

LE MÉDICAMENT DU MOIS

COMBINAISON FIXE MOMÉTASONE, INDACATÉROL, GLYCOPYRRONIUM POUR LE TRAITEMENT DE L'ASTHME SÉVÈRE : ENERZAIR® BREEZHALER®

LOUIS R (1), BOUGARD N (1), LOUIS G (2), PÉTRÉ B (2), SCHLEICH F (1)

RÉSUMÉ : Nous présentons, dans cet article, les propriétés pharmacologiques et les effets cliniques d'une nouvelle triple combinaison fixe inhalée comprenant un corticoïde inhalé, un β_2 mimétique à longue durée d'action et un anticholinergique à longue durée d'action destinée au traitement de l'asthme sévère. Cette combinaison qui porte le nom d'Energair® regroupe dans le même dispositif (le Breezhaler®) 160 µg de mométasone, 150 µg d'indacatérol et 50 µg de glycopyrronium. Par rapport à une combinaison corticoïde inhalé et β_2 mimétique, l'Energair® améliore la valeur des débits expiratoires et réduit la fréquence des exacerbations. Le dispositif peut être couplé à un capteur (Propeller Health) qui, par un système bluetooth, offre la possibilité de surveiller l'adhérence au traitement et fournit un rappel de prise au patient.

MOTS-CLÉS : Energair® - Triple combinaison fixe - Asthme sévère

FIXED COMBINATION OF MOMETASONE, INDACATEROL, GLYCOPYRRONIUM FOR THE TREATMENT OF SEVERE ASTHMA : ENERZAIR® BREEZHALER®

SUMMARY : Here we present pharmacological and clinical properties of a new fixed triple inhaled combination including an inhaled corticoid, a long acting β_2 agonist and a long acting anticholinergic for the treatment of severe asthma. Energair® is the name of this triple combination which contains 160 µg mometasone, 150 µg indacaterol and 50 µg glycopyrronium administered by a Breezhaler®. As compared to an ICS/LABA combination Energair® improves expiratory flow rates and reduces exacerbation rate. The Breezhaler® device may be coupled to a sensor (Propeller Health) that, through a bluetooth system, allows to control patient adherence and provides recall to the patient to take his aerosol.

KEYWORDS : Energair® - Fixed triple combination - Severe asthma

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes caractérisée par des épisodes de bronchoconstriction dus à des effets combinés d'un spasme musculaire lisse et d'un œdème de la paroi bronchique. Dès lors, c'est la combinaison entre une molécule anti-inflammatoire, à savoir un corticoïde inhalé, et un agent spasmolytique, soit un β_2 mimétique, qui s'est imposée comme traitement de base de la maladie (1). L'avènement des combinaisons fixes ICS/LABA (corticoïde inhalé + β_2 mimétique à longue durée d'action) au début du siècle (2) a permis une réduction considérable de la morbidité et de la mortalité de la maladie. Néanmoins, malgré la disponibilité des ICS/LABA, une proportion non négligeable (estimée à 10-35 %) des personnes asthmatiques restent mal contrôlées sur le plan symptomatique et continuent à présenter des exacerbations définissant ainsi l'asthme difficile à contrôler (3). Nombre de ces patients sont, en fait, non adhérents au traitement (4, 5) et ne sont pas, à proprement parler, considérés comme présentant un asthme sévère. Toute-

fois, il persiste une fraction de patients, évaluée à près de 5 %, qui présentent réellement une résistance, au moins partielle, aux ICS/LABA (6). Ces personnes asthmatiques représentent le groupe d'asthme dit sévère.

Les biothérapies ont été d'un appoint essentiel chez certains de ces sujets asthmatiques sévères (7). C'est ainsi que les anti-IgE et les anti-IL-5 se sont révélés d'une efficacité remarquable chez certains d'entre eux qui présentent des traits dits «T2», c'est-à-dire impliquant soit une inflammation éosinophilique pour les anti-IL5 (8), soit un contexte allergique IgE-dépendant bien établi pour les anti-IgE (9). Néanmoins, en Belgique, beaucoup de patients asthmatiques sévères ne rentrent pas dans les critères de prescription de l'INAMI pour ces biothérapies.

