Sevrage des corticoïdes inhalés au cours de la BPCO

(et double traitement bronchodilatateur ?)

Pr Thomas Similowski
Service de Pneumologie et Réanimation Médicale
(Département "R3S")
Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière Charles Foix
Paris, France

Liens d'intérêts

Le Pr Thomas Similowski est employé de l'*Université Paris 6* et de l'*Assistance Publique – Hôpitaux de Paris*, Paris, France, et directeur d'une unité *INSERM*.

Le contenu de cette présentation reflète ses opinions personnelles, et ne saurait engager ni l'*Université Paris 6, ni l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris,* ni l'*INSERM*.

Cette présentation fait l'objet d'une autorisation de cumul d'activité et d'une rémunération par Novartis France.

à titre collectif	*à titre individuel*
subventions et contrats de recherche Air Liquide Medical Systems, Chiesi, Maquet, Novartis, Pierre Fabre, Pneumacare, Resmed, Synapse biomedical **activité de collecte de fonds dans le cadre du Fonds de Dotation « *Recherche en Santé Respiratoire* » et de la Fondation du Souffle**	Almirall France AstraZeneca France and Corporate Boerhinger Ingelheim France GlaxoSmithKline France Medimmune Menarini France MSD Novartis France and Corporate Nycomed/Takeda France and Corporate Pfizer France Pierre Fabre Teva

Sevrage des corticoïdes inhalés dans la BPCO :
quelles sont les questions ?

1. les corticoïdes inhalés dans la BPCO sont-ils efficaces ?

2. leurs effets secondaires sont ils identifiés et « raisonnables » ?

3. que se passe-t-il quand on les arrête ?

4. peut-on les remplacer par autre chose ?

1. les corticoïdes inhalés dans la BPCO sont-ils efficaces ?

1. les corticoïdes inhalés dans la BPCO sont-ils efficaces ?

- oui (mais sur quoi ?)
- dans un cadre bien délimité

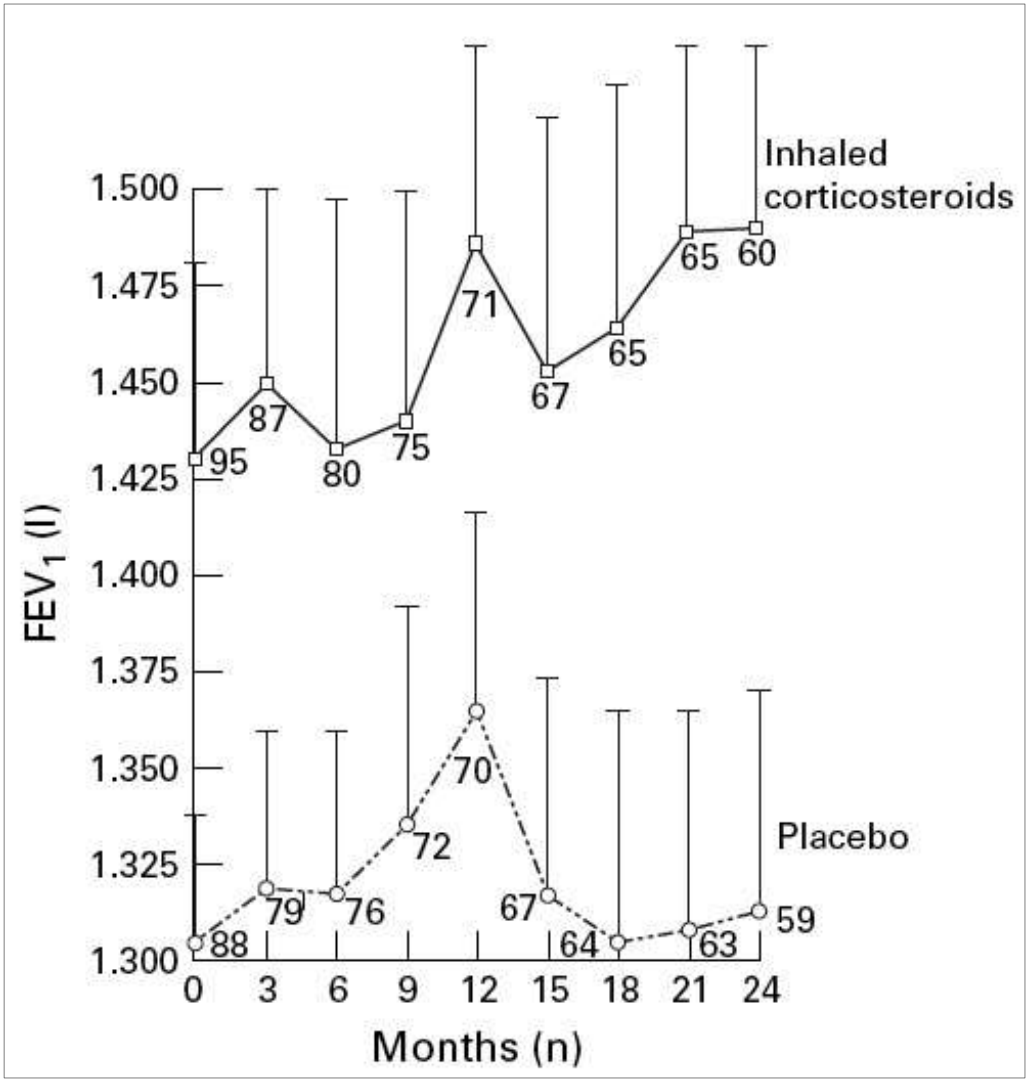
1. les corticoïdes inhalés dans la BPCO sont-ils efficaces ?

un peu d'histoire

- 1983-1996
- 3 études

(la + importante non publiée)

- beclomethasone
- VEMS pré-BD

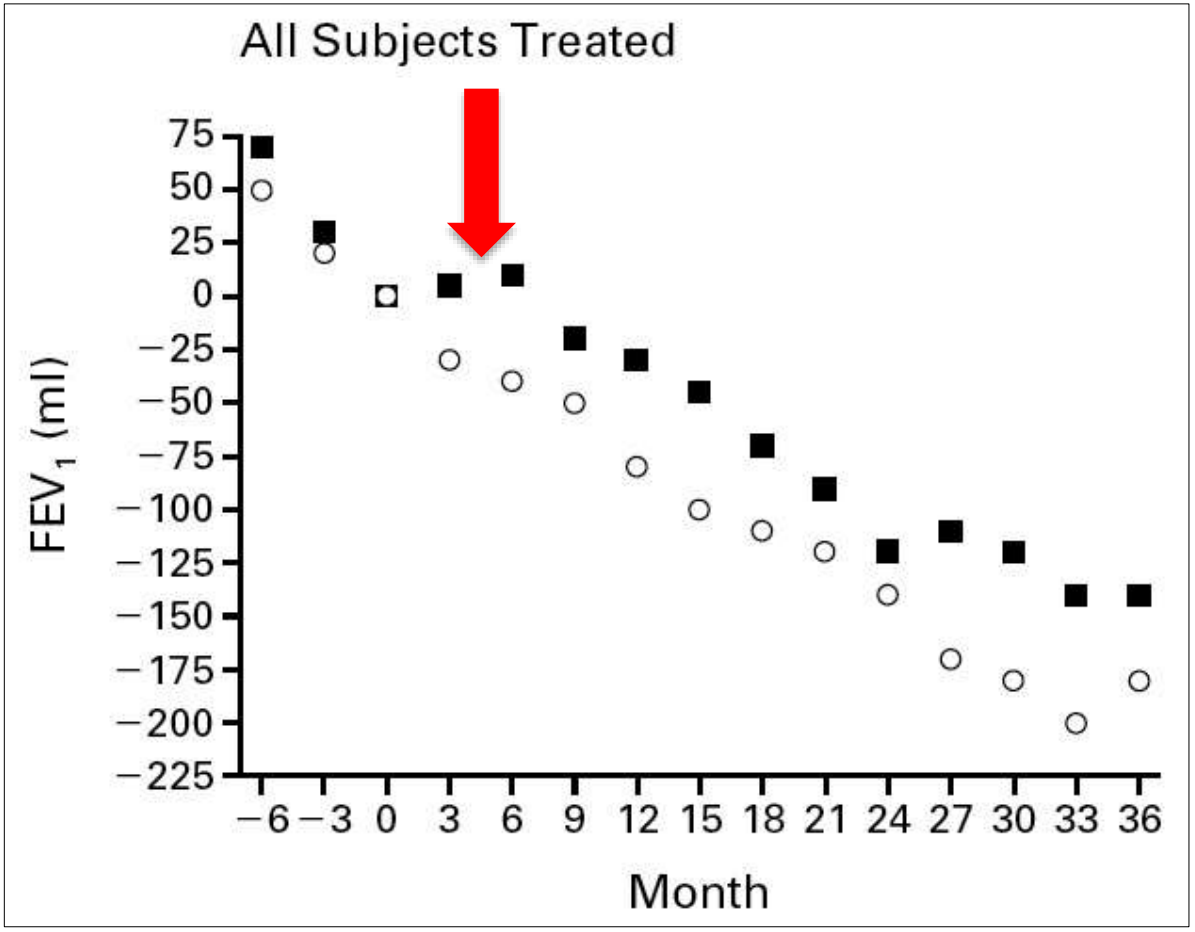


Van Grunsven et al., Thorax, 1999

1. les corticoïdes inhalés dans la BPCO sont-ils efficaces ?

un peu d'histoire

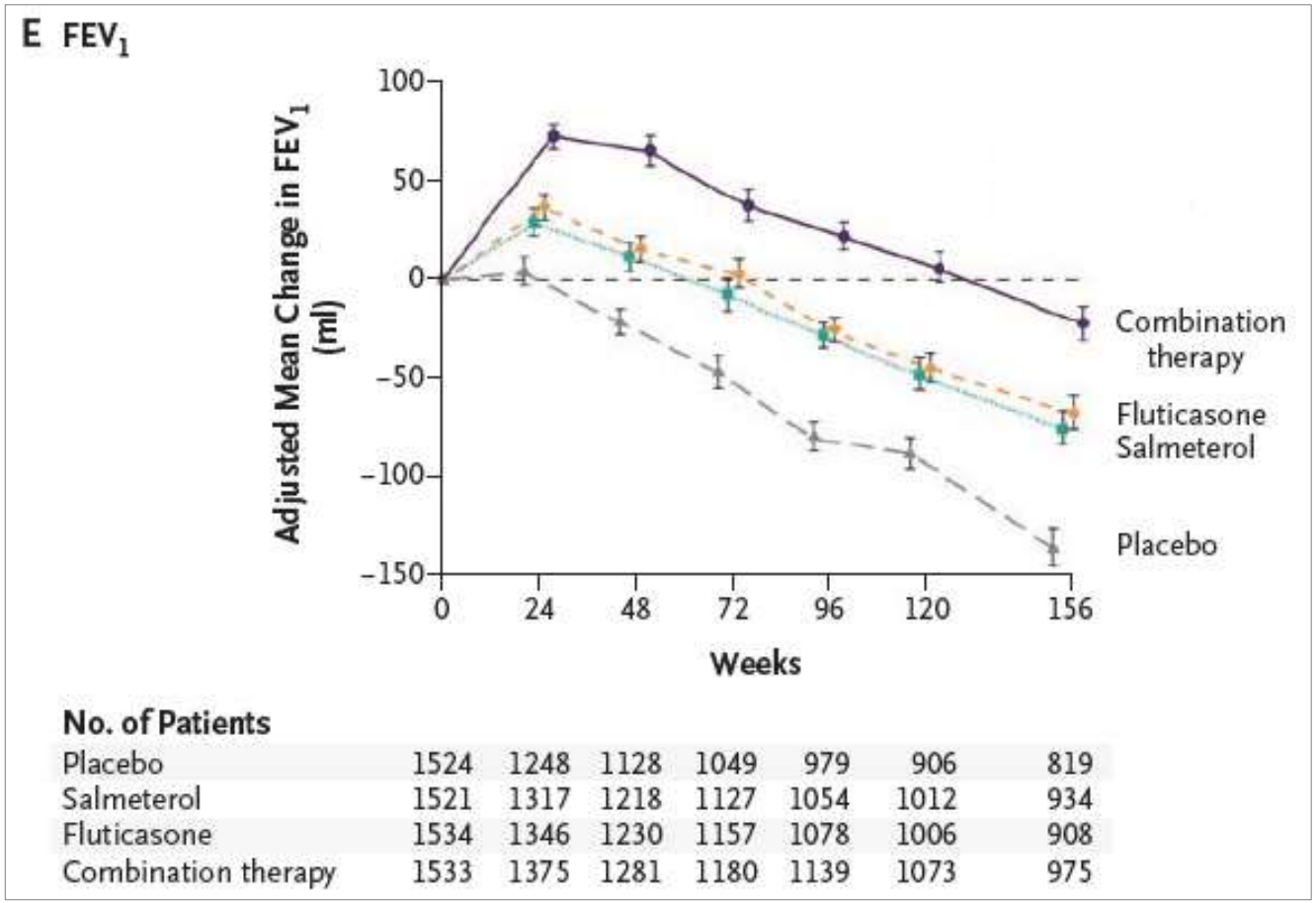
- 1999
- budesonide
  400µg 2x/j
- VEMS pré-BD
- 912 patients
- très faible réversibilité
- 3 ans



Pauwels et al., NEJM, 1999

1. les corticoïdes inhalés dans la BPCO sont-ils efficaces ?

