

LE MÉDICAMENT DU MOIS

COMBINAISON FIXE BUDÉSONIDE, FORMOTÉROL, GLYCOPYRRONIUM POUR LE TRAITEMENT DE LA BPCO MODÉRÉE À SÉVÈRE : TRIEXO AEROSPHERE®

LOUIS R (1), BONHOMME O (1), HEINEN V (1), NGUYEN D (1), VAN CAUWENBERGE H (1), CORHAY JL (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 la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère. Cette combinaison qui porte le nom de Triexo Aerosphere® regroupe, dans le même dispositif, 160 μ g de budésonide, 4,8 μ g de formotérol et 18 μ g de glycopyrronium. Par rapport à une combinaison budésonide/formotérol, le Triexo Aerosphere® améliore la valeur du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS). Par rapport à une combinaison formotérol/glycopyrronium, le Triexo Aerosphere® réduit la fréquence des exacerbations et réduit la mortalité avec un bénéfice qui augmente avec le taux des éosinophiles circulants. Le Triexo Aerosphere®, à la dose de 2X2 bouffées/24h, est indiqué dans le traitement des patients BPCO modérés à sévères insuffisamment contrôlés par une bithérapie LABA/LAMA (long-acting β_2 -adrenergic receptor agonist/ long-acting β_2 -muscarinic receptor agonist) ou ICS/LABA (inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -adrenergic receptor agonist).

MOTS-CLÉS : *Triexo Aerosphere® - Triple combinaison fixe budésonide, formotérol, glycopyrronium - BPCO - Exacerbations - Mortalité*

FIXED COMBINATION OF BUDESONIDE, FORMOTEROL, GLYCOPYRRONIUM FOR THE TREATMENT OF SEVERE COPD : TRIEXO AEROSPHERE®

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 chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Triexo Aerosphere® is the name of this triple combination which contains 160 μ g budesonide, 4.8 μ g formoterol and 9 μ g glycopyrronium delivered by a pMDI. As compared to a budesonide/formoterol combination, Triexo Aerosphere® improves forced expiratory volume in the first second (FEV1). As compared to glycopyrronium/formoterol combination, Triexo Aerosphere® reduces exacerbation rate, improved quality of life and most importantly reduces mortality with a benefit increasing with blood eosinophil count. Triexo Aerosphere® 320/18/9.6 is delivered twice daily 2 inhalations and is indicated in moderate to severe COPD insufficiently controlled by LABA/LAMA (long-acting β_2 -adrenergic receptor agonist/ long-acting β_2 -muscarinic receptor agonist) or ICS/LABA (inhaled corticosteroid/ long-acting β_2 -adrenergic receptor agonist).

KEYWORDS : *Triexo Aerosphere® - Fixed combination budesonide, formoterol, glycopyrronium - COPD - Exacerbations - Mortality*

INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie chronique des voies aériennes caractérisée par une dyspnée d'installation progressive sous-tendue par une obstruction irréversible des voies aériennes. Elle est essentiellement liée au tabagisme, même si une fraction de BPCO peut s'observer chez des patients n'ayant pas d'antécédent tabagique. On invoque alors un asthme remodelé, ou des expositions professionnelles à des substances gazeuses irritantes ou à des taux élevés de particules, favorisé par un terrain génétique (1).

La BPCO affecte environ 10 % de la population adulte de plus de 40 ans et affecte fortement la qualité de vie des patients les plus

sévères et de leur entourage. Au niveau mondial, elle représente la troisième cause de mortalité après les maladies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux, mais devant les cancers bronchopulmonaires. En Belgique, la BPCO est la 4^{ème} cause de mortalité prématurée. Elle est aussi une lourde charge pour la sécurité sociale au vu des multiples exacerbations et hospitalisations qui émaillent la vie des patients (2).

Le pilier pharmacologique de son traitement est basé sur la double bronchodilatation qui combine un β_2 mimétique (LABA) et un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) (3). L'opportunité d'ajouter un corticoïde inhalé à la double bronchodilatation est une question importante sur laquelle on voit se dessiner une clarification sur base d'études récentes (4, 5).

