

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude FLAME dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive

J.-L. CORHAY (1)

RÉSUMÉ : La place des associations de bronchodilatateurs (bêta-2 mimétiques /anticholinergiques à longue durée d'action ou LABA/LAMA) dans la prévention des exacerbations de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) n'est pas encore clairement établie, et nécessite une comparaison avec les associations de LABA/corticostéroïdes inhalés (CSI). FLAME est une étude randomisée de non-infériorité, de phase 3, comparant l'association indacatérol/glycopyrronium 110/50 µg (IND/GLY) 1/jour au salmétérol/propionate de fluticasone 50/500 µg (SAL/FC) 2/jour, d'une durée de 52 semaines. Le critère d'investigation principal est de démontrer que l'IND/GLY n'est pas inférieur au SAL/FC dans la réduction du taux d'exacerbations (légères/modérées/sévères) de patients BPCO ayant eu au moins une exacerbation dans les 12 mois qui précèdent. L'IND/GLY s'est révélée non seulement non inférieure, mais est aussi supérieure, à l'association SAL/FC dans la réduction du taux des exacerbations (légères, modérées et sévères) avec une réduction de 11 % par rapport à l'association SAL/FC (p 0,003) et de 17 % pour les exacerbations modérées ou sévères (p < 0,001). L'association IND/GLY augmente le temps avant la première exacerbation de 16 % pour les légères, de 22 % pour les modérées et de 19 % pour les sévères par rapport au SAL/FC (toutes différences avec un p < 0,05). L'étude FLAME a montré qu'IND/GLY, une option sans CSI, est plus efficace que l'association SAL/FC pour la prévention des exacerbations de BPCO chez des patients ayant eu au moins une exacerbation l'année qui précède.

MOTS-CLÉS : Bronchodilatateurs - Broncho-pneumopathie chronique obstructive - Corticostéroïdes inhalés - Exacerbations

STUDY OF THE MONTH : FLAME STUDY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

SUMMARY : The place of combinations of bronchodilators (long-acting beta-agonist / muscarinic agonist or LABA / LAMA) in the prevention of the exacerbations of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not still clearly established, and need a comparison with combination of LABA/ inhaled steroids. FLAME was a randomized non-inferiority phase 3 study comparing indacaterol/glycopyrronium 110/50 µg (IND/GLY) once daily with salmeterol/propionate of fluticasone 50/500 µg (SAL/FC) twice daily. The primary objective of the study was to demonstrate that IND/GLY was non-inferior to SAL/FC in terms of reduction of all COPD exacerbations (mild/moderate/severe) during 52 weeks of treatment in patients having had at least 1 exacerbation in previous 12 months. The combination IND/GLY showed not only non inferiority, but also superiority, to SAL/FC in reducing the annual rate of all COPD exacerbations (mild, moderate, or severe) by 11 % by comparison with SAL/FC (p = 0.003), and by 17 % for the annual rate of moderate or severe exacerbations (p < 0.001). IND/GLY prolonged the time to the first COPD exacerbation by 16 % for mild, 22 % for moderate and 19 % for severe by comparison with SAL/FC (all with p < 0.05). FLAME study showed that IND/GLY, a steroid-free option, is more effective than SAL/FC in preventing COPD exacerbations in patients with one or more exacerbations in the past year.

KEYWORDS : Bronchodilators - Chronic obstructive pulmonary disease - Exacerbations - Inhaled corticosteroids

INTRODUCTION

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est caractérisée par des poussées régulières, appelées exacerbations. La définition de la BPCO selon les directives du Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) souligne, depuis 2011, l'importance de ces exacerbations : «... Les exacerbations et les co-morbidités contribuent à la sévérité globale de l'affection» (1). De plus, les dernières recommandations du GOLD introduisent une classification en 4 groupes de risque (A, B, C, D) qui se base non seulement sur l'importance de l'obstruction bronchique (mesure du volume expiré maximum en une

seconde ou VEMS), mais également sur l'intensité des symptômes et la fréquence des exacerbations (1).