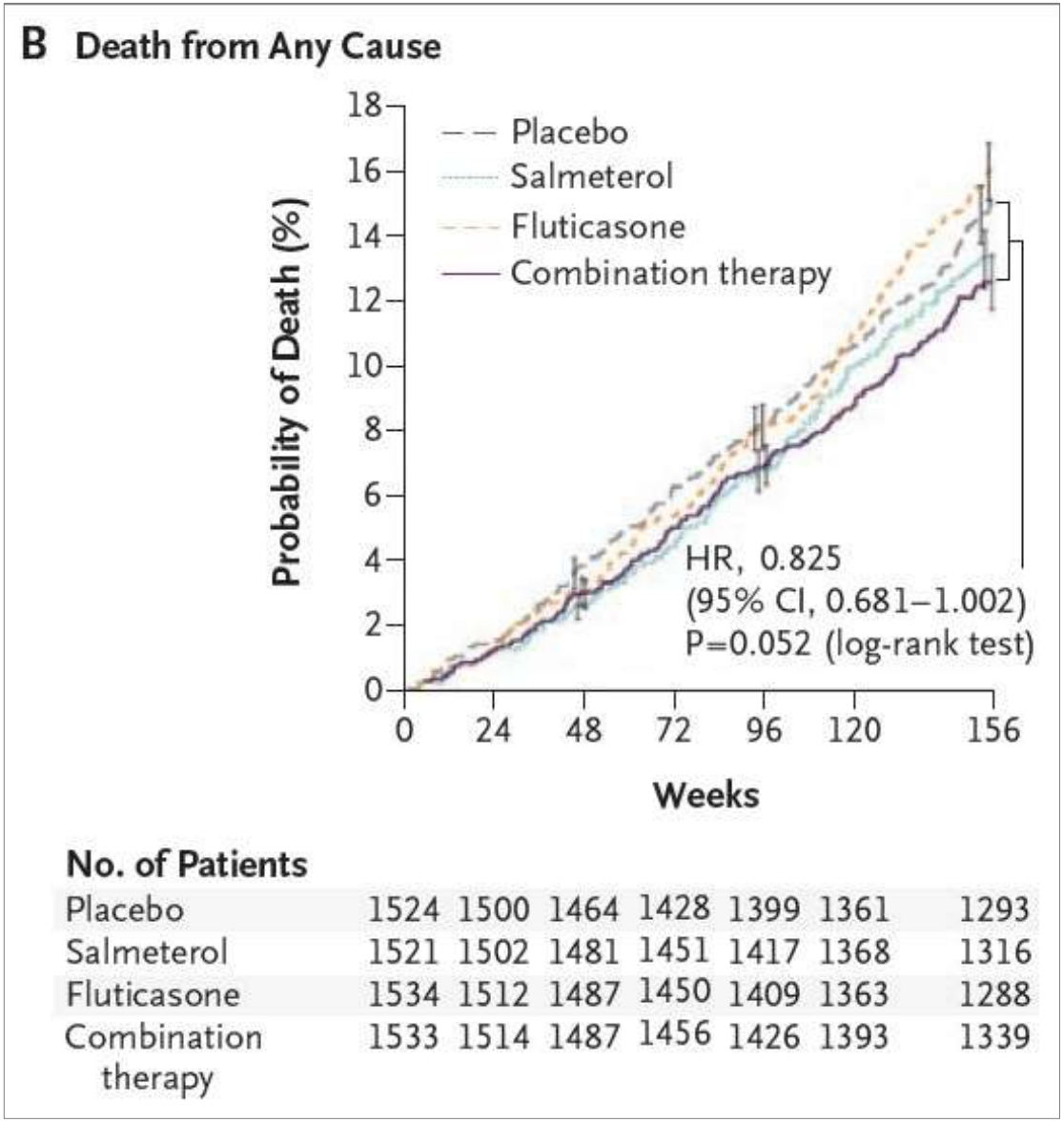
- 2007
- salm-flu
- 6112 patients
- très faible réversibilité
- 3 ans



Calverley et al., NEJM, 2007

1. les corticoïdes inhalés dans la BPCO sont-ils efficaces ?

- 2007
- salm-flu
- 6112 patients
- très faible réversibilité
- 3 ans



Calverley et al., NEJM, 2007

1. les corticoïdes inhalés dans la BPCO sont-ils efficaces ?

- 2007
- salm-flu
- 6112 patients
- très faible réversibilité
- 3 ans

As compared with placebo, the combination regimen reduced the annual rate of exacerbations from 1.13 to 0.85 and improved health status (P<0.001 for all comparisons with placebo).

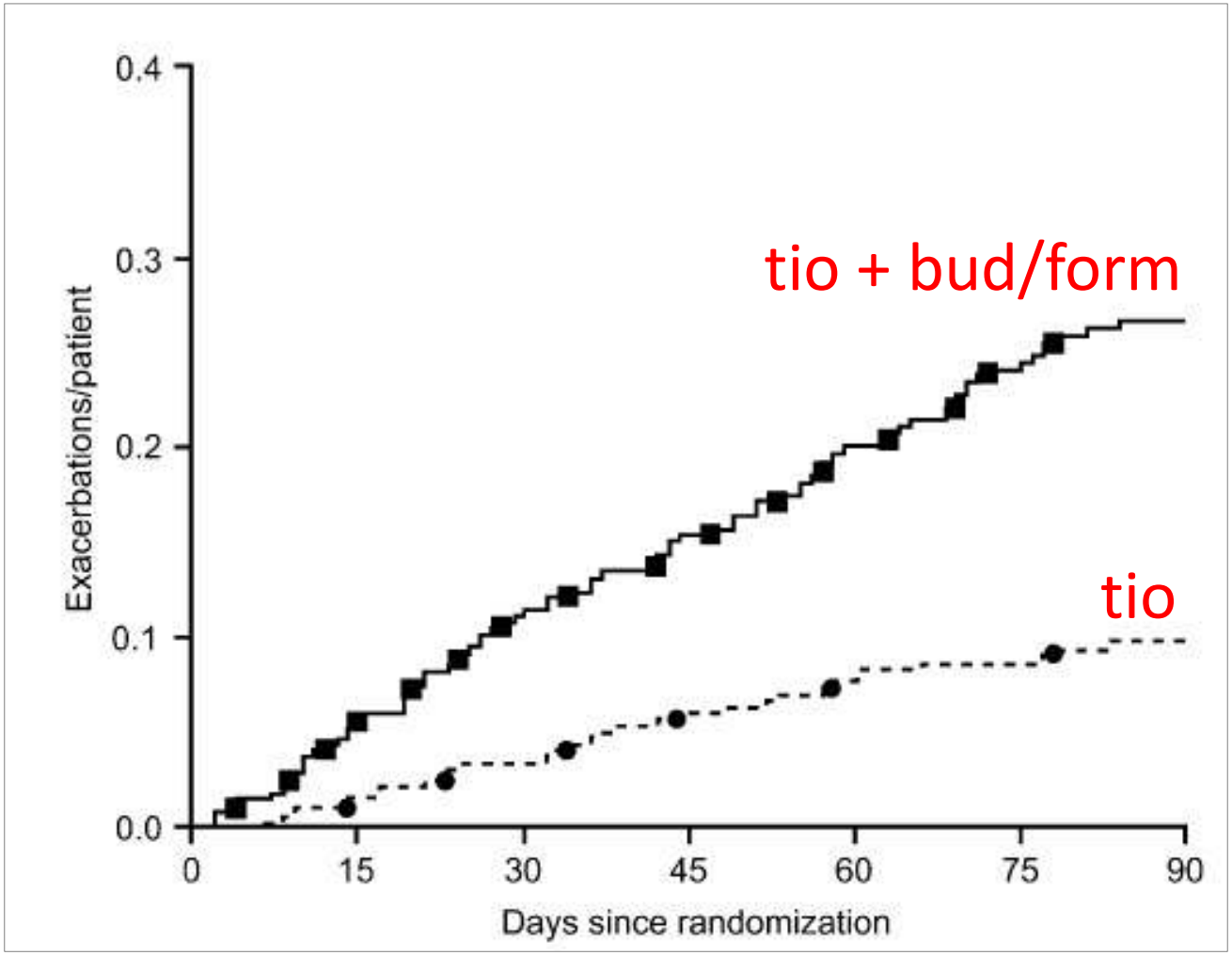
Calverley et al., NEJM, 2007

- 2007
- salm-flu
- 6112 patients
- très faible réversibilité
- 3 ans

As compared with placebo, the combination regimen ***reduced the annual rate of exacerbations*** *from 1.13 to 0.85 and improved health status (P<0.001 for all comparisons with placebo).*

Calverley et al., NEJM, 2007

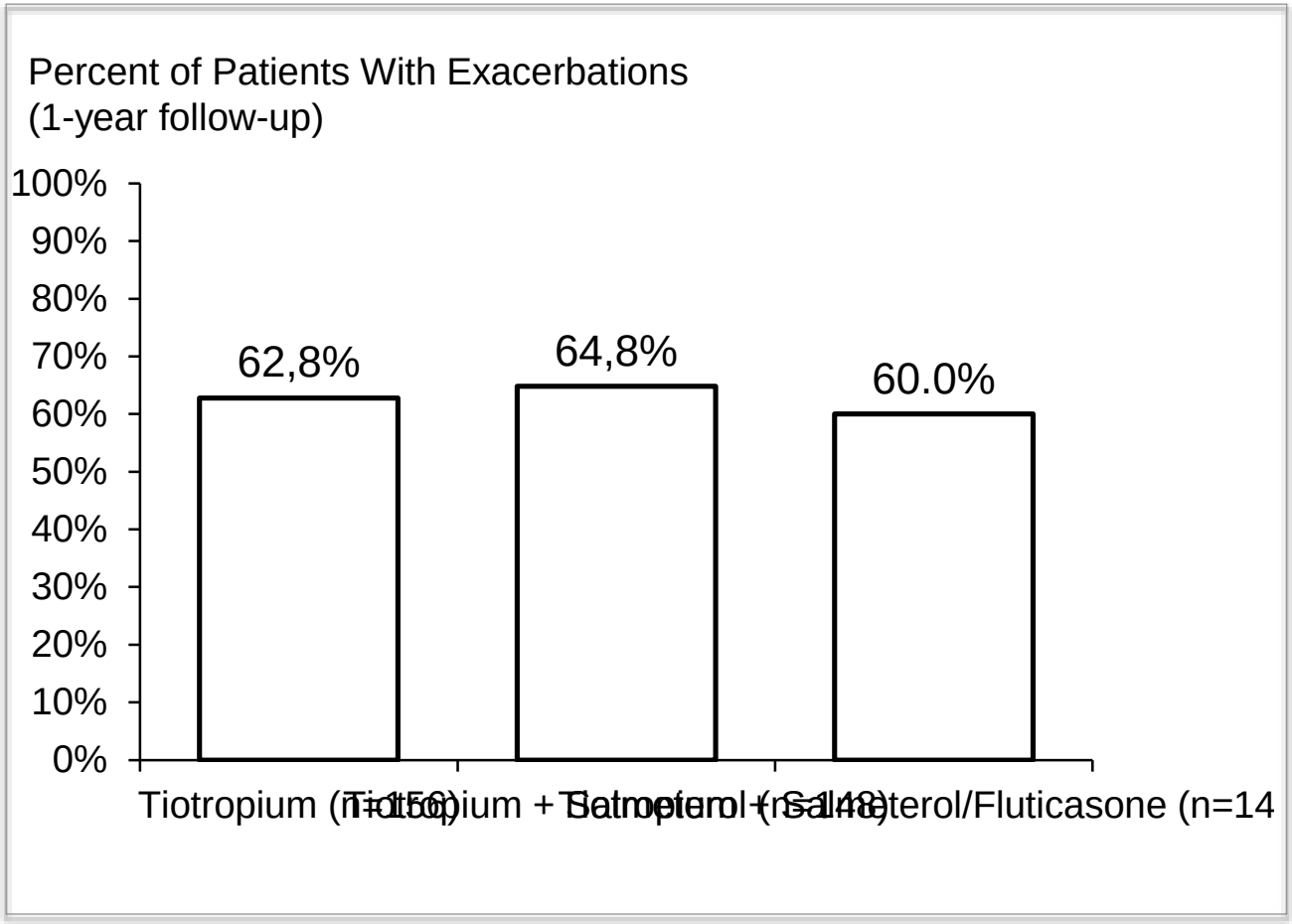
- 2009
- tio vs. triple
- 660 patients
- réversibilité ~6%
- 12 semaines



Welte et al., AJRCCM 2009

1. les corticoïdes inhalés dans la BPCO sont-ils efficaces ?

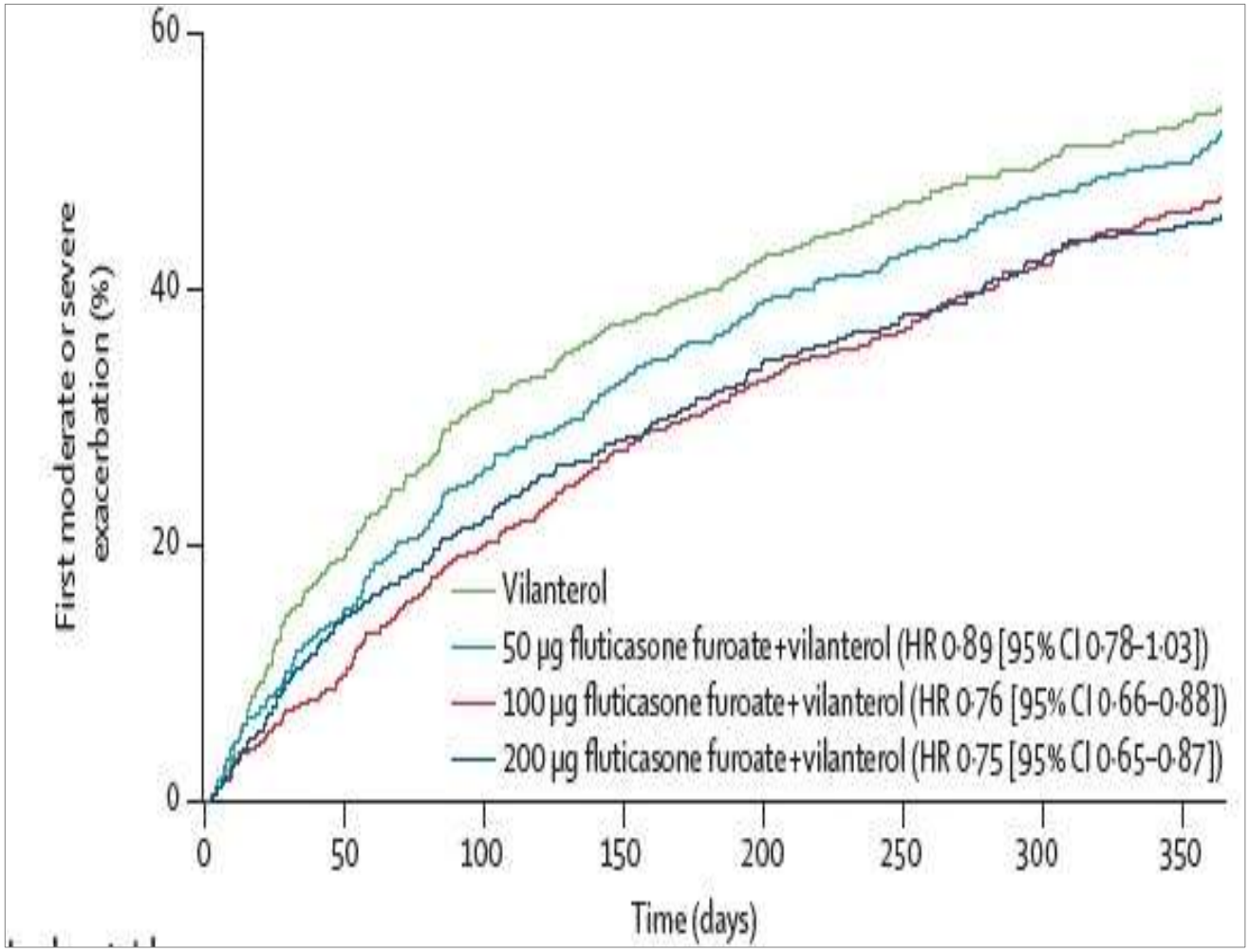
- 2007
- 1vs. 2 vs.3
- 449 patients
- 52 semaines