Nous revoyons, dans cet article, les propriétés pharmacologiques et les études qui ont validé l'intérêt de reconnaître le Triexo Aerosphere®, une nouvelle triple thérapie combinée fixe, comme traitement de la BPCO modérée à sévère.

(1) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

MÉCANISME D'ACTION

BUDÉSONIDE

Le budésonide est un corticoïde inhalé qui possède une puissante et rapide activité anti-inflammatoire se liant à son récepteur intracellulaire. Son inhalation induit une réduction de l'inflammation des voies aériennes et, en particulier, une réduction du degré d'éosinophilie. *In vivo*, l'inhalation de budésonide chez les patients asthmatiques réduit le degré d'éosinophilie des expectorations bronchiques et réduit le niveau d'hyperréactivité bronchique (6). Une étude montre une amélioration notable du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) après 6 semaines de traitement chez 25 % des patients BPCO (7). Une analyse *post hoc* de la grande étude EUROSCOP qui portait sur 3 ans, suggère que l'inhalation de budésonide peut réduire la fréquence des événements ischémiques cardiaques chez les patients fumeurs souffrant d'une BPCO modérée (8).

FORMOTÉROL FUMARATE

Le formotérol est un puissant et rapide agoniste des récepteurs β_2 mimétiques qui relaxe les muscles lisses bronchiques par un mécanisme AMP-cyclique dépendant. Son inhalation induit une amélioration du VEMS dans les 5 min et pour une durée de 12h (6).

GLYCOPYRRONIUM

Le glycopyrronium est un anticholinergique qui combine rapidité et longue durée d'action. Il se fixe avec forte affinité au récepteur muscarinique M3 et M1, mais 5 fois moins au récepteur M2. Il inhibe l'effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine *in vitro*. L'inhalation de glycopyrronium induit une bronchodilatation et confère une bronchoprotection de plus de 12 h vis-à-vis de l'acétylcholine et de la métacholine (9).

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

La triple association est délivrée par un aérosol doseur pressurisé appelé inhalateur Aerosphere®. Cet inhalateur contient les principes actifs en co-suspension c'est-à-dire qu'il contient une suspension uniforme des principes actifs sous forme de cristaux et de particules poreuses de nature phospholipidique. Cette technique confère une excellente uniformité et stabilité en minimisant les interactions chimiques potentielles entre les principes actifs

dans l'aérosol (10). Des études par radio-marquage ont montré que 38 % de la dose inhalée atteignaient les poumons tandis que 62 % se retrouvaient dans les régions oropharyngées et l'estomac (11). L'utilisation d'une chambre d'inhalation augmente la fraction déposée dans le poumon. Des études en imagerie fonctionnelle ont montré que l'inhalation du Triexo® augmentait le volume des voies aériennes (10).

PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration inhalée, le pic de concentration plasmatique du glycopyrronium est atteint après 2-6 min tandis que ceux du formotérol et du budésonide sont atteints, respectivement, après 20 à 40 min et 20 à 60 min. Le budésonide est fortement lié aux protéines plasmatiques avec un taux voisin de 85 % tandis que les taux de fixation du formotérol et du glycopyrronium sont voisins de 50 %.

Le budésonide est rapidement et fortement métabolisé au niveau du cytochrome CYP3A4 alors que le glycopyrronium et le formotérol sont surtout métabolisés par le cytochrome CYP2D6 et, pour le formotérol, aussi par le cytochrome CYP2C.

Les métabolites du budésonide sont éliminés par les fèces et les urines tandis que la majorité du glycopyrronium (85 %) et du formotérol (60 %) est éliminée par les urines.

L'âge, le genre, le poids corporel, et le caractère ethnique n'ont pas d'effet significatif sur l'exposition systémique aux trois molécules. On ne recommande pas d'ajustement du dosage en fonction de l'âge du patient ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique modérée. Toutefois, il faut être prudent chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire est $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère.