La gravité des exacerbations est très variable, elles peuvent être traitées au domicile, mais parfois une hospitalisation s'impose. Les conséquences des exacerbations dans la BPCO sont multiples : accélération du déclin annuel de la fonction respiratoire, détérioration de la qualité de vie et du bien-être des patients, perte de l'activité physique, augmentation de morbidité et de mortalité dans la BPCO, implications économiques significatives sur les budgets de la santé et dans l'absentéisme au travail (2). La prévention de ces exacerbations constitue donc une composante importante du traitement de fond de la BPCO.

Selon le GOLD, le traitement de la BPCO dépend de la sévérité de la maladie (groupes A, B, C, D) (Figure 1) (1). Les cliniciens, dans leur prise en charge thérapeutique, prennent aussi en considération le phénotype du patient

(1) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, Service de Pneumologie, CHU Site du Sart Tilman, B-35, 4000 Liège, Belgique.

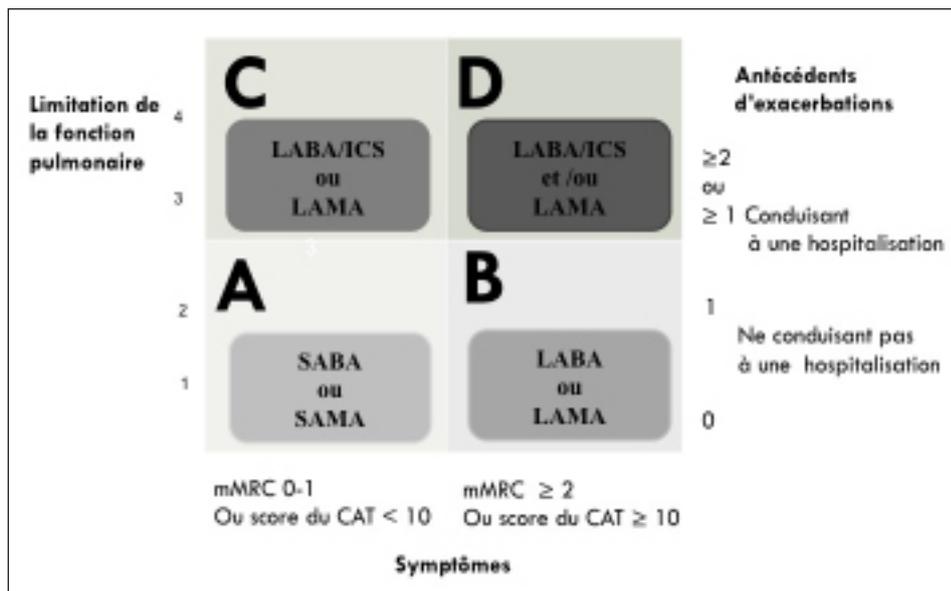


Figure 1. Recommandations du GOLD dans le traitement de fond de la BPCO : premier choix (adapté de la référence 1).

(bronchite chronique, emphysème, composante asthmatique, «fréquent exacerbateur», patient éosinophilique,...) (3).

Les bronchodilatateurs en inhalation jouent un rôle central dans le traitement symptomatique de la BPCO (1, 2, 4). Parmi les effets bénéfiques des bronchodilatateurs dans la BPCO, on relève une amélioration du VEMS, de la dyspnée, de la qualité de vie et de l'endurance à l'effort, une réduction de l'hyperinflation et du taux des exacerbations.

Nous disposons aujourd'hui de deux classes d'agents bronchodilatateurs en inhalation : les anticholinergiques à courte (SAMA) ou à longue durée d'action (LAMA) et les bêta-2 mimétiques à courte (SABA) ou à longue durée d'action (LABA). Ils agissent par des mécanismes d'action indépendants et synergiques, et comme la bronchodilatation maximale n'est pas souvent obtenue par une seule classe de bronchodilatateurs, il est donc raisonnable de les associer (5). Les corticostéroïdes inhalés (CSI) en association avec les LABA sont ajoutés préférentiellement en cas d'exacerbations fréquentes (1). Dans cette indication, la place des combinaisons LABA/LAMA dans la réduction des exacerbations par rapport aux associations LABA/CSI n'a pas encore été investiguée en tant que critère d'évaluation primaire. Cependant, dans l'étude LANTERN, d'une durée de 26 semaines et incluant 744 patients BPCO (≤ 1 exacerbation dans les 12 mois qui précèdent), l'association indacatérol/glycopyrronium 110/50 μg (IND/GLY ou Ulti-