Aaron et al., Ann Int Med 2007

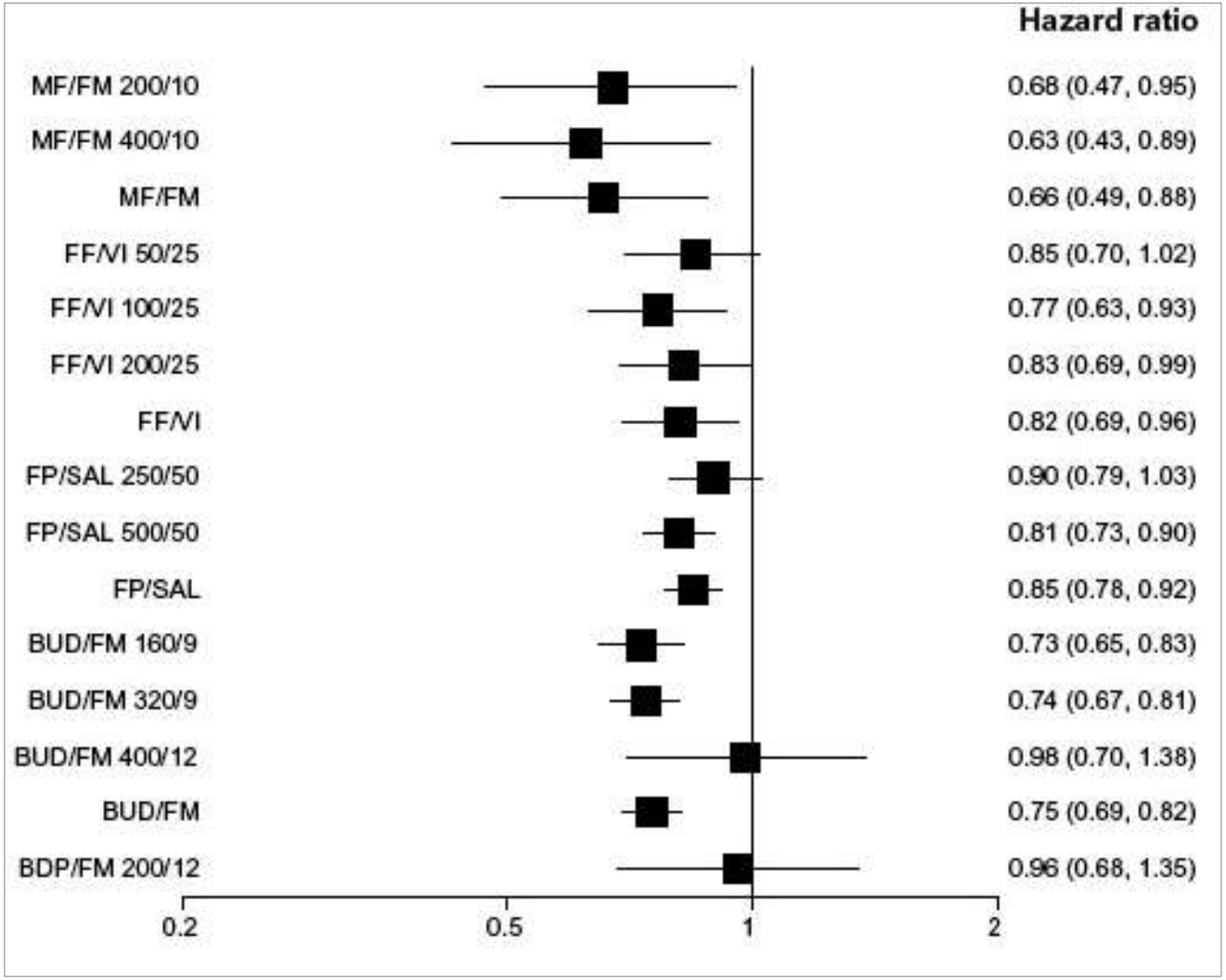
1. les corticoïdes inhalés dans la BPCO sont-ils efficaces ?

- 2013
- vil-flu vs vil
- 3255 patients
- réversibilité 15 %
- 52 semaines



Dransfield et al., Lancet Respiratory 2013

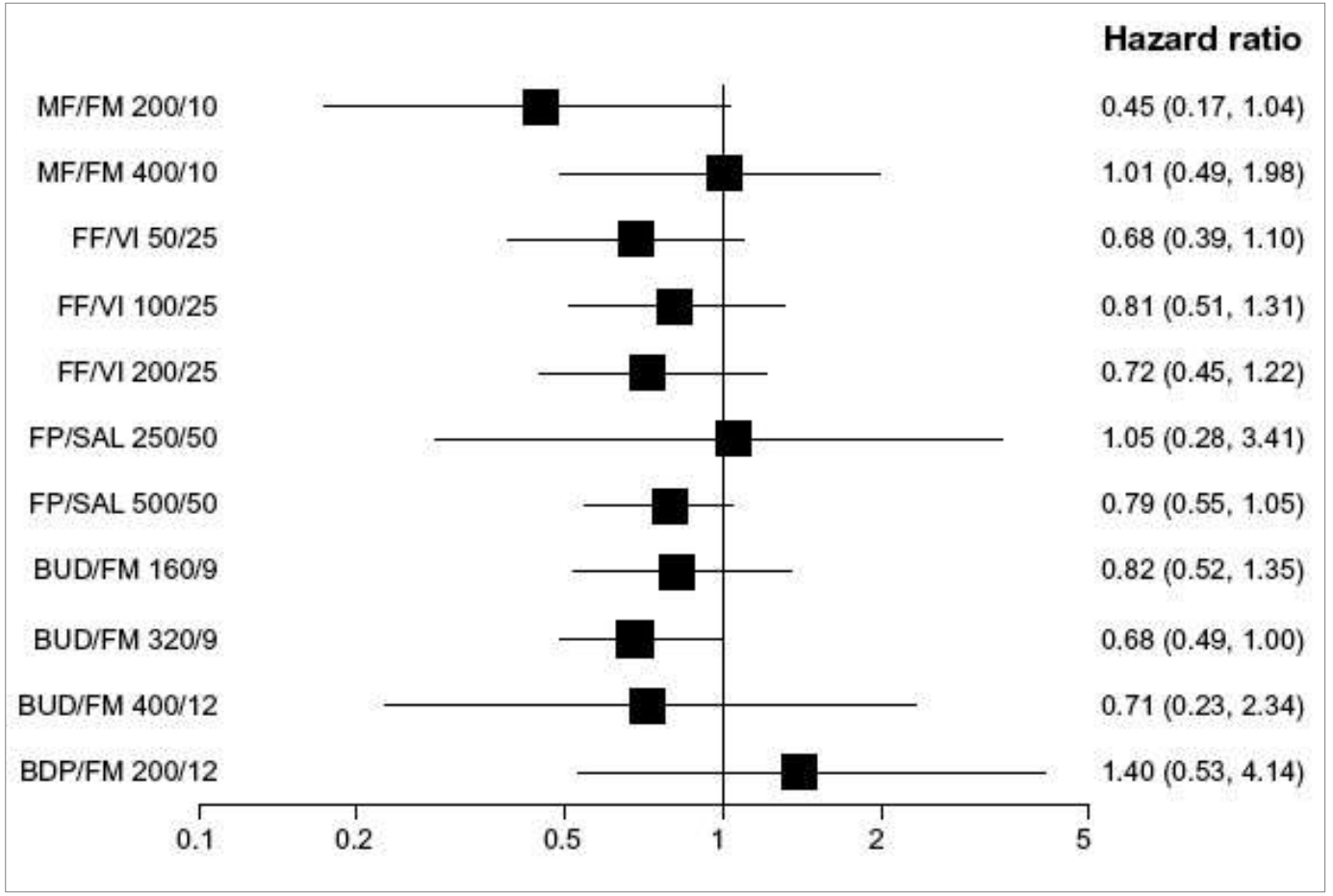
- LABA-CSI vs. LABA
- exacerbations modérées à sévères



Oba and Lone, Int J COPD 2013

1. les corticoïdes inhalés dans la BPCO sont-ils efficaces ?

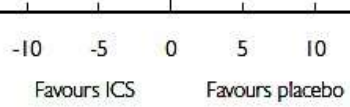
- LABA-CSI vs. LABA
- exacerbations sévères



Oba and Lone, Int J COPD 2013

- **amélioration modeste de la qualité de vie**

Study or subgroup	ICS N	Placebo N	Units on SGRQ scale (SE)	Units on SGRQ scale IV,Fixed,95% CI	Weight	Units on SGRQ scale IV,Fixed,95% CI
1 Less than 1000 g BDP equivalent/day						
Subtotal (95% CI)					**0.0 %**	**0.0 [0.0, 0.0]**
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: not applicable						
2 Greater than 1000 g BDP equivalent/day						
Burge 2000	309	291	-1.17 (0.4)		61.3 %	-1.17 [-1.95, -0.39]
Calverley 2003a	374	361	-0.8 (0.6428)		23.7 %	-0.80 [-2.06, 0.46]
Calverley 2003b	257	256	-3 (1.121)		7.8 %	-3.00 [-5.20, -0.80]
SCO30002 2005	131	125	0.24 (1.9184)		2.7 %	0.24 [-3.52, 4.00]
Szafranski 2003	198	205	-1.87 (1.48)		4.5 %	-1.87 [-4.77, 1.03]
Subtotal (95% CI)					**100.0 %**	**-1.22 [-1.83, -0.60]**
Heterogeneity: $Chi^2 = 3.74$, df = 4 (P = 0.44); I^2 =0.0%						
Test for overall effect: Z = 3.89 (P = 0.00010)						
Total (95% CI)					**100.0 %**	**-1.22 [-1.83, -0.60]**
Heterogeneity: $Chi^2 = 3.74$, df = 4 (P = 0.44); I^2 =0.0%						
Test for overall effect: Z = 3.89 (P = 0.00010)						
Test for subgroup differences: Not applicable						



Yang et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012

et finalement, des AMM « restrictives »

Seretide® is indicated for the symptomatic treatment of patients with COPD, with a FEV_1 <60% predicted normal (pre-bronchodilator) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular bronchodilator therapy.

Symbicort® is indicated for the symptomatic treatment of patients with severe COPD (FEV1 < 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators.

Relvar® Ellipta® is indicated for the symptomatic treatment of adults with COPD with a FEV1<70% predicted normal (post-bronchodilator) with an exacerbation history despite regular bronchodilator therapy.

https://www.medicines.org.uk/emc/

et finalement, des AMM « restrictives »

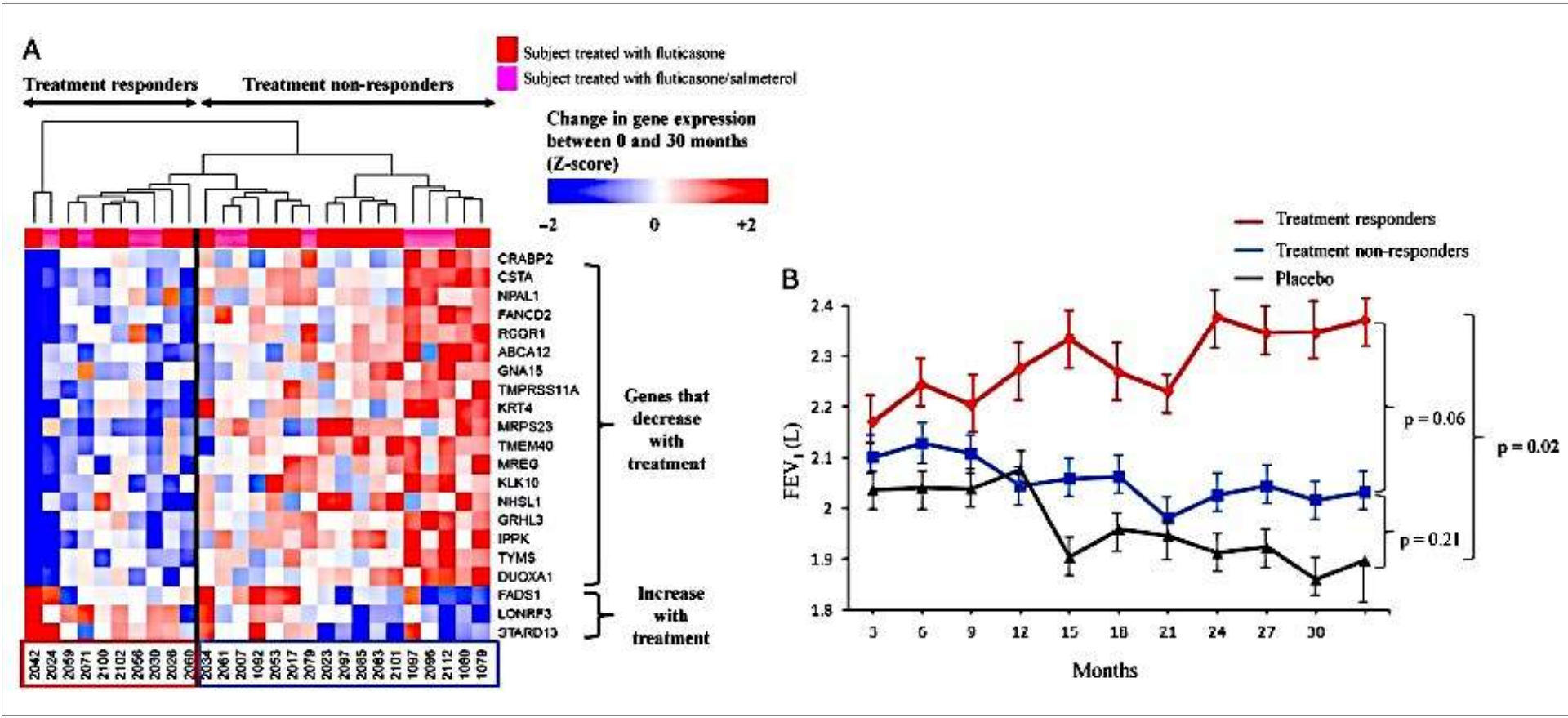
et la notion qu'il pourrait y avoir des « répondeurs » et des « non répondeurs »

- de véritables « BPCO éosinophiles »

- des profils génétiques

https://www.medicines.org.uk/emc/

comment identifier ces « répondeurs » ?



Van den Berge et al. Thorax 2014

2. leurs effets secondaires sont ils identifiés et « raisonnables » ?

2. leurs effets secondaires sont ils identifiés et « raisonnables » ?

- **quelle est la première chose qui vient à l'esprit ?**

2. leurs effets secondaires sont ils identifiés et « raisonnables » ?