Les anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) ont, depuis longtemps, montré leur efficacité dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) pour réduire la fréquence des exacerbations et améliorer les symptômes respiratoires (10). Dans l'asthme, leur utilité n'a été démontrée que plus récemment. Le tiotropium en inhalation par un «soft inhaler» (Respimat®) en complément de combinaison fixe ICS/LABA avait montré une efficacité pour améliorer le calibre des bronches et réduire les exacerbations (11). Deux études importantes viennent de confirmer l'intérêt d'ajouter un anticholinergique à longue durée d'action à un trai-

(1) Département de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
(2) Département de Santé publique, Université de Liège, Belgique.

tement par ICS/LABA (IRIDIUM, ARGON) dans les asthmes sévères.

Le présent article décrit les caractéristiques d'une nouvelle combinaison fixe ICS/LABA/LAMA (furoate de mométasone 80/160 µg, indacatérol 150 µg, glycopyrronium 50 µg), qui est administrée par le dispositif Breezhaler® et commercialisée sous le nom d'Enerzair® Breezhaler®. Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'asthme sévère. Nous passerons en revue les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques des molécules ainsi que les études cliniques qui supportent son approbation par les autorités de santé. Enfin, nous préciserons son utilisation en pratique clinique.

MÉCANISME D'ACTION

FUROATE DE MOMÉTASONE

La mométasone est un corticoïde qui possède une puissante activité anti-inflammatoire se liant à son récepteur intracellulaire avec grande affinité. *In vitro*, la mométasone inhibe la synthèse et la libération des cystéinyl-leucotriènes et de plusieurs cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1, IL-5, IL-6 et TNFα (12). *In vivo*, l'inhalation de mométasone chez les patients asthmatiques réduit le degré d'éosinophilie des expectorations et réduit le degré d'hyperréactivité bronchique (13).

ACÉTATE D'INDACATÉROL

L'indacatérol est un β₂ agoniste partiel avec un début d'action rapide inférieur à 10 min et une longue durée d'action atteignant 24h. L'activation du récepteur β₂ conduit à une relaxation musculaire lisse par activation de l'adénylate cyclase. L'inhalation d'indacatérol améliore le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS), le débit expiratoire de pointe et la capacité vitale forcée du patient asthmatique (12).

GLYCOPYRRONIUM

Le glycopyrronium est un anticholinergique qui combine rapidité et longue durée d'action. Il se fixe avec forte affinité aux récepteurs muscariniques M₃ et M₁, mais 5 fois moins au récepteur M₂. Il inhibe l'effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine *in vitro* et *in vivo*. L'inhalation de glycopyrronium chez l'individu asthmatique induit une augmentation des débits expiratoires (12).

EFFET SYNERGIQUE SUR LA BRONCHODILATATION

Dans un modèle *ex vivo* la combinaison de l'indacatérol, du glycopyrronium et de la mométasone produit une relaxation des bronches de moyen et petit calibres qui est supérieure à l'addition de chaque composé individuel, démontrant par là un effet synergique sur la bronchodilatation (12).

PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration inhalée, le pic de concentration plasmatique du glycopyrronium est atteint après 5 min tandis que ceux de l'indacatérol et de la mométasone sont atteints, respectivement, après 15 min et 1h. La biodisponibilité absolue est estimée à 45 % pour l'indacatérol, 40 % pour le glycopyrronium et moins de 10 % pour la mométasone. La majorité de l'exposition systémique de l'indacatérol et du glycopyrronium est due à une résorption pulmonaire, la résorption gastro-intestinale ne comptant, respectivement, que pour 25 % et 10 %.

Après administration intraveineuse, le volume de distribution de l'indacatérol est voisin de 2.500 L, alors que ceux du glycopyrronium et de la mométasone sont voisins de 350 L. L'indacatérol et la mométasone sont fortement liés aux protéines plasmatiques (99 % et 98 %), alors que la part du glycopyrronium fixée aux protéines plasmatiques n'est que de 40 %.