L'utilisation conjointe du Triexo® avec des inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'itraconazole, le kétoconazole ou des inhibiteurs de protéases utilisés pour le traitement du HIV, augmente l'exposition au budésonide. L'utilisation conjointe de bases xanthiques, de corticoïdes systémiques ou de diurétiques peut accroître le risque d'hypokaliémie et la prudence s'impose en raison de l'allongement possible du QT lorsque le Triexo® est associé à des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou à des anti-dépresseurs tricycliques (10).

ÉTUDES CLINIQUES SUPPORTANT L'UTILISATION DU TRIXEO AEROSPHERE®

Deux études cliniques d'importance ont validé l'utilité du Trixeo Aerosphere® dans le traitement de la BPCO modérée à sévère. La première est l'étude KRONOS qui a comparé, chez près de 1.900 patients sur une période de 24 semaines, le Trixeo® 320/18/9,6 µg 24h avec une association de glycopyrronium/formotérol (18/9,6 µg) ou de budésonide/formotérol (320/9,6 µg) (12). Le critère de jugement principal était la valeur du VEMS vallée. La valeur de base du VEMS post-bronchodilatation était de 50 %. Le Trixeo® améliorait la valeur du VEMS des valeurs prédites à l'entrée dans l'étude par rapport à la combinaison budésonide/formotérol, en moyenne de 74 ml. Par contre, il n'y avait pas de différence par rapport à l'association glycopyrronium/formotérol. Toutefois, lorsque le taux d'éosinophiles était > 250/µl au début de l'étude, le Trixeo® apportait une amélioration significative du VEMS par rapport à la combinaison glycopyrronium/formotérol, avec un gain voisin de 100 ml.

La deuxième étude est l'étude ETHOS qui a comparé, chez plus de 8.500 patients, les mêmes stratégies thérapeutiques sur une période de 52 semaines, en incluant toutefois, en plus, un groupe avec Trixeo® 160/18/9,6 µg (13). Le critère de jugement principal était la réduction des exacerbations. Le Trixeo® 320/18/9,6 µg réduit la fréquence des exacerbations de 24 % par rapport à l'association glycopyrronium/formotérol et de 13 % par rapport à l'association budésonide/formotérol. Cette réduction des exacerbations est observée indépendamment de l'âge, du sexe et du CAT («COPD Assessment Test») score au début de l'étude, du degré de réversibilité au β2 mimétique et de l'utilisation préalable de corticoïdes inhalés. La réduction des exacerbations apportée par le Trixeo® par rapport à l'association glycopyrronium/formotérol est significative pour les patients avec un taux d'éosinophiles > 150/µl. La contribution de la composante anticholinergique à la réduction des exacerbations est essentiellement observée chez les patients avec un taux d'éosinophiles < 150/µl. Le Trixeo® 160 réduit les exacerbations de 25 % par rapport à l'association glycopyrronium/formotérol et de 15 % par rapport à l'association budésonide/formotérol. Les formulations Trixeo® 320 et 160 améliorent significativement l'expression symptomatique et la qualité de vie par rapport aux doubles combinaisons glycopyrronium/formotérol ou budésonide/formotérol (14). Par

ailleurs, l'étude ETHOS s'est aussi attachée à analyser la mortalité (toutes causes confondues) en tant que critère de jugement secondaire. La mortalité cumulée fluctuait entre 1 et 2 % selon les stratégies thérapeutiques au bout de 52 semaines. De façon importante, le risque de décès était significativement réduit de 49 % par le Trixeo® 320/18/9,6 µg par rapport à l'association glycopyrronium/formotérol alors que la dose de Trixeo® 160/18/9,6 µg n'a pas produit d'effet significatif (15). La réduction de mortalité a été observée de façon égale tout au long des 52 semaines de l'étude. Elle ne peut donc être interprétée comme une conséquence d'un retrait d'ICS chez les patients qui auraient été versés dans le groupe glycopyrronium/formotérol et qui auraient préalablement utilisé des ICS avant l'entrée dans l'étude. L'impact sur la mortalité était surtout significatif chez les patients avec un taux d'éosinophiles sanguins à l'état de base > 250/µl. La donnée intéressante est que cette réduction sur mortalité était présente chez les patients ayant présenté plus de 2 exacerbations, mais indépendant de la survenue d'une exacerbation sévère qui aurait conduit le patient à l'hôpital. L'effet de réduction de mortalité était aussi indépendant de la valeur du VEMS dans la mesure où on l'observe, que la valeur du VEMS soit inférieure ou supérieure à 50 % des valeurs prédites. Les causes de décès étaient, pour 40 % d'entre elles, attribuées à une origine cardiovasculaire et pour 20 % à une origine respiratoire. L'hypothèse d'un effet des ICS sur la mortalité cardiovasculaire a été avancée, mais les mécanismes en demeurent incertains. Néanmoins, il est légitime de penser qu'en réduisant les accès de bronchospasmes chez les patients les plus éosinophiliques, on peut prévenir les accès d'hypoxémie et d'hyperinflation pulmonaire qui représentent, indubitablement, un stress pour le système cardiovasculaire en réduisant, respectivement, l'apport coronarien en oxygène et la compliance myocardique.