- **les pneumonies**

- **les pneumonies**

  - premier signal en 2007 (TORCH)

*The probability of having pneumonia reported as an adverse event was higher among patients receiving medications containing fluticasone propionate (**19.6%** in the combination therapy group and 18.3% in the fluticasone group) than in the placebo group (**12.3%**, P<0.001 for comparisons between these treatments and placebo).*

Calverley et al., NEJM, 2007

- **les pneumonies**

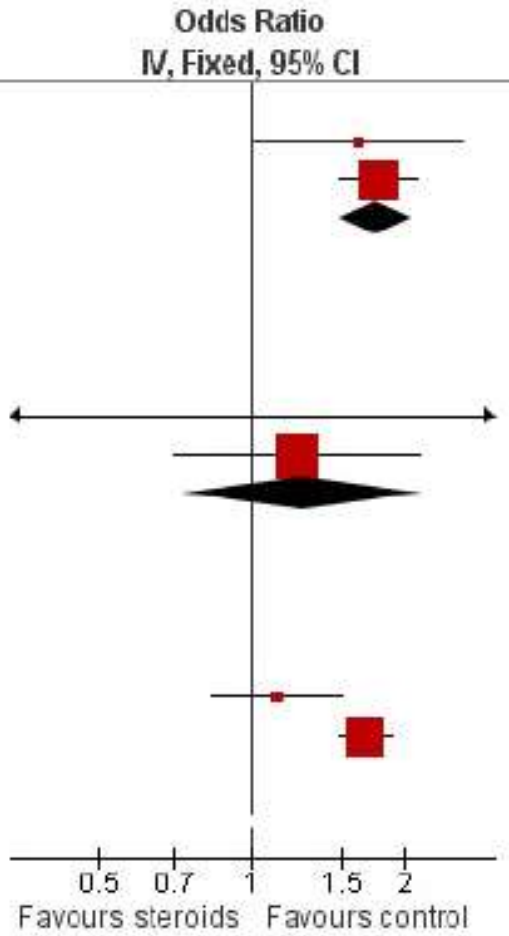
  - signal persistant en 2013 (fluticasone-vilanterol)

> *Pneumonia were reported more frequently with fluticasone furoate and vilanterol than with vilanterol alone. Eight deaths from pneumonia were noted in the fluticasone furoate/vilanterol groups compared with none in the vilanterol only group.*

Dransfield et al., Lancet Respiratory 2013

- **les pneumonies**

Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Steroids Total	Control Total	Weight	Odds Ratio IV, Fixed, 95% CI
Non-fatal serious adverse pneumonia events						
Budesonide	0.4824	0.2461	3948	2524	11.5%	1.62 [1.00, 2.62]
Fluticasone	0.5766	0.0887	10983	8521	88.5%	1.78 [1.50, 2.12]
Subtotal (95% CI)			**14931**	**11045**	**100.0%**	**1.76 [1.50, 2.07]**
Heterogeneity: Chi² = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 6.78 (P < 0.00001)						
Mortality due to pneumonia						
Budesonide	1.4951	2.1247	962	549	1.8%	4.46 [0.07, 286.99]
Fluticasone	0.207	0.2847	10997	8535	98.2%	1.23 [0.70, 2.15]
Subtotal (95% CI)			**11959**	**9084**	**100.0%**	**1.26 [0.72, 2.19]**
Heterogeneity: Chi² = 0.36, df = 1 (P = 0.55); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)						
All pneumonia events						
Budesonide	0.1133	0.1529	4215	2796	14.1%	1.12 [0.83, 1.51]
Fluticasone	0.5188	0.0619	8817	6560	85.9%	1.68 [1.49, 1.90]
Heterogeneity: Chi² = 6.04, df = 1 (P = 0.01); I² = 83%						



Kew and Seniukovich, Cochrane Database of Systematic Reviews 2014

- **les pneumonies**

*The cohort included **163 514 patients**, of which 20 344 had a serious pneumonia event during the **5.4 years** of follow-up (incidence rate 2.4/100/year). **Current use of ICS was associated with a 69% increase in the rate of serious pneumonia (RR 1.69; 95% CI 1.63 to 1.75).** The risk was sustained with long-term use and **declined gradually after stopping ICS use, disappearing after 6 months** (RR 1.08; 95% CI 0.99 to 1.17). The rate of serious pneumonia was higher with fluticasone (RR 2.01; 95% CI 1.93 to 2.10), increasing with the daily dose, but was much lower with budesonide (RR 1.17; 95% CI 1.09 to 1.26).*

Suissa et al., Thorax 2013

- **les pneumonies**

Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias

.....We show that a 1-year trial of the fluticasone–salmeterol combination versus salmeterol used the incorrect event-based approach to calculate the NNT as two patients that need to be treated for 1 year to prevent one COPD exacerbation, ***when the proper calculation results in a NNT of 14****. In contrast,* ***20 patients need to be treated to induce one pneumonia case.*** *For the TORCH trial, the NNT is 44 patients treated for 3 years with fluticasone–salmeterol versus salmeterol to prevent one exacerbation compared with 16 patients to induce one pneumonia case.*

Suissa,Thorax 2013

- **les pneumonies**

Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias

Study	Time span for NNT	COPD exacerbation CI at end of study			Pneumonia CI at end of study		
		ICS	No ICS	NNT	ICS	No ICS	NNT
TORCH	3 years	0.922	0.945	44	0.196	0.133	16
INSPIRE	2 years	0.578	0.590	83	0.094	0.049	22
Kardos	44 weeks	0.47	0.55	13	0.045	0.014	32
Ferguson	1 year	0.58	0.66	13	0.07	0.04	33
Anzueto	1 year	0.60	0.67	14	0.07	0.02	20

Suissa,Thorax 2013

- **les pneumonies**

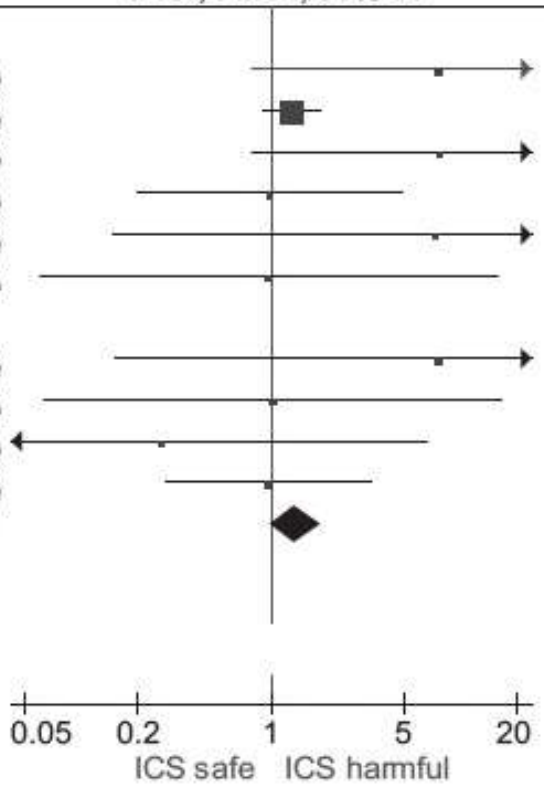
mais aussi la tuberculose et les mycobactérioses non tuberculeuses

Kim et al., Chest 2013
Andrejak et al., Thorax 2013

- **et il y a d'autres problèmes**

fractures, ICS-LABA vs. LABA

Study or Subgroup	ICS Events	ICS Total	No ICS Events	No ICS Total	Weight	Peto OR Peto, Fixed, 95% CI
4.2.1 ICS-LABA vs LABA						
Anzueto SCO100250 2009	3	394	0	403	1.0%	7.60 (0.79 to 73.27)
Calverley SCO30003 2007	78	1546	61	1542	43.0%	1.29 (0.92 to 1.81)
Calverley SFCB3024 2003	3	358	0	372	1.0%	7.73 (0.80 to 74.55)
Ferguson SCO40043 2008	3	394	3	388	1.9%	0.98 (0.20 to 4.90)
Hanania SFCA3007 2003	1	178	0	177	0.3%	7.35 (0.15 to 370.30)
Kardos SCO30006 2007	1	507	1	487	0.6%	0.96 (0.06 to 15.39)
Mahler SFCA3006 2002	0	165	0	160		Not estimable
SCO100470 2006	1	518	0	532	0.3%	7.59 (0.15 to 382.72)
SCO40041 2008	1	92	1	94	0.6%	1.02 (0.06 to 16.46)
Tashkin 2008	1	845	1	284	0.5%	0.27 (0.01 to 6.52)
Wouters SCO40002 2005	5	189	5	184	3.2%	0.97 (0.28 to 3.41)
Subtotal (95% CI)		**5186**		**4623**	**52.5%**	**1.34 (0.99 to 1.82)**
Total events	97		72			
Heterogeneity: χ^2=7.54, df=9 (p=0.58); I^2=0%						
Test for overall effect: Z=1.86 (p=0.06)						



Loke et al.,Thorax 2011

- **et il y a d'autres problèmes ...**

fractures, ICS-LABA vs. LABA

and fractures

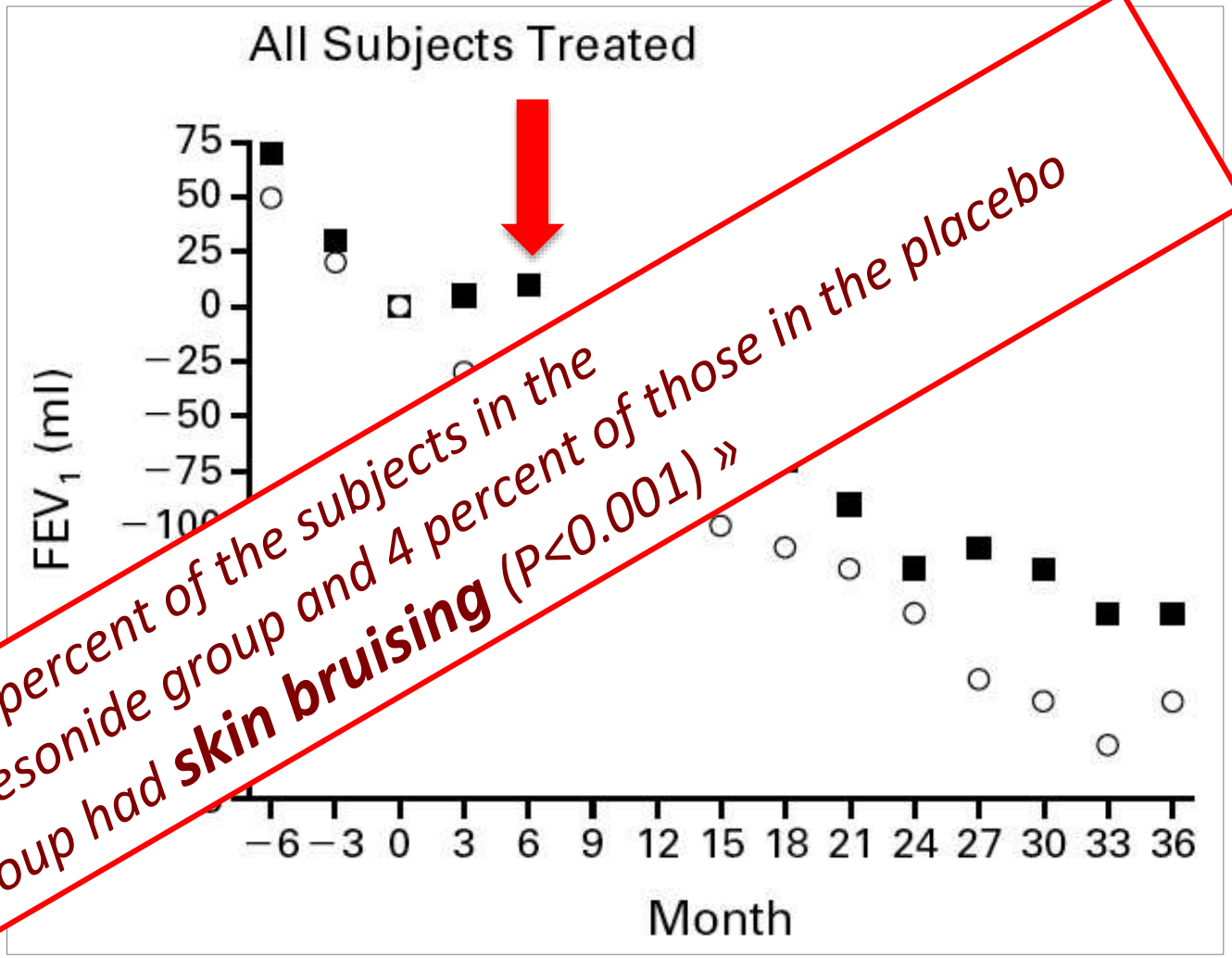
Pneumonia were reported more frequently with fluticasone furoate and vilanterol than with vilanterol alone. Eight deaths from pneumonia were noted in the fluticasone furoate/vilanterol groups compared with none in the vilanterol only group.

Dransfield et al., Lancet Respiratory 2013

- **et il y a d'autres problèmes**

un peu d'histoire

- 1999
- budesonide
  400µg 2x/j
- VEMS pré-BD
- 912 patients
- très faible réversibilité
- 3 ans



« *Ten percent of the subjects in the budesonide group and 4 percent of those in the placebo group had* **skin bruising** (*P<0.001*) »

Pauwels et al., NEJM, 1999

2. leurs effets secondaires sont ils identifiés et « raisonnables » ?

- et il y a d'autres problèmes

- risque relatif de fragilité cutanée cliniquement significatif
  1,62 *(1,18-1,22)*

- risque relatif de candidose oropharyngée
  2,49 *(1,78 – 3,49)*

- risque relatif de diabète
  1,34 *(1,29 – 1,39)*
  augmentant de 1,64 par 500 µg/j au-delà d'une dose de Fluticasone ≥ 1 mg/j

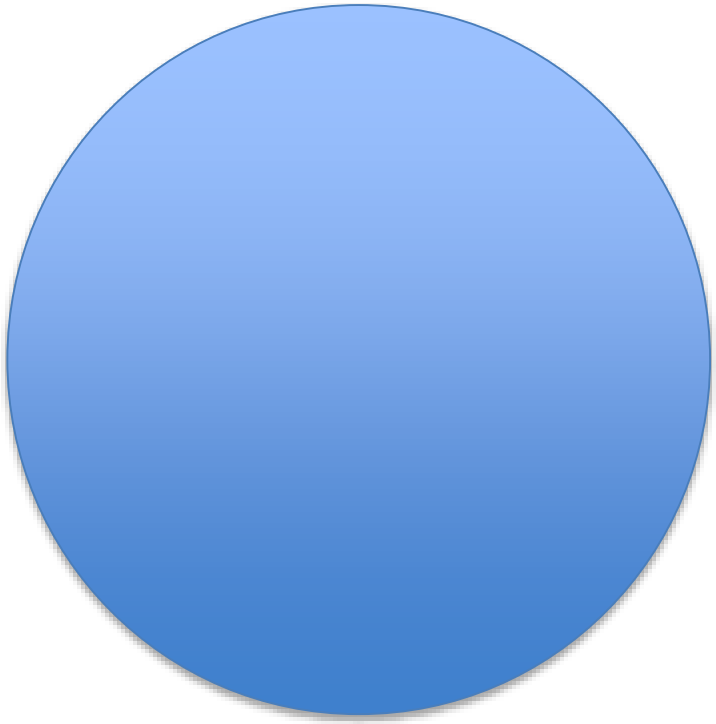
Yang et al., Cochrane Database 2007 ; Sin et al., JAMA 2003 ; Suissa et al, Am J Med 2010

2. leurs effets secondaires sont ils identifiés et « raisonnables » ?

- ils sont bien identifiés
- sont-ils raisonnables ?
- le suivi le plus long dans les essais publiés est de 4 ans
- *pendant combien de temps un patient BPCO de 60 ans chez qui des AF LABA-CSI sont prescrites y sera-t-il exposé ?*

3. que se passe-t-il quand on les arrête ?

3. que se passe-t-il quand on les arrête ?