Les trois composants du médicament Enerzair® sont essentiellement métabolisés par le cytochrome P3A4, suite à des réactions d'hydroxylation pour l'indacatérol et la mométasone et d'hydrolyse pour le glycopyrronium. L'indacatérol et la mométasone sont principalement éliminés dans les matières fécales, alors que le glycopyrronium est majoritairement éliminé par les reins.

Dans une étude pharmacocinétique de population, l'âge, le genre, le poids corporel, le degré de filtration glomérulaire et le VEMS n'ont pas d'effet significatif sur l'exposition systémique aux trois molécules. Toutefois, il faut être prudent chez les patients ayant un poids corporel < 35 kg et chez ceux dont le débit de filtration glomérulaire est < 30 mL/min/1,73 m² ou qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère (12).

ÉTUDES CLINIQUES SUPPORTANT L'UTILISATION DE L'ENERZAIR®

Deux études cliniques d'importance ont validé l'utilité de l'Energair® dans le traitement de l'asthme sévère.

La première étude, intitulée IRIDIUM et menée en double aveugle, a inclus plus de 3.000 patients (14). Elle a comparé deux dosages en corticoïdes d'Energair® (80 µg et 160 µg de mométasone) avec le Seretide® (ICS/LABA) haute dose (500 µg dipropionate de fluticasone, 50 µg salmétérol) et avec l'Aectura® (ICS/LABA) à deux doses de corticoïdes inhalés (160 et 320 µg de mométasone associés à indacatérol 150 µg) sur une période de 52 semaines. Elle a étudié des patients qui, en dépit d'un traitement par ICS/LABA à forte doses, étaient encore insuffisamment contrôlés, avec un ACQ («Asthma Control Questionnaire») > 1,5, un VEMS < 80 % des valeurs prédites et ayant développé au moins une exacerbation l'année précédente (exacerbation définie par un recours aux corticoïdes oraux pendant au moins 3 jours). De plus, les patients devaient montrer une réversibilité significative à l'égard des β₂ mimétiques à l'entrée dans l'étude atteignant 12 % et 200 ml par rapport à la valeur de base. Le changement du VEMS était le critère de jugement principal de l'étude. Par rapport à la bithérapie dipropionate fluticasone et salmétérol (Seretide® 500), la triple thérapie par mométasone, indacatérol et glycopyrronium a amélioré le VEMS vallée à 26 et 52 semaines de, respectivement, 119 ml et 145 ml. Par rapport à la bithérapie mométasone haute dose (320 µg) associée à l'indacatérol (Aectura®), la triple thérapie (avec une dose de 160 µg de mométasone) a amélioré le VEMS vallée à 26 et 52 semaines de, respectivement, 65 ml et 85 ml. Le taux d'exacerbation sévère annuel avec Energair® (furoate de mométasone 160 µg) était de 0,26 contre 0,45 avec le Seretide®, ce qui était significativement plus bas et représentait une réduction de 42 % du taux d'exacerbation sévère. Le pourcentage de patients développant au moins une exacerbation sévère sur l'année était de 22 % sous Energair® contre 30 % sous Seretide®. Tous les groupes de traitement ont montré une amélioration significative du niveau de contrôle mesuré par l'ACQ fluctuant entre 0,90 et 1, et environ 70-75 % des patients dans chaque bras thérapeutique ont montré une amélioration significative, à l'échelle individuelle, de 0,5 à 26 et 52 semaines. L'amélioration du contrôle avec l'Energair® à 26 semaines était statistiquement plus grande que celle qui a été observée avec le

Seretide® avec un ΔACQ de 0,97 pour l'Energair® contre 0,89 pour le Seretide® et une proportion de patients avec un Δ ACQ de 0,5 atteignant, respectivement, 71 % et 67 %. La qualité de vie mesurée par l'AQLQ («Asthma Quality of Life Questionnaire») s'est améliorée dans tous les groupes sans différence significative.