bro® de la firme Novartis) prise 1 fois par jour, outre l'amélioration de la fonction respiratoire, a permis (critère d'évaluation secondaire) de réduire le taux d'exacerbation modérée à sévère de 31 % par rapport à l'association salmétérol/propionate de fluticasone 50/500 μg (SAL/FC ou Sérétide 50/500®) prise 2 fois par jour (6).

Dans cet article, nous présentons les résultats d'une étude originale, l'étude FLAME, comparant en «Head to Head» l'effet d'une association LABA/LAMA avec celui d'une association LABA/CSI sur le taux d'exacerbation dans la BPCO. Les résultats de cette étude ont été présentés pour la première fois lors du congrès de l'American Thoracic Society qui s'est tenu à San Francisco en mai 2016. Ils ont été publiés le même mois dans le New England Journal of Medicine (7).

PROTOCOLE DE L'ÉTUDE FLAME

Il s'agit d'une étude randomisée de non-infériorité, en double aveugle, avec groupe parallèle et à double insu, comparant l'association indacatérol/glycopyrronium 110/50 μg 1/jour (IND/GLY) au salmétérol/propionate de fluticasone 50/500 μg 2/jour (SAL/FC) sur la réduction du taux d'exacerbation chez des patients BPCO.

Le design de l'étude comportait une période de «run-in» de 4 semaines, une phase de traitement de 52 semaines et une phase de suivi de 30 jours. Elle a été conduite sur 356 sites et dans 43 pays dont la Belgique, et le CHU de Liège y a également participé (7).

I. POPULATION

Au total, 3.362 patients ont été randomisés, puis analysés pour l'efficacité clinique.

Les critères d'inclusion clés pour participer à l'étude étaient :

- patients âgés de plus de 40 ans;
- antécédents cliniques documentés de BPCO;
- antécédents tabagiques de ≥ 10 paquets-années;
- volume expiratoire maximum en une seconde post-dilatation (salbutamol 400 μg et ipratropium 80 μg) entre 25 et 60 % des valeurs précédentes;
- rapport VEMS/capacité vitale forcée (CVF) post-dilatation ≤ 70 %;
- ≥ 1 exacerbation de BPCO documentée dans les 12 mois précédant l'étude et requérant des corticostéroïdes systémiques et/ou des antibiotiques;
- BPCO symptomatique avec un score de dyspnée selon l'échelle du mMRC ≥ 2 .

2. CRITÈRES D'ÉVALUATION

CRITÈRES D'ÉVALUATION PRIMAIRES SELON UNE PROCÉDURE HIÉRARCHISÉE

1) Objectif primaire :

Rechercher une non-infériorité de l'association IND/GLY par rapport à l'association SAL/FC dans la réduction du taux de toutes les exacerbations (légères, modérées et sévères) et ce, durant les 52 semaines de traitement.

2) Objectif secondaire si non-infériorité :

Rechercher une supériorité de l'association IND/GLY par rapport à l'association SAL/FC dans la réduction du taux de toutes les exacerbations (légères, modérées et sévères) et ce, durant les 52 semaines de traitement.

CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES

Efficacité : temps avant la première exacerbation de BPCO (légères, modérées et sévères), taux et temps avant la première exacerbation modérée à sévère de BPCO, taux et temps avant la première exacerbation sévère de BPCO; fonction respiratoire (VEMS vallée et aire sous la courbe du VEMS 0-12h au jour 365); score de la qualité de vie mesuré avec le questionnaire respiratoire de Saint-George [SGRQ-C]); recours à la médication de secours et effets indésirables.

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE FLAME

Les caractéristiques démographiques et cliniques principales de la population étudiée pour l'efficacité clinique sont reprises dans le tableau I.