- **un peu d'histoire : ISOLDE**

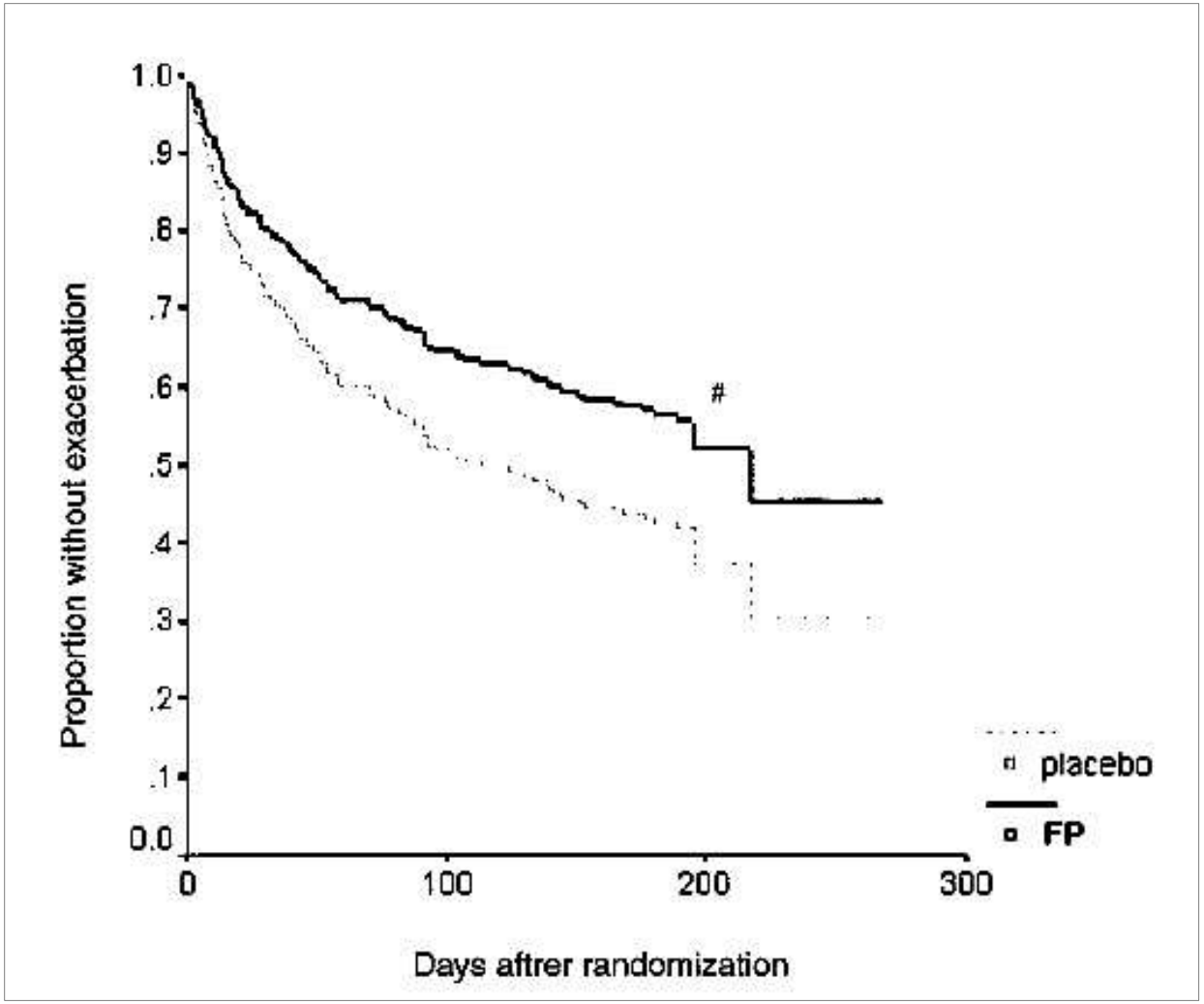
An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease

Inhaled corticosteroids were withdrawn in the first week of the study and during the remaining 7 weeks of the study 38% of those previously treated with these drugs had an exacerbation compared to 6% of the chronically untreated group.

Jarad et al., Respir Med1999

- **un peu d'histoire : COPE**

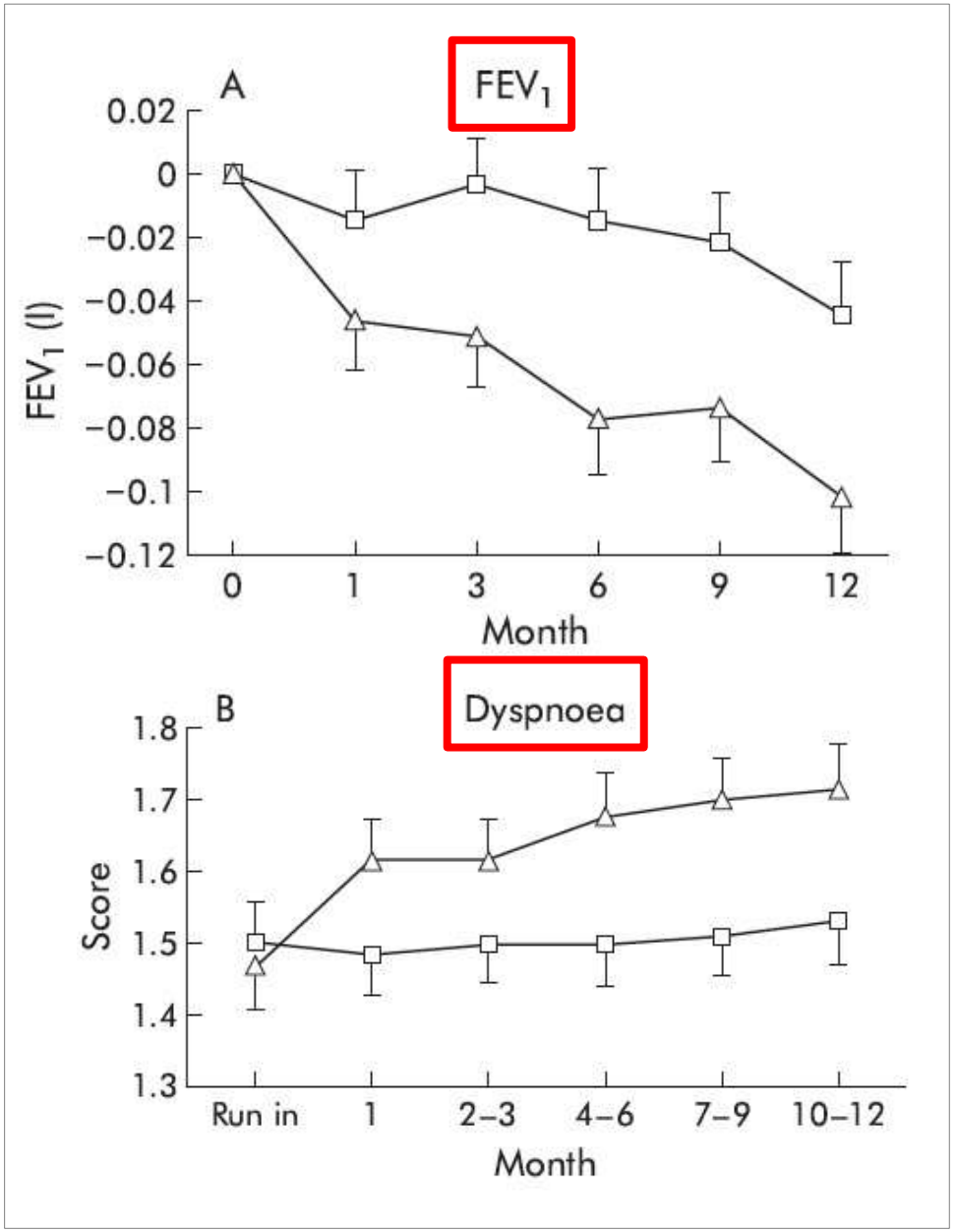
  - 244 patients
  - < 50% LABA
  - *4 mois FP + ipratropium puis arrêt FP*



van der Walk et al., AJRCCM 2002

- **un peu d'histoire : COSMIC**

  - 375 patients
  - 65% LABA ± ICS
  - *3 mois S+FP*
    puis arrêt FP



Wouters et al., Thorax 2005

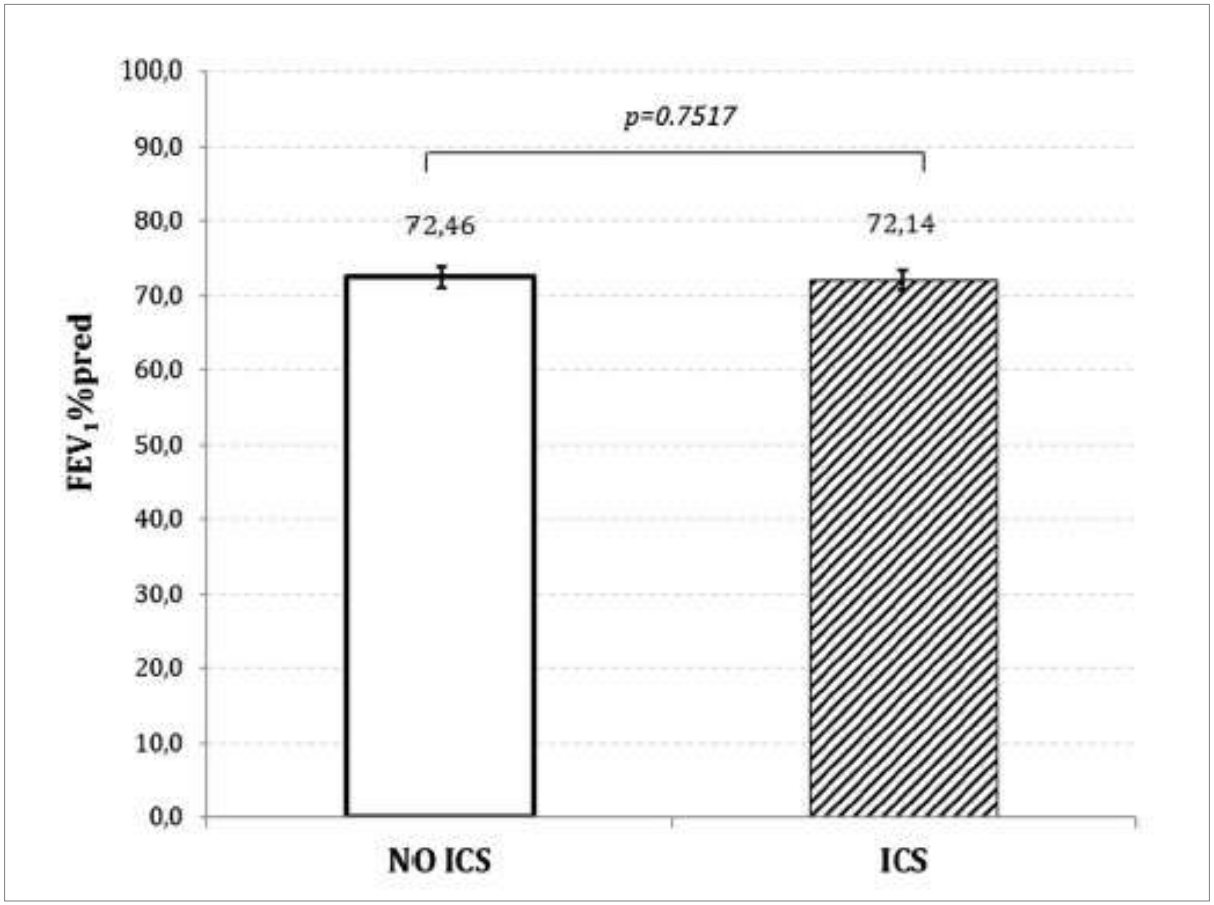
3. que se passe-t-il quand on les arrête ?

- un peu d'histoire :
  - le sevrage de CSI dans la BPCO n'est pas « tentant »
  - mais ces études « anciennes » portent sur des patients « peu traités » *(LABA, réhabilitation...)*

- **données récentes : OPTIMO (« hors AMM »)**

VEMS

- 914 patients
- hors AMM
- *décision clinique de maintenir ou d'arrêter*
- 59% maintien
  61% arrêt

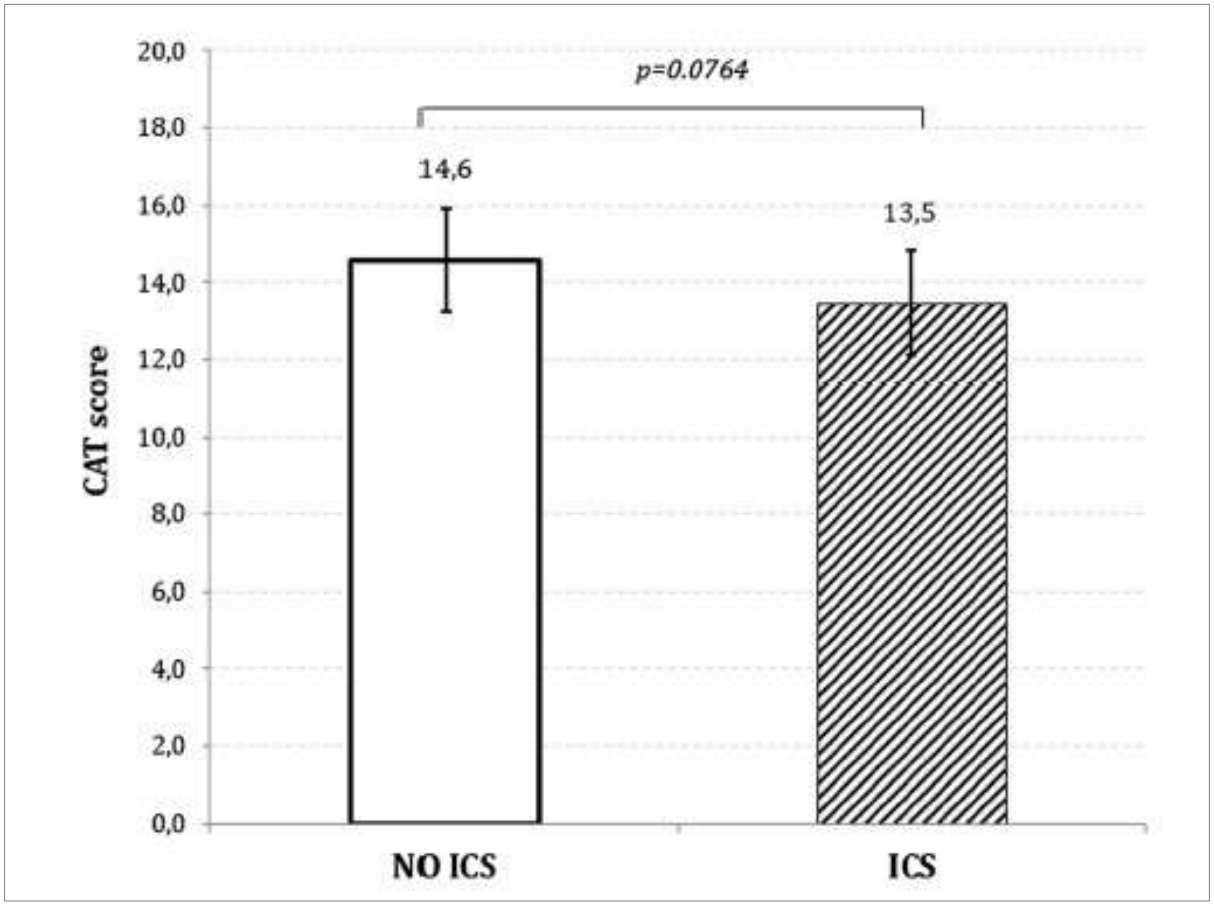


Rossi et al., Respir Res 2014

- **données récentes : OPTIMO (« hors AMM »)**

CAT

- 914 patients
- hors AMM
- *décision clinique de maintenir ou d'arrêter*
- 59% maintien
  61% arrêt