La seconde étude, intitulée ARGON, a comparé, sur près de 1.500 patients, l'Energair® Breezhaler®, triple combinaison fixe à deux dosages de mométasone (80 et 160 µg), à l'association Seretide® 500 et Spiriva® 5 µg (tiotropium) Respimat sur une période de 24 semaines (15). Cette étude contrôlée, en partie ouverte, était une étude de non-infériorité. Les critères d'inclusion étaient similaires à ceux de l'étude IRIDIUM, à l'exception du VEMS de départ qui devait être, cette fois, inférieur à 85 %. La moyenne d'âge des patients était de 52 ans et 80 % d'entre eux n'avaient présenté qu'une seule exacerbation sévère l'année précédente. L'amélioration de la qualité de vie était le critère de jugement principal. Par rapport à la triple thérapie en aérosols séparés, l'Energair® Breezhaler® était au moins non inférieur au comparateur et la dose élevée de mométasone 160 µg donnait même des améliorations supérieures sur le plan statistique. L'amélioration de l'AQLQ après 24 semaines était de 0,75 dans le groupe Seretide® contre 0,81 dans le groupe Energair® à haute dose (mométasone 160 µg). La proportion de patients montrant un ΔAQLQ de 0,5 (MICD) (différence clinique minimale à l'échelle individuelle) était de 73 % dans le groupe Energair® contre 68 % dans le groupe Seretide® + Spiriva®. De façon similaire, le score au questionnaire de Saint Georges montrait des améliorations plus statistiquement significatives avec l'Energair® à dose élevée qu'avec l'association Seretide®-Spiriva®. L'Energair® haute dose se révélait aussi supérieur à l'association Seretide®-Spiriva® en termes d'améliorations du contrôle mesuré par l'ACQ (-1,17 *versus* -1,04) et du VEMS vallée (+ 334 ml *versus* +238 ml). Il n'y avait pas de différence entre le taux d'exacerbation sévère annualisé du groupe Energair® qui était de 0,36 *versus* 0,32 dans le groupe Seretide®+Spiriva®.

TOLÉRANCE

La tolérance à l'Energair® fut bonne dans ces deux larges études, avec une incidence d'effets indésirables communs et sérieux comparable dans tous les groupes de traitement et, la plupart du temps, ces manifestations indésirables étaient non liées au traitement. L'effet secon-

daire imputé au traitement le plus fréquent était la dysphonie et son incidence était observée dans 10 % des cas. Aucun effet indésirable cardiovasculaire en relation avec le traitement n'a été rapporté. En particulier, il n'y pas eu de problèmes de tachyarythmie ni de rapports indiquant des QT longs. Il n'y a pas eu de notification de situations d'hypokaliémie ou d'hyperglycémie qui pourraient, théoriquement, être favorisées par un β_2 mimétique et un corticoïde inhalé. De même, aucun signe de rétention urinaire ni de glaucome à angle fermé, événements qui pourraient théoriquement être liés à un anticholinergique, n'a été rapporté (12).

