patients), n (%)	À 24 semaines (<i>population ITT</i>)		À 52 semaines (<i>population EXT</i>)	
	FF/UMEC/VI 92/55/22 µg (n = 911)	BUD/FOR 400/12 µg (n = 899)	FF/UMEC/VI 92/55/22 µg (n = 210)	BUD/FOR 400/12 µg (n = 220)
Tout événement indésirable	354 (39)	339 (38)	100 (48)	122 (55)
EIGs	49 (5)	51 (6)	21 (10)	28 (13)
Rhinopharyngite	64 (7)	43 (5)	23 (11)	22 (10)
Céphalées	44 (5)	53 (6)	17 (8)	22 (10)
Infections des VAS	20 (2)	19 (2)	6 (3)	10 (5)
BPCO	15 (2)	23 (3)	5 (2)	22 (10)
Douleur dorsale	19 (2)	18 (2)	4 (2)	5 (2)
Arthralgie	17 (2)	13 (1)	5 (2)	6 (3)
Pneumonie	19 (2)	7 (< 1)	4 (2)	4 (2)
Douleur oropharyngée	9 (< 1)	10 (1)	6 (3)	1 (< 1)
Étourdissements	–	–	1 (< 1)	6 (3)
Hypertension	4 (< 1)	8 (< 1)	–	4 (2)
Dyspnée	–	–	–	4 (2)
Vertiges	–	–	1 (< 1)	6 (3)

- Profil de tolérance de Trelegy Ellipta conforme aux profils connus des ses composants individuels
- Les évènements indésirables les plus fréquents étaient les rhinopharyngites et les céphalées

Une information complète sur le profil de tolérance de TRELEGY Ellipta est présentée dans la partie Bon Usage du Médicament en fin de diaporama.

Profil de tolérance dans l'étude FULFIL^{1,2}

Évènements indésirables d'intérêt particulier au cours de l'étude

Evènements indésirables d'intérêt particulier, n (%)	À 24 semaines (population ITT)		À 52 semaines (population EXT)	
	FF/UMEC/VI 92/55/22 µg (n = 911)	BUD/FOR 400/12 µg (n = 899)	FF/UMEC/VI 92/55/22 µg (n = 210)	BUD/FOR 400/12 µg (n = 220)
Syndrome anticholinergique	16 (1,8)	17 (1,9)	4 (1,9)	12 (5,5)
Asthme/bronchospasme	0	1 (0,1)	–	–
Effets cardiovasculaires	39 (4,3)	47 (5,2)	18 (8,6)	22 (10,0)
Diminution de la densité minérale osseuse	4 (0,4)	6 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)
Hyperglycémie/diabète	5 (0,5)	4 (0,4)	0	4 (1,8)
Hypersensibilité	10 (1,1)	10 (1,1)	3 (1,4)	1 (0,5)
Infections des VAS (à l'exclusion de la pneumonie)	3 (0,3)	4 (0,4)	1 (0,5)	0
Effets locaux des stéroïdes	19 (2,1)	24 (2,7)	8 (3,8)	7 (3,2)
Effets oculaires	1 (0,1)	4 (0,4)	–	–
Pneumonie	20 (2,2)	7 (0,8)	4 (1,9)	4 (1,8)
Rétention urinaire	1 (0,1)	0	–	–

- L'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à S24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegy Ellipta. À S52, l'incidence des pneumonies rapportées dans la population d'extension (n = 430) était comparable entre les deux bras.
- **L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegy Ellipta est comparable à celle observée dans le bras FF/VI 92/22 µg des études cliniques réalisées avec FF/VI dans la BPCO.**

Éléments de conclusion

Intérêt de la triple thérapie Trelegy Ellipta – Étude FULFIL

La triple thérapie représente une option pour les patients qui ne reçoivent pas le plein bénéfice de leur traitement de seconde intention¹

Trelegy Ellipta : lorsqu'un patient atteint de BPCO modérée à sévère traité par association fixe CSI/LABA demeure dyspnéique et/ou exacerbateur

Les données de l'étude FULFIL démontrent à 24 semaines vs. BUD/FOR^{2,3} :

- **une amélioration statistiquement significative & cliniquement pertinente de la fonction pulmonaire**
- **une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie (différence inférieure au seuil de pertinence clinique)**

Le profil de tolérance de Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI) est conforme aux profils connus des ses composants individuels^{2,3}

- Pourtant très répandue, l'indication de la triple thérapie dans la BPCO repose encore sur des données empiriques
- Certains phénotypes de BPCO sont considérés comme des candidats privilégiés (ACOS, éosinophilie) mais il est difficile de les individualiser et les traiter. Les patients souffrant de BPCO ont souvent des difficultés à adhérer à leur traitement.
- Le traitement de référence est la triple thérapie inhalée (LABA/LAMA/ICS) associée à l'association CSI/LABA. Les études comparant la triple thérapie versus LABA/LAMA (études FLAME, DACCORD, TRIBUTE...) ont montré une supériorité de la triple thérapie en termes d'efficacité et de tolérance.
- Un des écueils du traitement de la BPCO est l'observance, toute simplification des traitements inhalés est à encourager.

A venir: ETUDE IMPACT

Phase III

Efficacité et tolérance

FLU/VIL/UMEC vs VIL/UMEC et FLU/VIL

Chez différents phénotypes de BPCO