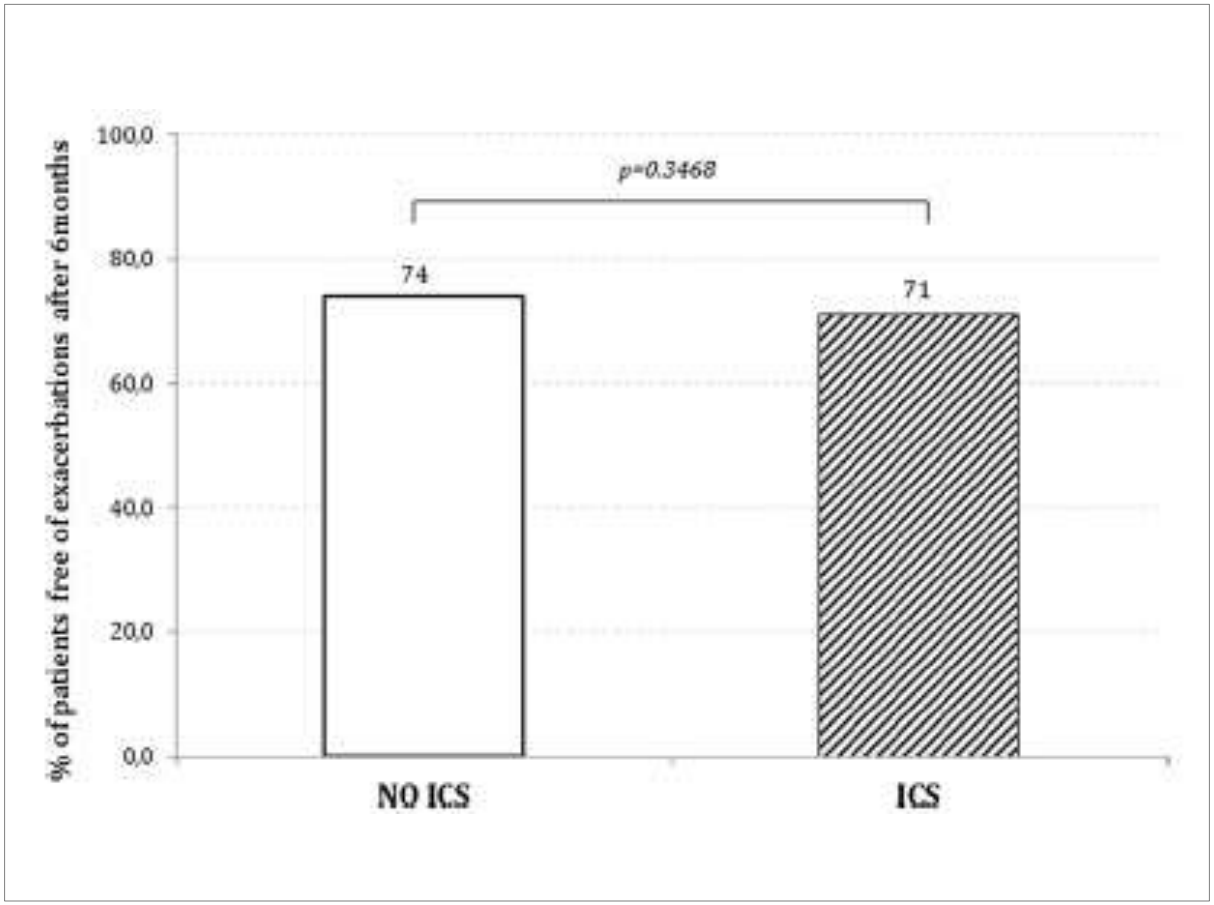


Rossi et al., Respir Res 2014

- données récentes : OPTIMO (« hors AMM »)

- 914 patients
- hors AMM
- *décision clinique de maintenir ou d'arrêter*
- 59% maintien
  61% arrêt

% de patients n'ayant pas exacerbé à 6 mois

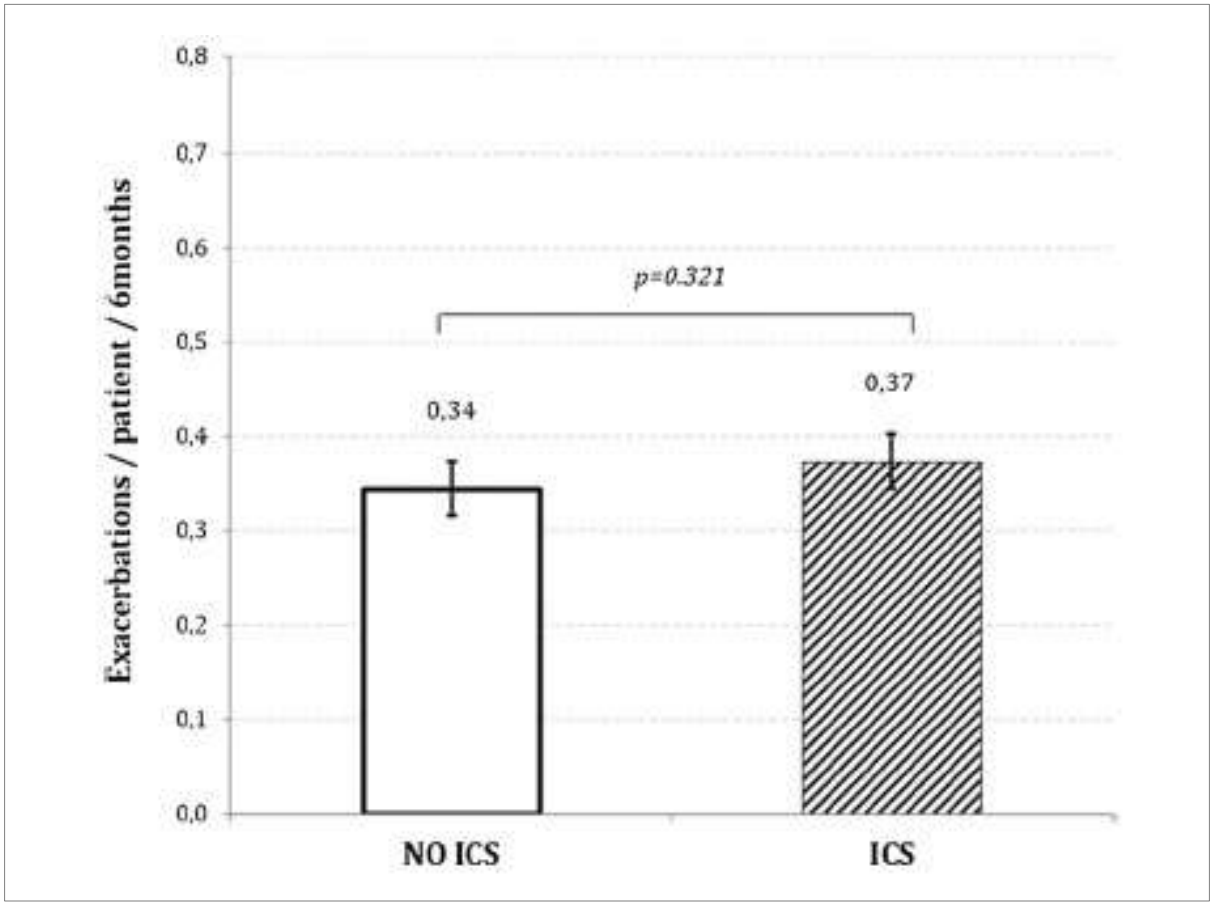


Rossi et al., Respir Res 2014

- **données récentes : OPTIMO (« hors AMM »)**

exacerbations/patient/6 mois

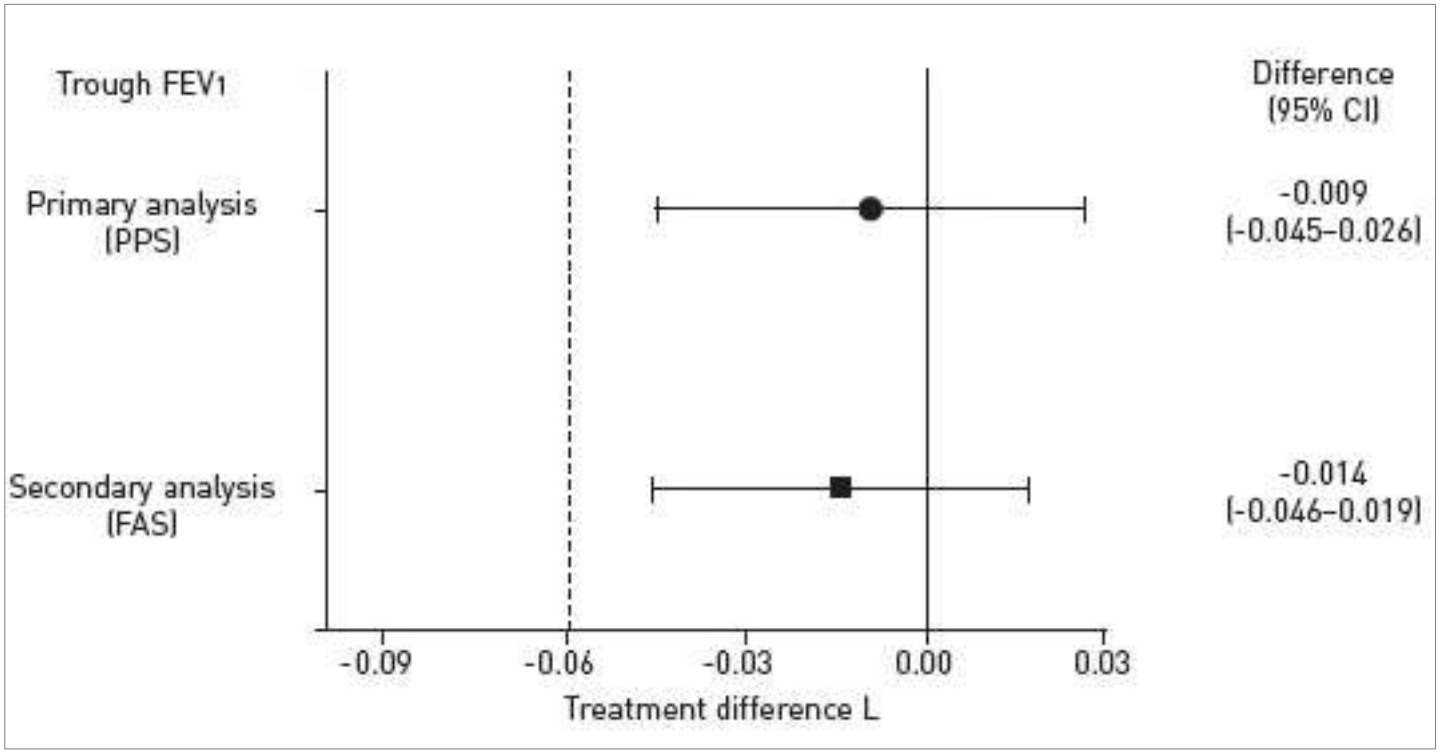
- 914 patients
- hors AMM
- *décision clinique de maintenir ou d'arrêter*
- 59% maintien
  61% arrêt



Rossi et al., Respir Res 2014

- **données récentes : INSTEAD (« hors AMM »)**
  - 581 patients
  - hors AMM (pas d'exacerbation depuis plus d'un an)
  - ± bascule de S-FC à indacatérol
  - 26 semaines

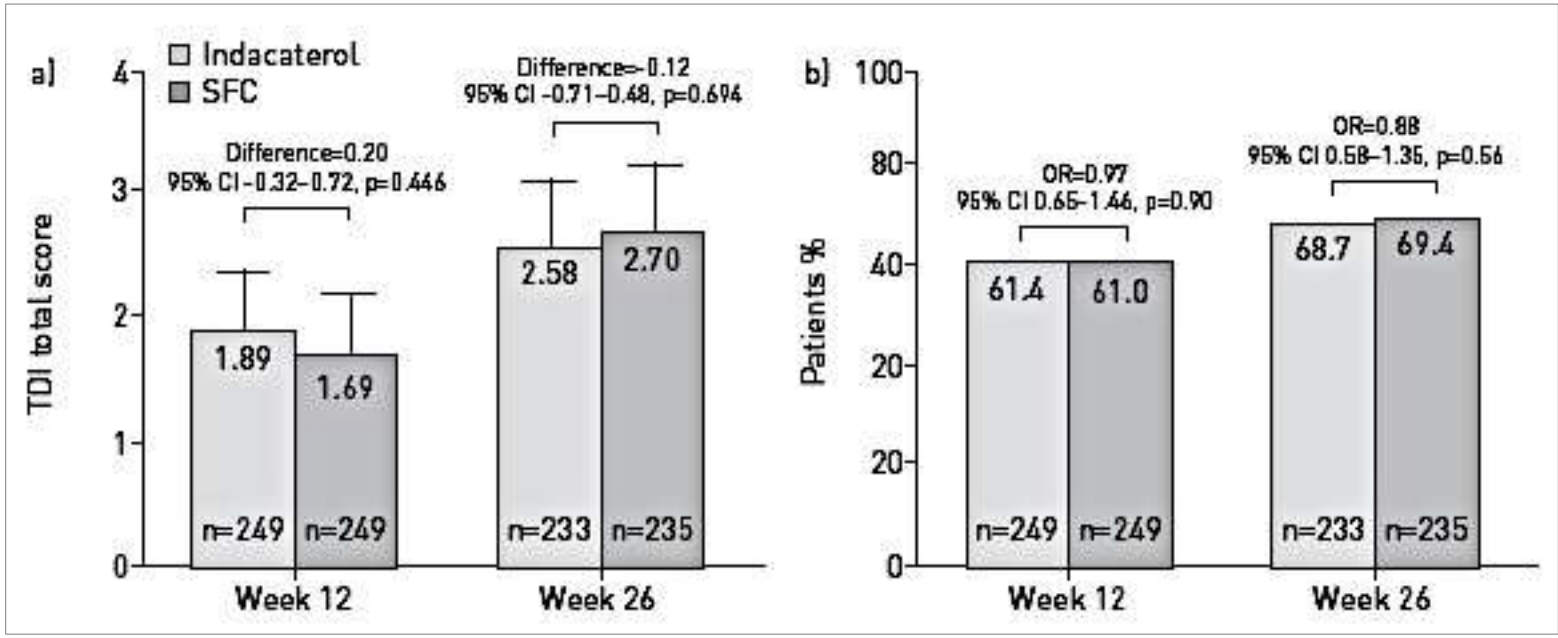
VEMS



Rossi et al., Eur Respir J 2014

- **données récentes : INSTEAD (« hors AMM »)**
  - 581 patients
  - hors AMM (pas d'exacerbation depuis plus d'un an)
  - ± bascule de S-FC à indacatérol
  - 26 semaines