TOLÉRANCE

Le Trixeo Aerosphere® fut bien toléré dans les deux études avec des effets secondaires observés à une fréquence assez similaire dans tous les groupes de traitement. En particulier, le taux observé de pneumonie était bas, < 2 % dans l'étude KRONOS et < 5 % dans l'étude ETHOS. Dans l'étude ETHOS, le taux de pneumonie était de 2,3 % dans le groupe glycopyrronium/formotérol et de 3,5 à 4,5 % dans les groupes qui avaient reçu du budésonide. L'incidence de la dysphonie et des candidoses était plus éle-

vée dans les groupes ayant reçu du budésonide, mais l'incidence des effets systémiques tels que diabète, fracture osseuse ou cataracte était similaire dans tous les groupes. Aucune différence entre les groupes n'a été observée concernant les anomalies éventuelles électrocardiographiques ou biologiques (notamment l'hypokaliémie).

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DE LA BPCO

Le Triexo Aerosphere® se positionne chez les patients BPCO modérés à sévères qui présentent des exacerbations malgré le traitement par LABA/LAMA et avec un trait éosinophilique. La définition du trait éosinophilique a fait l'objet de débats. Il semble aujourd'hui que l'intérêt des corticoïdes soit inexistant lorsque le taux d'éosinophiles circulants est $< 150/\mu\text{L}$, et sans doute délétère - et donc contre-indiqué - lorsque le taux des éosinophiles circulants est $< 100/\mu\text{L}$ comme l'indiquent les recommandations du GOLD («Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease») (16) (Figure 1). La réduction des exacerbations apportée par la composante ICS apparaît pour des taux $> 150/\mu\text{L}$ et la réduction de la mortalité pour des taux $> 250/\mu\text{L}$. La réduction de la mortalité avec triple thérapie avait aussi été montrée dans l'étude IMPACT (5) qui comparait la triple thérapie combinée

furoate de fluticasone, vilantérol et uméclidinium (Trelegy®) avec la double bronchodilatation vilantérol uméclidinium. Le point commun entre ETHOS et IMPACT est que ces études ont admis les patients présentant des antécédents d'asthme, ce qui n'avait pas été autorisé dans les études TORCH (17) et SUMMIT (18) qui, elles, n'avaient pas pu démontrer d'effets significatifs sur la mortalité de la combinaison ICS/LABA par rapport à un placebo. Il s'agit là d'une différence fondamentale à nos yeux. Il se pourrait donc, finalement, que ETHOS et IMPACT démontrent, dans des essais cliniques randomisés chez des patients BPCO, ce qui n'a jamais pu être démontré dans l'asthme au cours de tels essais (19), à savoir une réduction de mortalité grâce aux corticoïdes inhalés chez des patients présentant une maladie obstructive des voies aériennes avec un trait éosinophilique.

L'intérêt de la triple thérapie combinée est aussi qu'elle permet au patient de n'utiliser qu'un seul dispositif, ce qui réduit le risque d'erreur d'utilisation.