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DE L'ASTHME

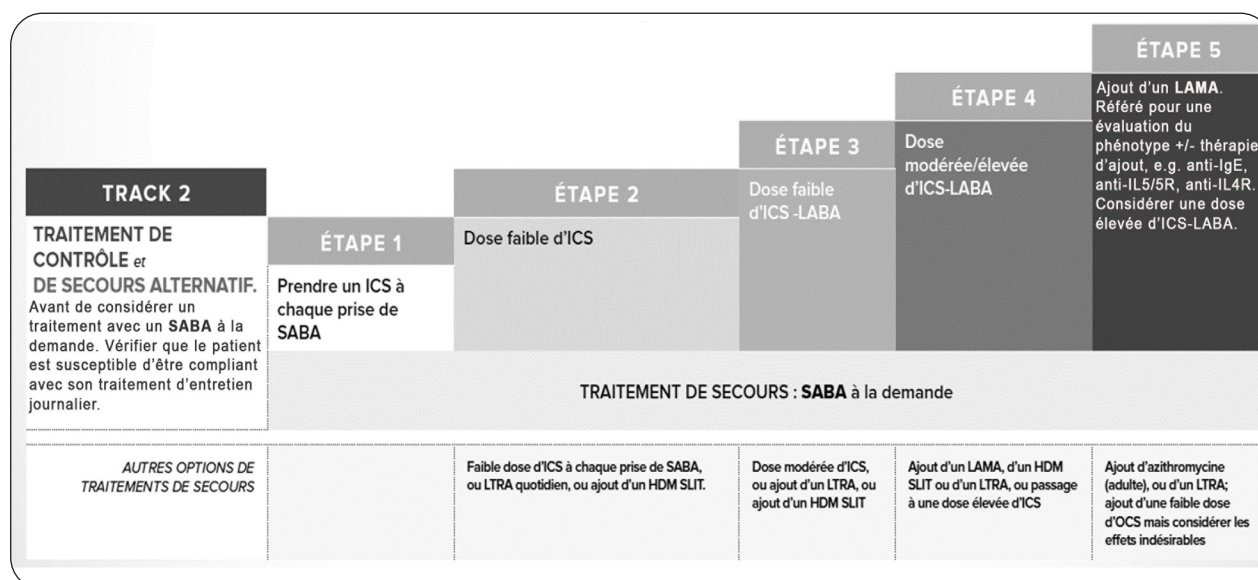
L'Energair® se positionne chez les patients asthmatiques encore insuffisamment contrôlés par une combinaison ICS/LABA à doses modérées à élevées d'ICS. À ce titre, cette nouvelle association apparaît dans les stades 4 et 5 de la classification du GINA 2021 (Figure 1) (16). L'insuffisance de niveau de contrôle peut se définir par la présence d'exacerbations résiduelles, un score symptomatique médiocre (ACQ > 1,5 ou ACT («test de contrôle de l'asthme») < 20) ou une valeur de VEMS inférieure à 80 % des valeurs prédites. En principe, le traitement devrait se limiter aux patients qui présentent

encore une réversibilité significative après un test de bronchodilatation. On sait, néanmoins, que beaucoup d'asthmes sévères sont remodelés et ne présentent plus de réversibilité explosive au test de bronchodilatation (17, 18). Par analogie avec la BPCO, pathologie dans laquelle les anticholinergiques se sont montrés d'une bonne efficacité clinique, on pourrait admettre que le critère de bronchodilatation ne doive pas être présent pour tenter la trithérapie lorsque la bithérapie ICS/LABA se révèle insuffisante à contrôler la maladie. Par un raisonnement similaire, on pourrait aussi supposer que le médicament puisse se révéler intéressant pour les patients asthmatiques sévères chez qui persiste une habitude tabagique, même si cette indication n'a pas été spécifiquement étudiée jusqu'à présent.

LA PLUS-VALUE DU CAPTEUR (PROPELLER HEALTH) ATTACHÉ AU DISPOSITIF

Une des autres caractéristiques intéressantes du médicament est qu'il est administré par un dispositif bien éprouvé et simple d'utilisation, à savoir le Breezhaler®. Ce dernier, dans le cas de l'Energair®, peut être couplé à un capteur (Propeller Health) qui, par l'intermédiaire d'une liaison Bluetooth, permet de transférer les données de prises de médicament sur une plateforme.

Figure 1. Recommandations du GINA 2021.



L'ajout d'un LAMA est positionné dans les étapes 4 et 5. Le LAMA peut être ajouté à des combinaisons ICS/LABA contenant des doses modérées ou élevées d'ICS chez des patients dont l'asthme n'est pas contrôlé.

Ceci permet alors au clinicien de mesurer l'adhérence du patient au traitement. Il est bien admis que l'adhérence au traitement est un problème majeur dans l'asthme, avec des taux de faible observance dépassant parfois les 50 %, même dans les cas les plus sévères de la maladie (4). Le capteur qui est associé au Breezhaler® permet non seulement au praticien d'évaluer la fréquence d'utilisation de l'aérosol sur son ordinateur, mais rappelle aussi au patient, par un système d'alerte, la nécessité de prendre son aérosol. Ce capteur (le Propeller Health) a été validé dans des populations asthmatiques, où son utilisation améliore le niveau de contrôle et réduit l'utilisation de médicaments de secours, les admissions au service d'urgence et les hospitalisations (19-21). Pouvoir bénéficier d'un système de surveillance de l'adhérence au traitement est un avantage incontestable avant d'envisager le recours aux biothérapies, certes très efficaces, mais aussi très coûteuses dans la prise en charge des asthmes difficiles à contrôler.