EXACERBATIONS

Cette étude montre que l'association IND/GLY n'est pas inférieure, mais est supérieure à l'association SAL/FC dans la réduction du taux de toutes les exacerbations (légères, modérées et sévères) et ce, durant les 52 semaines de traitement (3,59 *versus* 4,03 exacerbations/an; rate ratio : 0.89) (Figure 2).

L'association IND/GLY s'est révélée plus efficace pour réduire la survenue annuelle de toutes les exacerbations de 11 % ($p = 0,003$) et de 17 % pour les exacerbations modérées ou sévères ($p < 0,001$) par rapport à l'association SAL/SFC (Figure 3).

Le délai avant la première exacerbation était significativement plus long avec l'association IND/GLY par rapport à l'association SAL/FC avec, notamment, une diminution du risque d'exacerbation de 16 % pour toutes les exacerbations, de 22 % pour les exacerbations modérées et de 19 % pour les exacerbations sévères (toutes les différences avec un $p < 0,05$) (Figure 4).

Dans une analyse préspecifiée, la double bronchodilatation IND/GLY s'est révélée plus efficace que l'association SAL/FC pour réduire le taux d'exacerbation chez les patients avec un taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude < 2 % ($p = 0,004$), mais aussi chez les patients avec un taux ≥ 2 % ($p = 0,010$).

La réduction des exacerbations modérées à sévères est consistante et reste toujours en faveur de la double bronchodilatation dans les différents sous-groupes de patients (sévérité de la BPCO, utilisation ou absence d'utilisation des traitements en inhalation avant l'inclusion [CSI, LABA, LAMA, CSI/LABA], réversibilité ou absence de réversibilité, tabagisme actif ou pas, taux d'éosinophiles < 2 % ou ≥ 2 %).

EFFETS SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE, LA QUALITÉ DE VIE ET LA MÉDICAMENTATION DE SECOURS.

Les améliorations suivantes ont pu être objectivées :

- Amélioration de la fonction respiratoire avec une supériorité de l'IND/GLY par rapport au SAL/FC : augmentation à la semaine 52 du

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DE BASE DE LA POPULATION BPCO ÉTUDIÉE DANS L'ÉTUDE FLAME (ADAPTÉ DE LA RÉFÉRENCE 7)

Variabes	Indacatérol/glycopyrronium (n=1.680)	Salmétérol/fluticasone (n=1.682)	Population globale (n= 3.362)
Age - années	64,6 ± 7,9	64,5± 7,7	64,6 ± 7,8
Hommes - nb (%)	1.199 (77,3)	1.258 (74,8)	2.557 (76,1)
Durée de la maladie- années	7,2 ± 5,3	7,3 ± 5,5	7,3 ± 5,4
Fumeurs actifs - nb (%)	664 (39,5)	669 (39,8)	1.333 (39,6)
Nombre d'exacerbations de BPCO l'année précédant l'étude - nb (%)			
1	1.355 (80,7)	1.355 (80,6)	2.710 (80,6)
≥ 2	324 (19,3)	325 (19,3)	649 (19,3)
Sévérité de la BPCO – nb (%)			
Classe A	2 (0,1)	0	2 (0,1)
Classe B	400 (23,8)	422 (25,1)	822 (24,4)
Classe C	1 (0,1)	2 (0,1)	3 (0,1)
Classe D	1.265 (75,3)	1.249 (74,3)	2.514 (74,8)
Fonction respiratoire			
VEMS % PD* valeurs prédites	44,0 ± 9,5)	44,1 ± 9,4	44,1 ± 9,5
Indice de Tiffeneau** PD en %	41,7± 9,8	41,5 ± 9,9	41,6 ± 9,9
Usage de glucocorticoïdes inhalés au screening – nb (%)	954 (56,8)	939 (55,8)	1.893 (56,3)
Usage de LABA† au screening – nb (%)	1.129 (67,2)	1.128 (67,1)	2.257 (67,1)
Usage de LAMA‡ au screening – nb (%)	1.008 (60,0)	1.029 (61,2)	2.037 (60,6)
Score total du CAT#	16,9 ± 7,1	16,6 ± 7,0	16,7 ± 7,0
Score total du questionnaire respiratoire de Saint-George-C##	47,3 ± 15,8	47,2 ± 15,9	47,3 ± 15,8

Moyennes ± déviations standards.