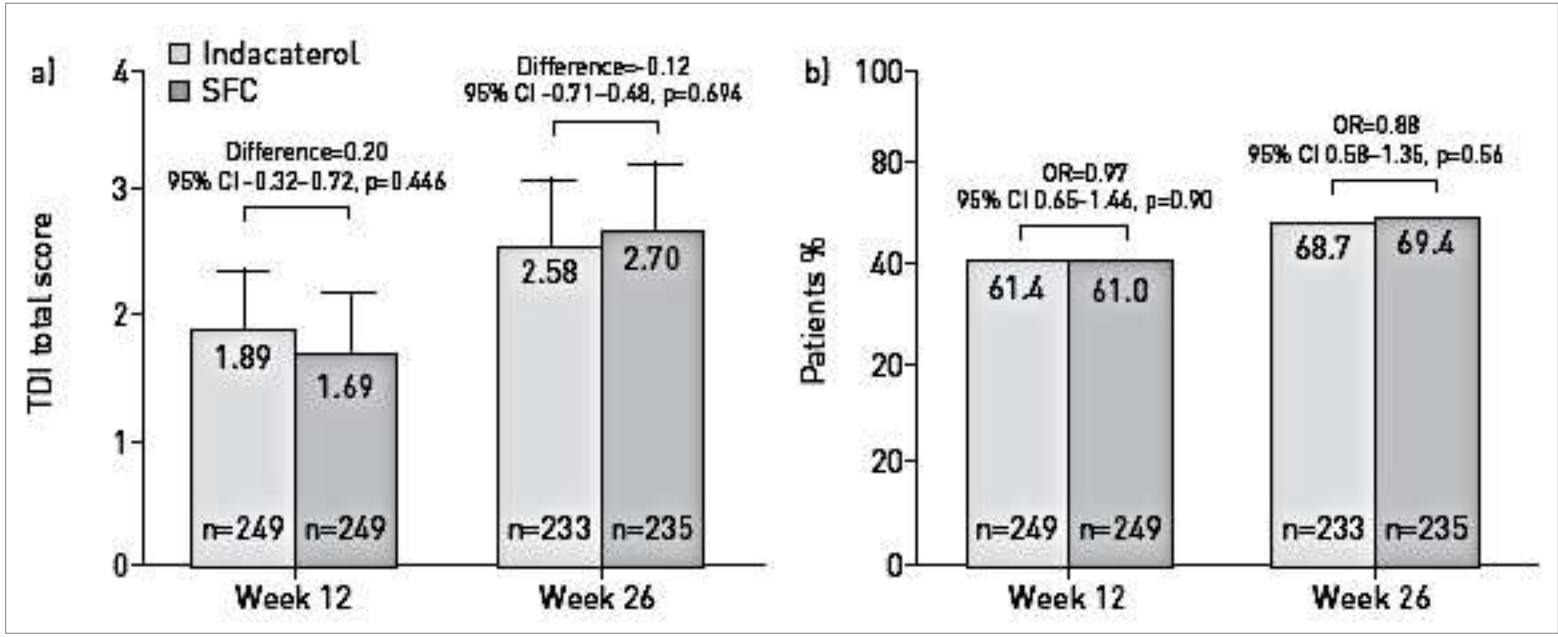
dyspnée



Rossi et al., Eur Respir J 2014

- **données récentes : INSTEAD (« hors AMM »)**
  - 581 patients
  - hors AMM (pas d'exacerbation depuis plus d'un an)
  - ± bascule de S-FC à indacatérol
  - 26 semaines

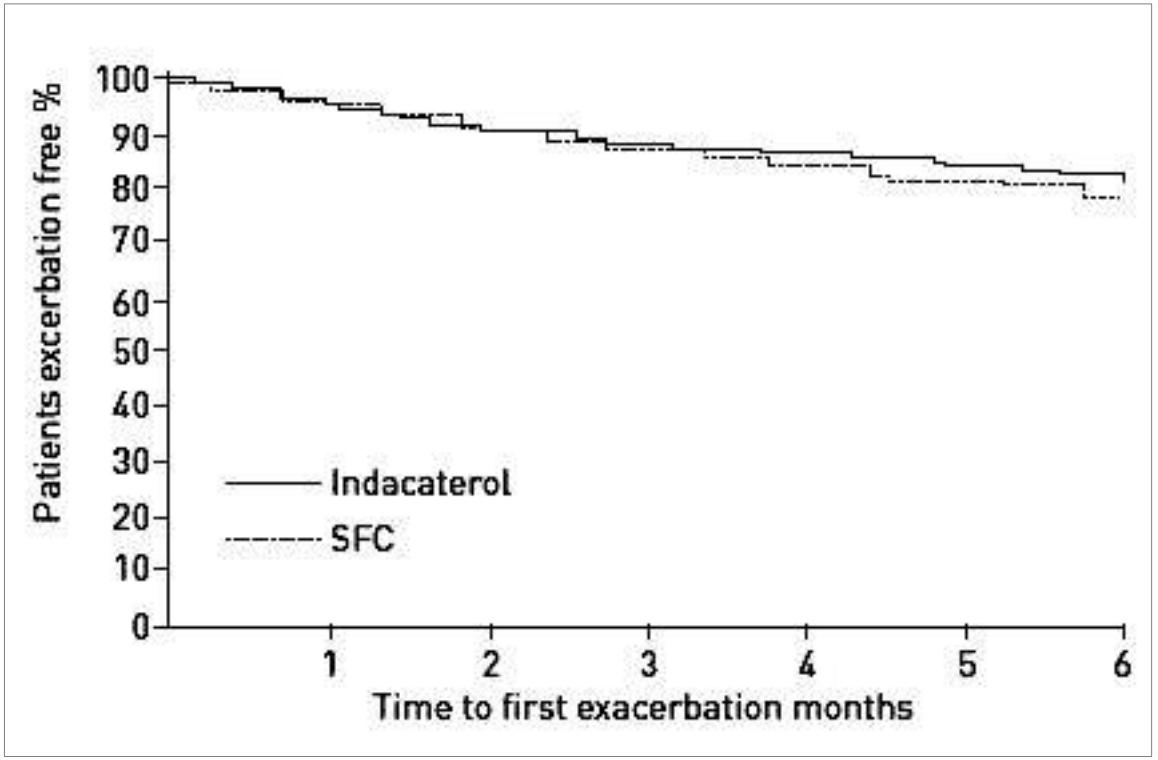
QdV



Rossi et al., Eur Respir J 2014

- **données récentes : INSTEAD (« hors AMM »)**
  - 581 patients
  - hors AMM (pas d'exacerbation depuis plus d'un an)
  - ± bascule de S-FC à indacatérol
  - 26 semaines

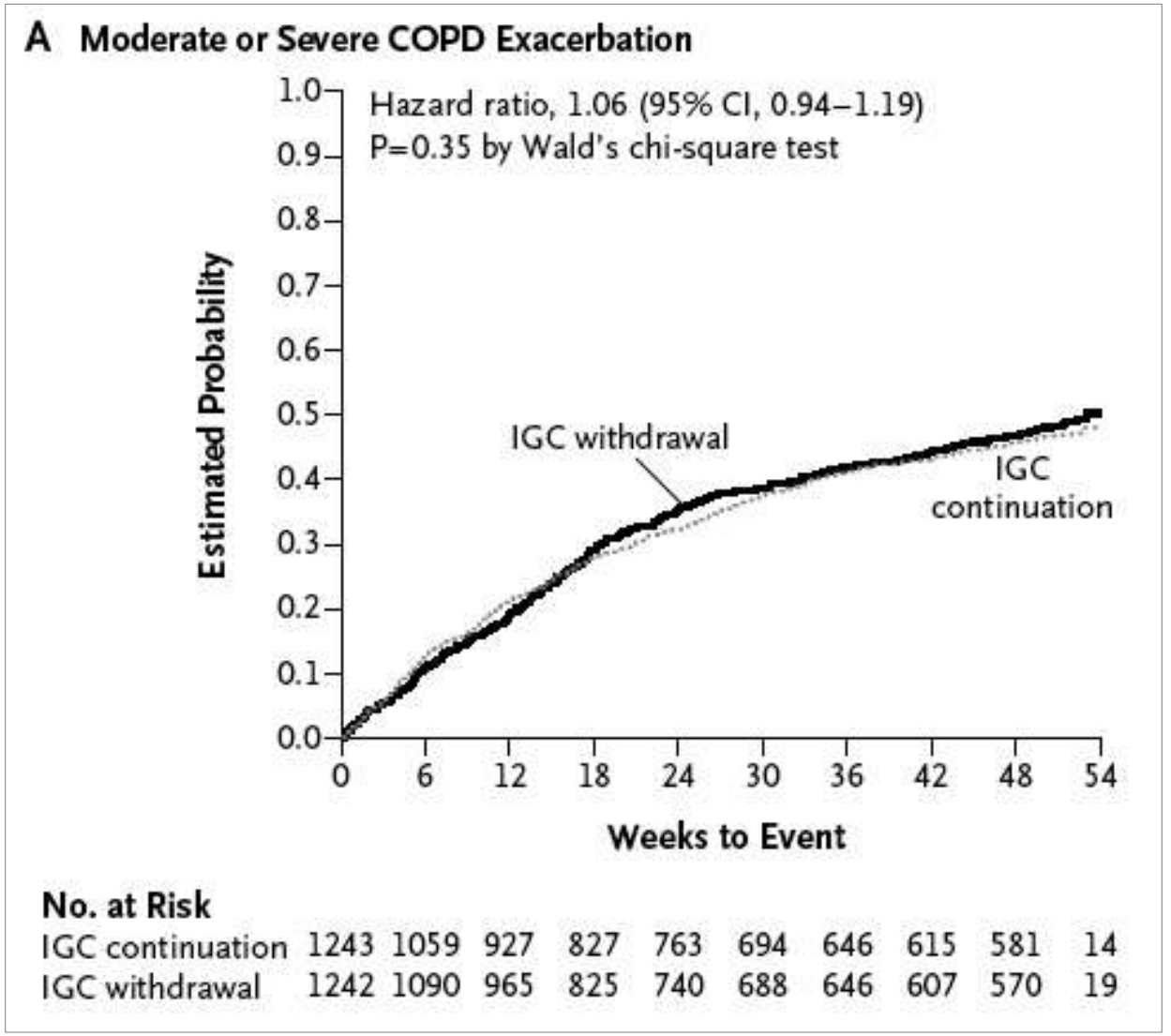
exacerbations



Rossi et al., Eur Respir J 2014

- **données récentes : WISDOM** *(sevrage de CSI prescrits dans l'AMM)*

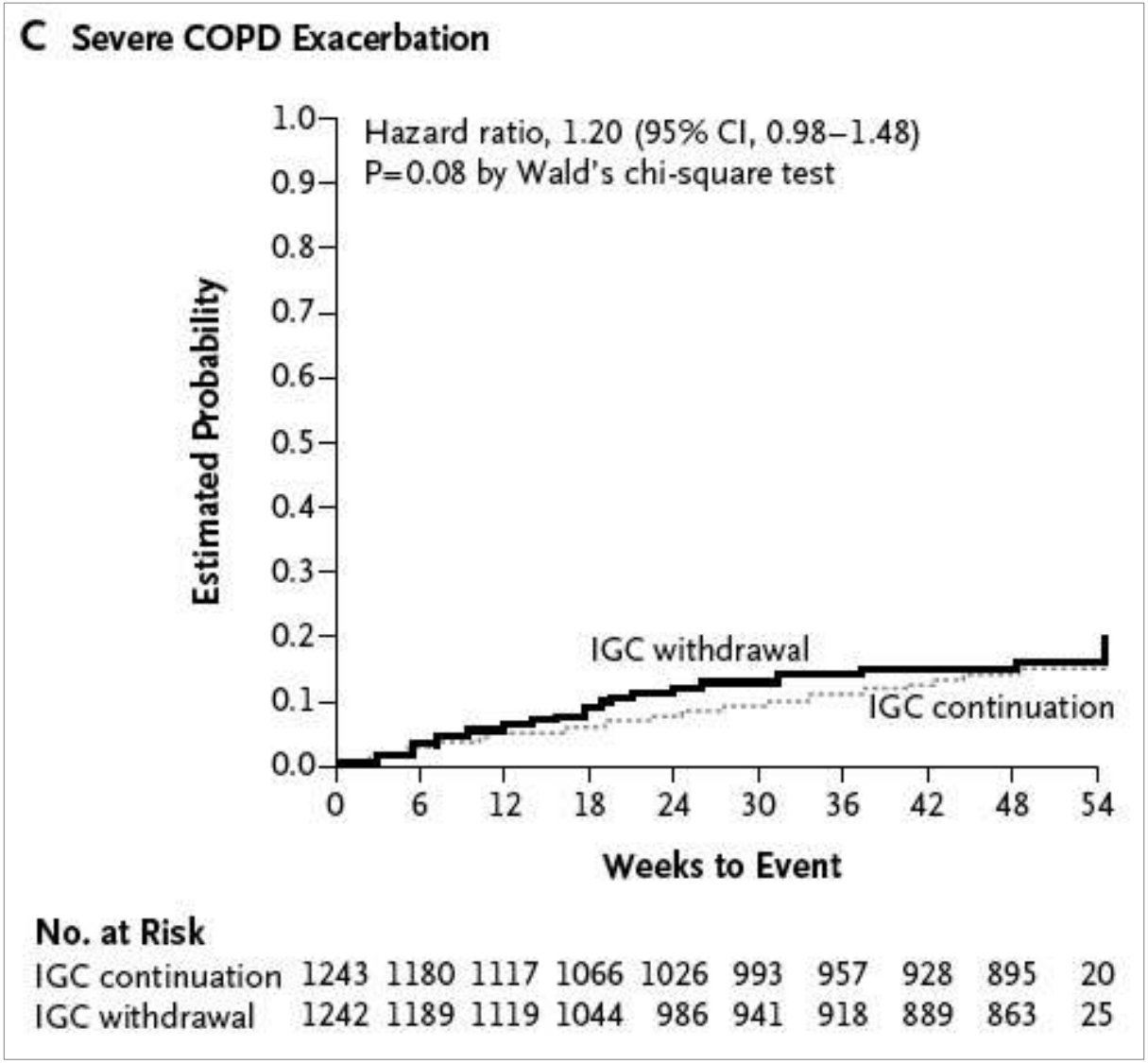
- 2485 patients
- FEV1 < 50%
- 6 wks triple puis arrêt CSI