CONCLUSION

L'Energair® Breezhaler® est une triple thérapie fixe qui offre une solution thérapeutique chez les patients asthmatiques insuffisamment contrôlés par les ICS/LABA à doses modérées à élevées. Le couplage du device Breezhaler® à un capteur offre une opportunité de vérifier et d'améliorer l'adhérence au traitement et le contrôle de l'asthme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Louis R, Schleich F, Corhay JL, Louis E. L'asthme: une maladie complexe mettant en jeu facteurs environnementaux et terrain génétique. *Rev Med Liege* 2012;**67**:286-91.
2. Louis R. Le médicament du mois. L'association budésonide 160 micrograms/formotérol 4.5 micrograms (Symbicort TH). *Rev Med Liege* 2002;**57**:741-4.
3. Mincheva R, Ekerljung L, Bossios A, et al. High prevalence of severe asthma in a large random population study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;**141**:2256-64.
4. Lindsay JT, Heaney LG. Non-adherence in difficult asthma and advances in detection. *Expert Rev Respir Med* 2013;**7**:607-14.
5. Louis R, Manise M, Sele J, Schleich F. Inertie et observance thérapeutiques en tant que facteurs influençant le contrôle de l'asthme. *Rev Med Liege* 2010;**65**:338-42.
6. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**:896-902.
7. Schleich F, Frix AN, Paulus V, et al. Une décennie d'avancées dans l'asthme : l'apport des biothérapies. *Rev Med Liege* 2020;**75**:350-5.
8. Louis R, Demarche S, Van HT, Schleich F. Traitement personnalisé dans l'asthme : le cas des anticorps monoclonaux dirigés contre l'interleukine-5. *Rev Med Liege* 2015;**70**:306-9.
9. Schleich F, Manise M, Louis R. L'omalizumab (Xolair®) dans le traitement de l'asthme allergique persistant sévère. *Rev Med Liege* 2009;**64**:313-7.
10. Corhay JL, Louis R. L'étude UPLIFT (Understanding potential long-term impacts on function with tiotropium). *Rev Med Liege* 2009;**64**:52-7.
11. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;**367**:1198-207.
12. Blair HA. Indacaterol/Glycopyrronium/Mometasone: A review in asthma. *Drugs* 2021;**81**:709-19.
13. Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;**62**:1043-9.
14. Kerstjens HA, Maspero J, Chapman KR, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:1000-12.
15. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med* 2020;**170**:106021.
16. Global Initiative of Asthma 2021. Global strategy for asthma management and prevention. www.GINA.org.
17. Schleich F, Graff S, Guissard F, et al. Asthma in elderly is characterized by increased sputum neutrophils, lower airway caliber variability and air trapping. *Respir Res* 2021;**22**:15.
18. Delgado-Eckert E, Fuchs O, Kumar N, et al. Functional phenotypes determined by fluctuation-based clustering of lung function measurements in healthy and asthmatic cohort participants. *Thorax* 2018;**73**:107-15.
19. Barrett MA, Humblet O, Marcus JE, et al. Effect of a mobile health, sensor-driven asthma management platform on asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;**119**:415-21.
20. Merchant RK, Inamdar R, Quade RC. Effectiveness of population health management using the propeller health asthma platform: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;**4**:455-63.
21. Merchant R, Szeffler SJ, Bender BG, et al. Impact of a digital health intervention on asthma resource utilization. *World Allergy Organ J* 2018;**11**:28.



Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr R. Louis, Département de Pneumologie, CHU Liège,
Belgique.
Email : r.louis@chuliege.be