*PD : post-dilatation. **Indice de Tiffeneau : VEMS/CVF.

†LABA : bêta-2 mimétiques à longue durée d'action;‡LAMA : anticholinergiques à longue durée d'action.

CAT : COPD assessment test (mesure l'impact de la BPCO sur la vie quotidienne du patient, échelle de 0-40, plus le score est élevé plus l'impact est négatif).

Score du questionnaire respiratoire de Saint-George adapté à la BPCO et basé sur une échelle de 0-100 (le score le plus bas indiquant la meilleure qualité de vie, une réduction de 4 unités étant considérée comme cliniquement significative).

VEMS vallée de 63 ml ($p < 0,001$) et de l'aire sous la courbe du VEMS 0-12h de 110 ml ($p < 0,001$).

- Amélioration de la qualité de vie (mesurée avec le «St. George's Respiratory Questionnaire») à partir du jour 85 et ce, jusqu'à la fin de l'étude. Au jour 365, le pourcentage de patients atteignant le seuil de signification clinique minimum (réduction de 4 unités) était plus important avec l'association IND/GLY (49,2 % *versus* 43,7 % pour l'association SAL/FC $p < 0,001$).

- Baisse significative, à 52 semaines, de l'utilisation de la médication de secours avec l'association IND/GLY par rapport à l'associa-

tion SAL/FC (0,76 puffs/jour *versus* 1,01 puffs/jour, $p < 0,001$).

PROFIL DE SÉCURITÉ

L'incidence des effets indésirables et de mortalité des deux traitements était en accord avec leurs profils de tolérance connus et assez semblables. Une incidence plus élevée de pneumonies (confirmées par imagerie) a, cependant, été mise en évidence avec l'association SAL/FC, soit 4,8 % contre 3,2 % pour la combinaison IND/GLY ($p = 0,02$). Il en est de même pour les candidoses oro-pharyngées : 4,2 % pour l'association SAL/FC contre 1,2 % pour la combinaison IND/GLY.