Enfin, nous rappelons ici que le traitement pharmacologique n'est qu'un des piliers de la prise en charge des BPCO sévères. En effet, l'approche repose aussi sur les programmes de réhabilitation pulmonaire qui travaillent à la fois la musculature striée et le système cardiovasculaire pour réduire la dyspnée, et augmenter les performances à l'effort ainsi que la qualité de vie (20).

Figure 1. Facteurs à prendre en compte lors de l'initiation d'un traitement par corticostéroïdes inhalés. Adapté du GOLD (16)

Facteurs à prendre en compte lors de l'initiation d'un traitement par corticostéroïdes inhalés

Fortement en faveur	À considérer	Contre indication
- Antécédents d'hospitalisation(s) pour exacerbations de BPCO[#] ≥ 2 exacerbations modérées de BPCO par an[#] - Éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ - Antécédents ou asthme concomitant	1 exacerbation modérée de BPCO par an[#] - Éosinophiles sanguins ≥ 100 à $< 300/\mu\text{L}$	- Événements répétés de pneumonie - Éosinophiles sanguins $< 100/\mu\text{L}$ - Antécédents d'infection mycobactérienne

[#]Malgré un traitement d'entretien approprié par un bronchodilatateur à longue durée d'action

Abréviations : BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CONCLUSION

Le Trixeo Aerosphere® représente une nouvelle combinaison fixe comprenant un corticoïde inhalé, un β_2 mimétique et un anti-cholinergique. Il est administré par un aérosol doseur pressurisé qui, grâce au système Aerosphere®, permet une grande stabilité des doses administrées. Il est indiqué, sans autorisation préalable du médecin conseil de la mutuelle, à la dose de 320/18/9,6 μg (2X2 bouffées) /24h chez les patients BPCO modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés par une bithérapie LABA/LAMA ou ICS/LABA.

BIBLIOGRAPHIE

- Corhay JL, Frusch N, Louis R. Interrelations génétique-environnement : la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Rev Med Liege* 2012;**67**:292-7.
- Debrus C, Bonhomme O, Corhay JL. Réduction des exacerbations dans la bronchopneumopathie chronique obstructive: défi en 2017. *Rev Med Liege* 2017;**72**:74-80.
- Corhay JL. L'étude clinique du mois L'étude FLAME dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Rev Med Liege* 2016;**71**:400-6.
- Corhay JL, Bonhomme O, Guiot J. Le médicament du mois Trimbaw® ou triple association bronchodilatatrice et anti-inflammatoire en aérosol dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Rev Med Liege* 2018;**73**:480-4.
- Corhay JL. L'étude clinique du mois. L'étude IMPACT dans la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Med Liege* 2019;**74**:54-60.
- Louis R. Le médicament du mois. L'association budésonide 160 micrograms/formotérol 4,5 micrograms (Symbicort TH). *Rev Med Liege* 2002;**57**:741-4.
- Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. *Chest* 1995;**108**:1568-71.
- Lofdahl CG, Postma DS, Pride NB, et al. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J* 2007;**29**:1115-9.
- Louis R, Bougard N, Louis G, et al. Le médicament du mois. Combinaison fixe mométasone, indacatérol, glycopyrronium pour le traitement de l'asthme sévère : Enerzair® Breezhaler®. *Rev Med Liege* 2021;**76**:768-72.
- Heo YA. Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol: A Review in COPD. *Drugs* 2021;**81**:1411-22.
- Israel S, Kumar A, DeAngelis K, et al. Pulmonary deposition of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology in healthy male subjects. *Eur J Pharm Sci* 2020;**153**:105472.
- Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;**6**:747-58.
- Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020;**383**:35-48.
- Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) on symptoms and quality of life in patients with COPD in the ETHOS trial. *Respir Med* 2021;**185**:106509.
- Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;**203**:553-64.
- GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). 2022. 21-3-2022. <https://goldcopd.org/>
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;**356**:775-89.
- Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;**387**:1817-26.
- O'Byrne P, Fabbri LM, Pavord ID, et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2019;**54**:1900491.
- Corhay JL, Nguyen DD, Schees P, et al. La réhabilitation pulmonaire dans la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Med Liege* 2008;**63**:677-83.

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