Magnusson et al., NEJM 2014

- **recent data : WISDOM**

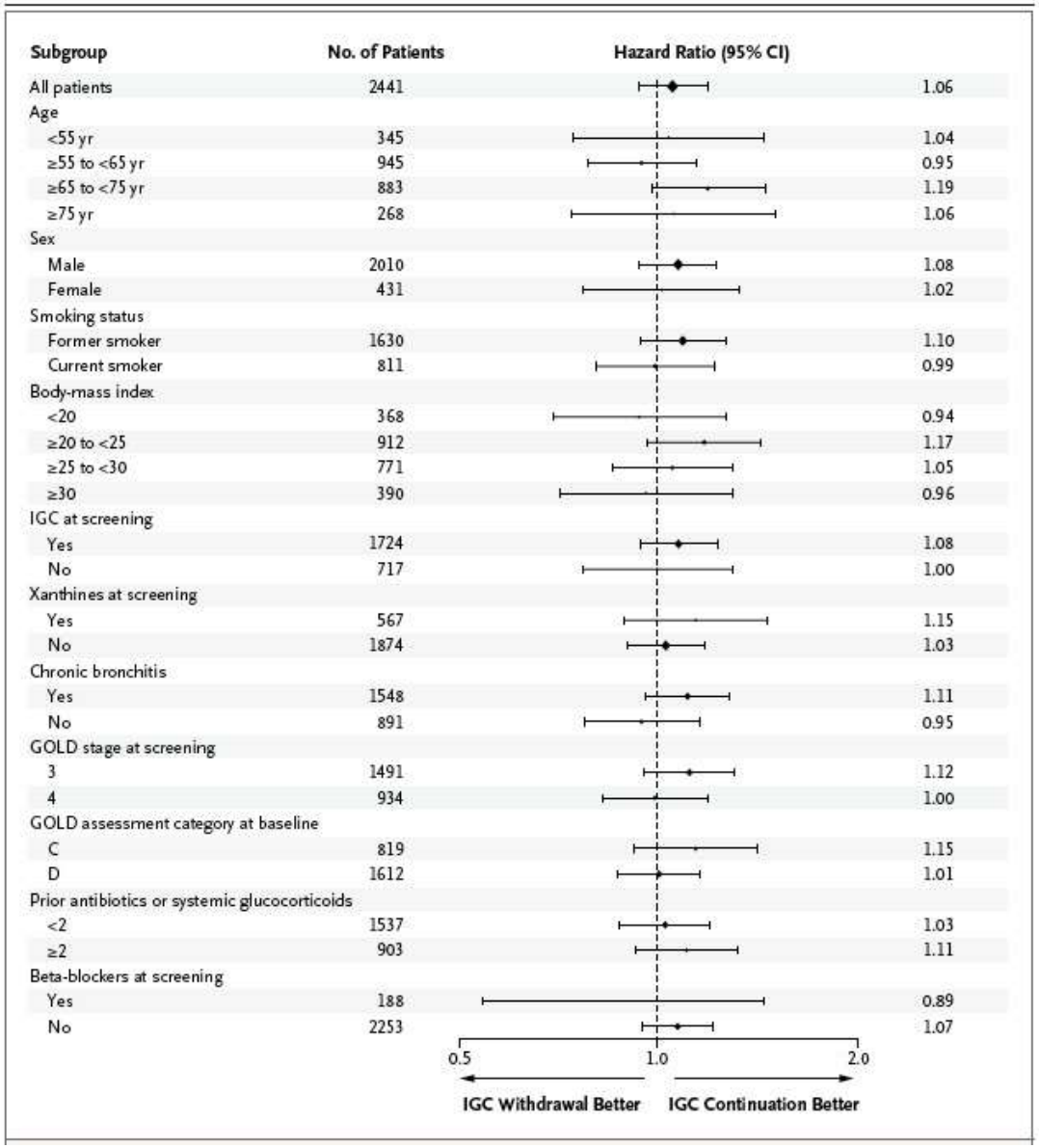
  - 2485 patients
  - FEV1 < 50%
  - 6 wks triple puis arrêt CSI



Magnusson et al., NEJM 2014

- **recent data : WISDOM**

  - 2485 patients
  - FEV1 < 50%
  - 6 wks triple puis arrêt CSI



Magnusson et al., NEJM 2014

3. que se passe-t-il quand on les arrête ?

- rien ne se passe quand des corticoïdes inhalés prescrits « par excès » sont arrêtés

- rien ne se passe quand des corticoïdes inhalés prescrits « dans le cadre de l'AMM » sont arrêtés et remplacés par une double bronchodilatation de longue durée d'action

4. existe-t-il des alternatives thérapeutiques aux AF LABA-CSI

4. existe-t-il des alternatives thérapeutiques aux AF LABA-CSI

- **LABA-CSI vs LABA-LAMA ?**

- LABA-CSI vs LABA-LAMA ? étude LANTERN

- 26 semaines, 744 patients (VEMS post-BD ≥30% and <80%), exacerbation récente

- QVA149 110/50 µg 1x / j SFC 50/500 µg 2 x / j

- critère primaire : non infériorité sur le nadir du VEMS post-dose

- autres critères : ASC du VEMS de 0 à 4h, TDI, SGRQ, exacerbations, et sécurité

Zhong et al., ERS 2014

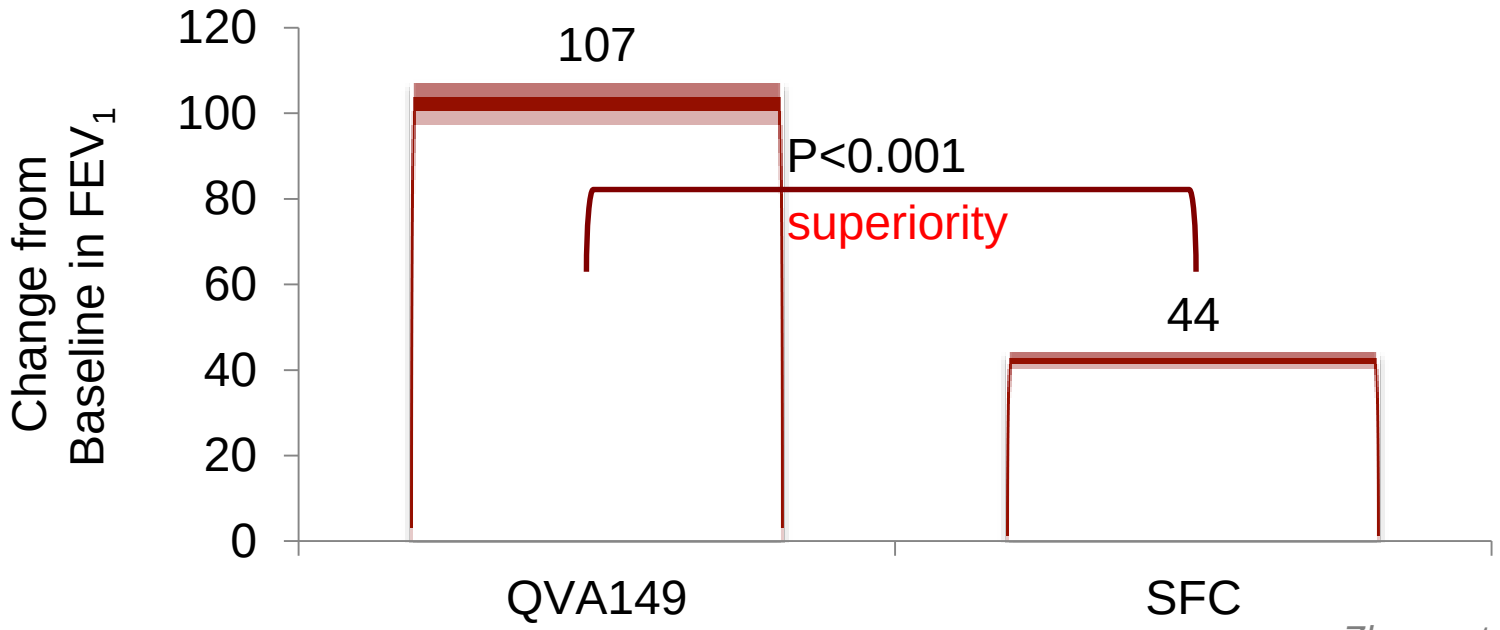
- LABA-CSI vs LABA-LAMA ? étude LANTERN

- 26 semaines, 744 patients (VEMS post-BD ≥30% and <80%), exacerbation récente

- QVA149 110/50 µg 1x / j SFC 50/500 µg 2 x / j

- critère primaire : non infériorité sur le nadir du VEMS post-dose

- autres critères : ASC du VEMS de 0 à 4h, TDI, SGRQ, exacerbations, et sécurité



Zhong et al., ERS 2014

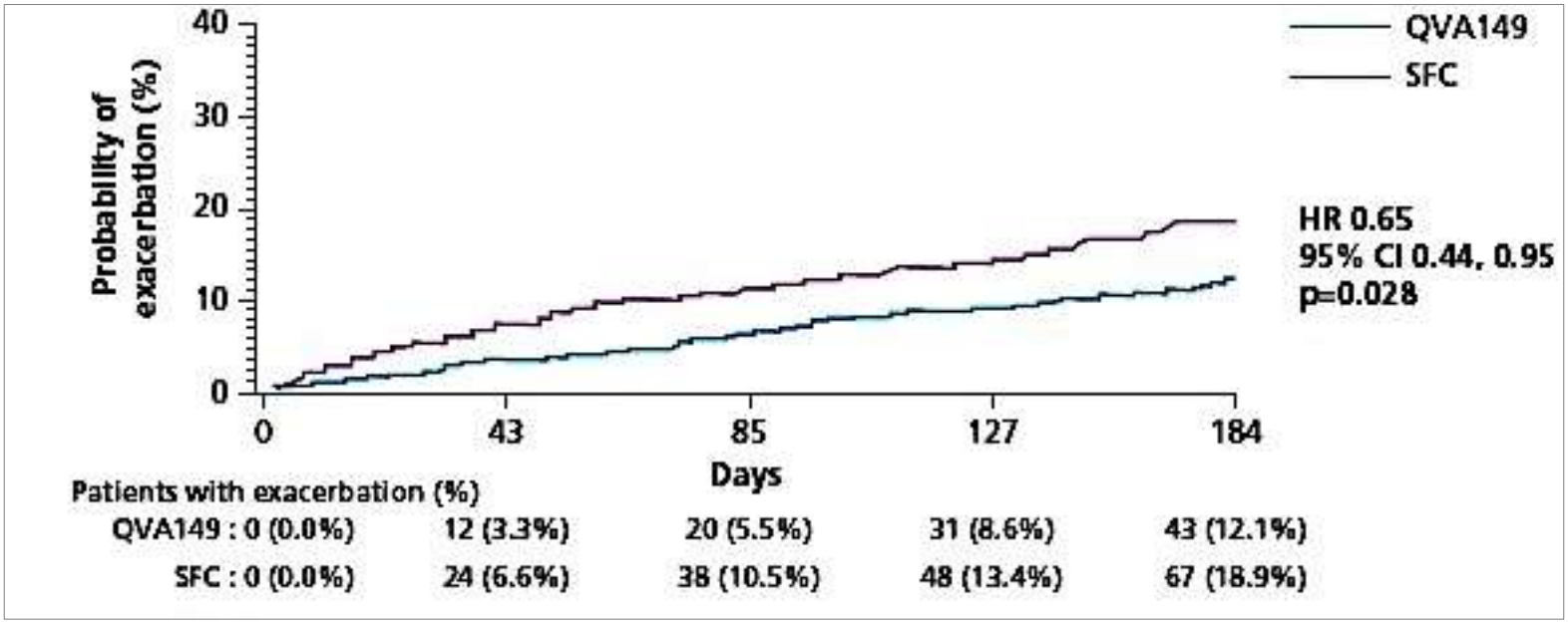
- LABA-CSI vs LABA-LAMA ? étude LANTERN

- 26 semaines, 744 patients (VEMS post-BD ≥30% and <80%), exacerbation récente

- QVA149 110/50 µg 1x / j SFC 50/500 µg 2 x / j

- critère primaire : non infériorité sur le nadir du VEMS post-dose

- autres critères : ASC du VEMS de 0 à 4h, TDI, SGRQ, exacerbations, et sécurité



Zhong et al., ERS 2014

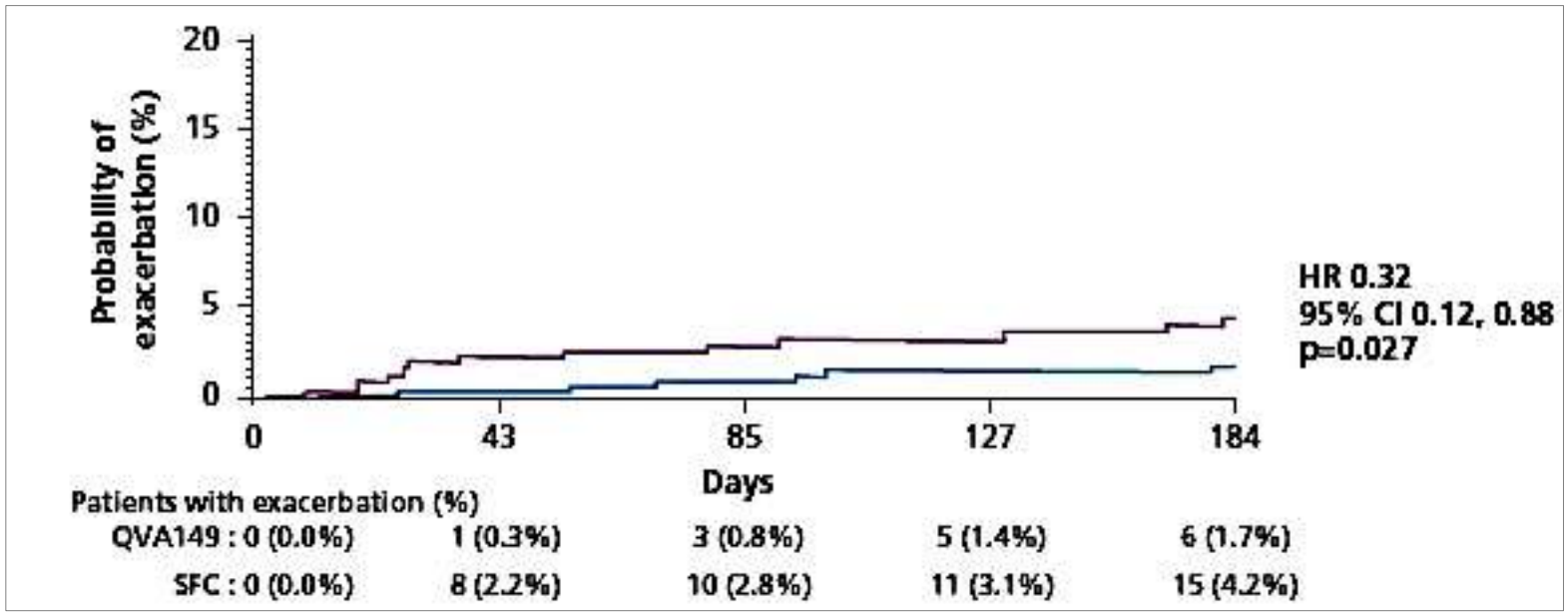
- LABA-CSI vs LABA-LAMA ? étude LANTERN

- 26 semaines, 744 patients (VEMS post-BD ≥30% and <80%), exacerbation récente

- QVA149 110/50 µg 1x / j SFC 50/500 µg 2 x / j

- critère primaire : non infériorité sur le nadir du VEMS post-dose

- autres critères : ASC du VEMS de 0 à 4h, TDI, SGRQ, exacerbations, et sécurité



Zhong et al., ERS 2014

4. existe-t-il des alternatives thérapeutiques aux AF LABA-CSI

- à confirmer

• les AF LABA-CSI diminuent la fréquence des exacerbations de BPCO (et ralentisse la vitesse du déclin du VEMS)

• leur efficacité est modeste ; il y a probablement des répondeurs et des non-répondeurs

• il y a un prix à payer *(pneumonies, fractures, lésions cutanées...)*

•on peut arrêter les AF LABA-CSI prescrites par excès sans exposer les patients à aucun sur-risque

• on peut arrêter les AF LABA-CSI correctement prescrites sous couvert d'un traitement bronchodilatateur « maximal »

• les équilibres bénéfices-risques des AF LABA-CSI devront être comparés à ceux des AF LABA-LAMA

- **attention à ACOS**

ASTHMA, COPD AND ASTHMA-COPD OVERLAP SYNDROME (ACOS)

Asthma, COPD, and Asthma-COPD Overlap Syndrome

May 2014

- **attention à ACOS**

Asthma drugs No LABA monotherapy	Asthma drugs No LABA monotherapy	ICS and consider LABA +/or LAMA	COPD drugs	COPD drugs