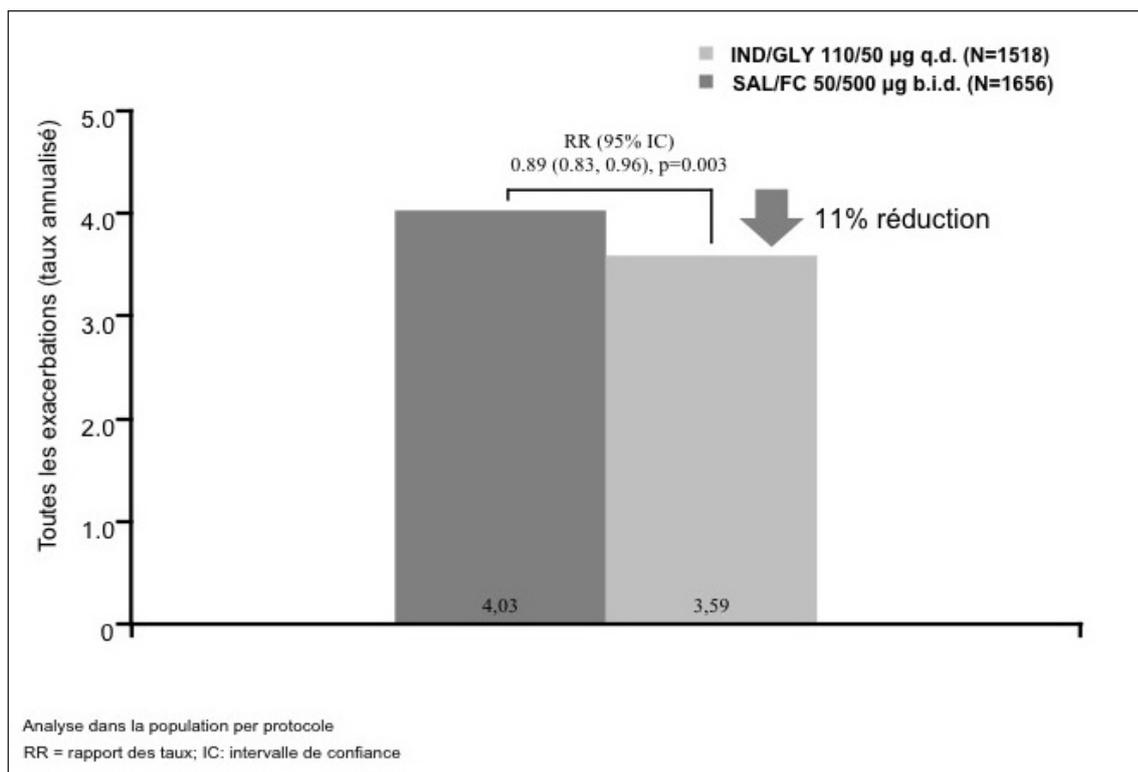


Figure 2. Non-infériorité et supériorité pour la réduction du taux annuel de toutes les exacerbations (légères, modérées et sévères) de l'association indacatérol/glycopyrronium *versus* l'association salmétérol/fluticasone (adapté de la référence 7).

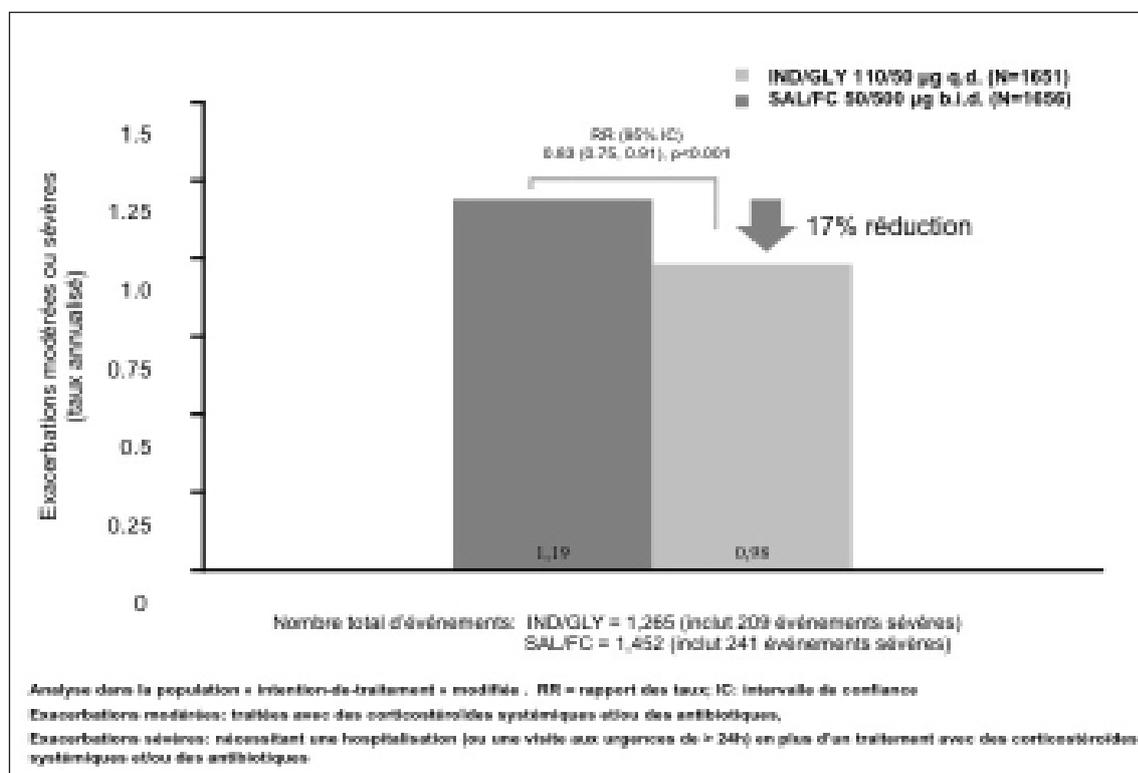


Figure 3. Réduction du taux annuel des exacerbations modérées ou sévères avec l'association indacatérol/glycopyrronium (IND/GLY) *versus* l'association salmétérol/fluticasone (SAL/FC) (adapté de la référence 7).

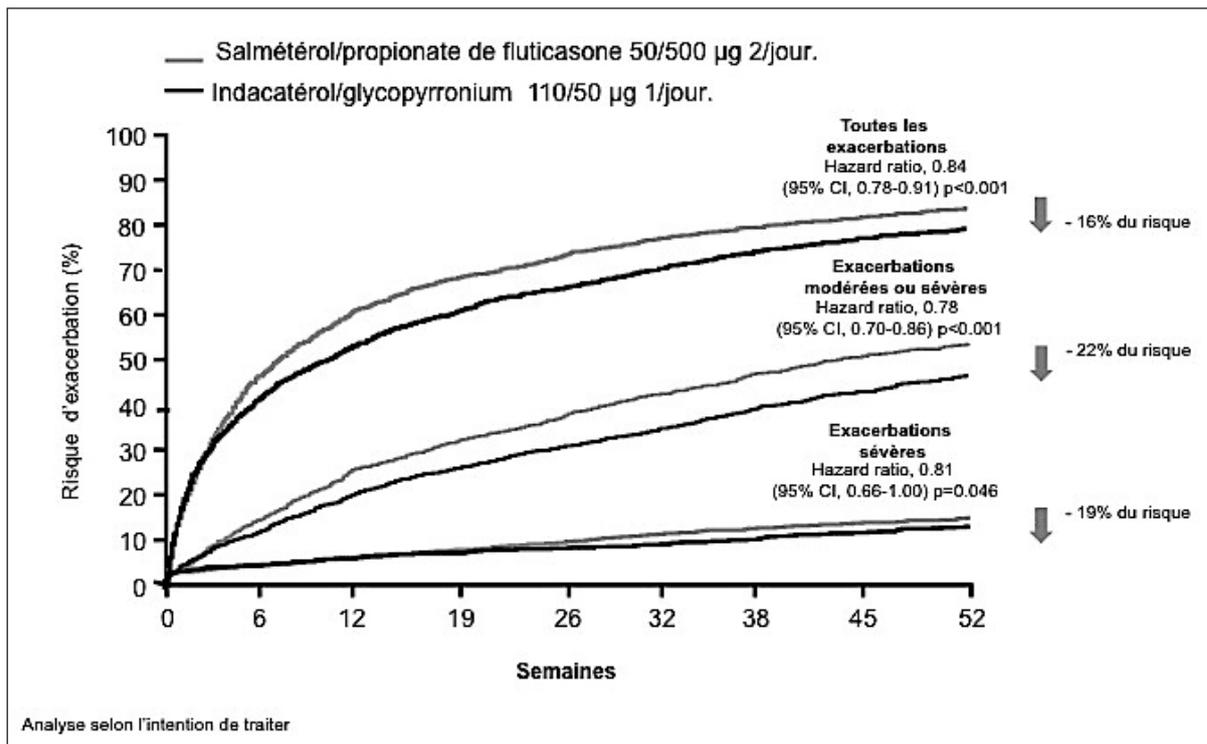


Figure 4. Délais de survenue de la première exacerbation de BPCO dans l'étude FLAME (adapté de la référence 7).

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'étude FLAME a permis de montrer qu'une double bronchodilatation LABA/LAMA (indacatérol/glycopyrronium 110/50 µg 1/jour) s'est révélée non seulement non inférieure, mais aussi supérieure à une association standard d'un LABA/ICS (salmétérol/propionate de fluticasone 50/500 µg 2/jour) dans la réduction des exacerbations (légères, modérées et sévères) chez des patients BPCO ayant au moins 1 exacerbation dans les 12 mois qui précèdent. Ces résultats renforcent ceux de l'étude LANTERN (6) où les patients avant inclusion devaient avoir ≤ 1 exacerbation modérée ou sévère l'année qui précède, et où la réduction des exacerbations était étudiée sur seulement 26 semaines. Quoi qu'il en soit, l'étude FLAME pourrait faire changer les directives du GOLD dans les classes C et D chez les patients à risque d'exacerbation, car les directives du GOLD préconisent actuellement, en première ligne, une association LABA-CSI ou un LAMA dans la classe C, et un LABA-CSI et/ou LAMA dans la classe D. Aux cours des dernières décennies, les CSI ont été largement utilisés, notamment chez les patients exacerbateurs, et, ils le sont encore aujourd'hui. L'étude FLAME nous rappelle aussi que la «pierre angulaire» du traitement de fond par aérosols dans la BPCO reste

les bronchodilatateurs, en ce compris maintenant les patients exacerbateurs. Ainsi, l'ajout d'un CSI pour réduire le taux d'exacerbation pourrait être postposé dans l'attente de l'effet d'une double bronchodilatation. Il convient aussi de rappeler que les associations de bronchodilatateurs sont connues comme ayant une efficacité supérieure aux associations LABA/CSI sur la fonction respiratoire (8-11). L'étude FLAME va dans le même sens, tout en ayant un bon profil sécuritaire avec, dans cette étude, une réduction du risque de pneumonie par rapport à une association LABA/CSI. La réduction des exacerbations a, dans cette étude, une répercussion positive sur la qualité de vie. Ainsi, les CSI pourraient donc être réservés aux patients BPCO exacerbateurs fréquents et non améliorés par la bronchodilatation double, les formes les plus sévères de BPCO, ainsi que dans le syndrome de chevauchement asthme-BPCO (1, 3). Nous pourrions encore ajouter à cette liste le patient BPCO avec un profil éosinophilique (12, 13), et cela même si, à la différence des deux études *post hoc* citées, l'étude FLAME n'a pas montré de différence sur la réduction des exacerbations entre les patients ayant $< 2\%$ ou $\geq 2\%$ d'éosinophiles sanguins. De nouvelles études prospectives chez le patient BPCO dit «éosinophilique» devraient être initiées avec

une détermination plus précise du taux d'éosinophiles sanguins prédisant au mieux une éosinophilie bronchique redevable de CSI.

Finalement, cette étude apporte de manière incontestable des arguments pour une utilisation plus large de la bronchodilatation double et cela même si les patients présentent des exacerbations. Il va sans dire que les directives du GOLD devraient prochainement en tenir compte. S'agit-il d'un effet de classe, ou d'un résultat spécifique à l'association indacatérol/glycopyrronium ? Il est difficile actuellement de conclure, mais d'autres études, toujours en cours, devraient répondre à cette question.

RÉFÉRENCES

1. Vestbo J, AGA, Anzueto A, Decramer M, et al.— From the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. 2015.
2. Corhay J-L, Nguyen Dang, Louis R.— Les exacerbations dans la BPCO: un fardeau à réduire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 691-696.
3. Corhay JL, Schleich F, Louis R.— Phénotypes dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Rev Med Liège* 2014, **69**(7-8), 415-421.
4. Corhay JL.— Anoro[®] Ellipta[™]. Combinaison fixe uméclidinium/vilantérol à une fois par jour pour le traitement de la BPCO. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 148-155.
5. Cazzola M, Molimard M.— The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, **23**, 257-267.
6. Zhong N, Wang C, Zhou X, et al.— LANTERN : a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, **10**, 1015-1026.
7. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al.— Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone for COPD exacerbations. *N Engl J Med*, 2016, **374**, 2222-2234.
8. Singh D, Worsley S, Zhu CQ, et al.— Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD : a randomised trial. *BMC Pulmonary Medicine*, 2015;15:91DOI: 10.1186/s12890-015-0092-1.
9. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, et al.— Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and in frequent exacerbations. *Respir Med*, 2015, **109**, 870-881.
10. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al.— Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE) : a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med*, 2013, **1**, 51-60.
11. Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J, et al.— The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat[®] is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler[®] (ENERGITO[®] study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, **11**, 193-205.
12. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al.— Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 2015, **3**, 435-442.
13. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al.— Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, **192**, 523-525.

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