

ESSAIS PIVOTS ETHOS ET KRONOS¹⁻⁴



2

essais
pivots



26

pays dans
le monde



10 405

patients
inscrits

BREZTRI AEROSPHERE est indiqué comme traitement d'entretien à long terme pour réduire les exacerbations liées à la MPOC et traiter l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de MPOC, y compris la bronchite chronique et/ou l'emphysème mal maîtrisés malgré un traitement par une association CSI/BALA ou AMLA/BALA.

ESSAI PIVOT KRONOS¹



Population de patients

TOTAL N	PRINCIPAUX CRITÈRES D'INCLUSION	DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES
1896 patients répartis aléatoirement	• Patients atteints de MPOC modérée à très grave • Aucun antécédent d'exacerbations au cours des 12 derniers mois n'est requis • 74 % des patients inscrits n'avaient pas d'antécédents d'exacerbations modérées ou graves au cours de l'année précédente • VEMS initial entre 25 % et < 80 % de la valeur normale théorique • Fumeurs ou anciens fumeurs consommant ≥ 10 paquets/années • MPOC symptomatique après avoir suivi au moins deux traitements d'entretien de la MPOC par inhalation pendant au moins 6 semaines avant la sélection	• Âge moyen : 65 ans • 55 % des patients avaient 65 ans ou plus • Pendant la période de sélection, le VEMS moyen après la prise d'un bronchodilatateur était de 50 % de la valeur théorique • Avant la sélection, 72 % des patients inscrits recevaient un traitement comportant un CSI • Au début de l'étude, les traitements les plus courants étaient les suivants : CSI/AMLA/BALA, 27 % CSI/BALA, 38 % AMLA/BALA, 20 %



Plan de l'étude

Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et en administration prolongée

GROUPES DE TRAITEMENT

BREZTRI AEROSPHERE

Budésonide à 320 mcg, glycopyrronium à 14,4 mcg et fumarate de formotérol dihydraté à 10 mcg, 2 fois par jour (CSI/AMLA/BALA; n = 639)

Glycopyrronium à 14,4 mcg et fumarate de formotérol dihydraté à 10 mcg, 2 fois par jour (GFF en A-D; AMLA/BALA; n = 625)

Budésonide à 320 mcg et fumarate de formotérol dihydraté à 10 mcg, 2 fois par jour (BFF en A-D; CSI/BALA; n = 314)

Budésonide à 400 mcg et fumarate de formotérol dihydraté à 12 mcg, 2 fois par jour en mode ouvert (CSI/BALA en poudre sèche pour inhalation; n = 318)

DURÉE DE L'ESSAI

24
SEMAINES

PRINCIPAUX CRITÈRES D'ÉVALUATION

Aire sous la courbe du VEMS de 0 à 4 heures (ASC_{0-4} du VEMS) par rapport à l'association BFF en A-D
Variation entre le début de l'étude et la semaine 24 du VEMS minimal du matin, avant la prise du médicament par rapport à l'association GFF en A-D

Critères d'évaluation secondaires (liste partielle)



- Variation entre le début de l'étude et la semaine 24 du VEMS minimal du matin, avant la prise du CSI/BALA
- Variation maximale entre le début de l'étude et la semaine 24 du VEMS dans les 4 heures suivant la prise du médicament
- Taux d'exacerbations modérées ou graves



- Essoufflement (selon le score TDI)
- Qualité de vie (selon le score au questionnaire SGRQ)

A-D : aérosol-doseur; AMLA : antagoniste muscarinique à longue durée d'action; ASC_{0-4} : aire sous la courbe pendant la période de 0 à 4 heures suivant l'administration de la dose; BALA : bêta₂-agoniste à longue durée d'action; BFF : budésonide et fumarate de formotérol dihydraté; CSI : corticostéroïde en inhalation; GFF : glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; SGRQ : *St. George's respiratory questionnaire* (questionnaire sur les troubles respiratoires - Hôpital St-George); TDI : *Transition Dyspnea Index* (indice de dyspnée de transition); VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

ESSAI PIVOT ETHOS¹



Population de patients

TOTAL N	PRINCIPAUX CRITÈRES D'INCLUSION	DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES
8509 patients répartis aléatoirement	• Patients atteints de MPOC modérée à très grave • Antécédents d'au moins 1 exacerbation au cours des 12 derniers mois • VEMS initial entre 25 % et 65 % de la valeur normale théorique • Fumeurs ou anciens fumeurs consommant ≥ 10 paquets/années • MPOC symptomatique après avoir suivi au moins deux traitements d'entretien de la MPOC par inhalation avant la sélection	• Âge moyen : 65 ans • 52 % des patients avaient 65 ans ou plus • Pendant la période de sélection, le VEMS moyen après la prise d'un bronchodilatateur était de 43 % de la valeur théorique • Avant la sélection, 81 % des patients recevaient un traitement comportant un CSI • Au début de l'étude, les traitements les plus courants étaient les suivants : CSI/AMLA/BALA, 39 % CSI/BALA, 31 % AMLA/BALA, 14 %



Plan de l'étude

Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et en groupes parallèles

GROUPES DE TRAITEMENT

BREZTRI AEROSPHERE

Budésonide à 320 mcg, glycopyrronium à 14,4 mcg et fumarate de formotérol dihydraté à 10 mcg, 2 fois par jour (CSI/AMLA/BALA; n = 2137)

Budésonide à 160 mcg, glycopyrronium à 14,4 mcg et fumarate de formotérol dihydraté à 10 mcg, 2 fois par jour (BGF en A-D; CSI/AMLA/BALA; n = 2121)*

Glycopyrronium à 14,4 mcg et fumarate de formotérol dihydraté à 10 mcg, 2 fois par jour (GFF en A-D; AMLA/BALA; n = 2120)

Budésonide à 320 mcg et fumarate de formotérol dihydraté à 10 mcg, 2 fois par jour (BFF en A-D; CSI/BALA; n = 2131)

DURÉE DE L'ESSAI

52
SEMAINES

PRINCIPAUX CRITÈRES D'ÉVALUATION

Taux annuel d'exacerbations **modérées ou graves** de la MPOC

* N'est pas une dose approuvée.

Critères d'évaluation secondaires (liste partielle)



- Taux d'exacerbations graves de la MPOC
- Délai de survenue de la première exacerbation modérée ou grave
- Taux d'exacerbations modérées ou graves de la MPOC chez les patients ayant eu au moins 2 exacerbations au cours de l'année précédente



- Essoufflement (selon le score TDI)



- Délai de survenue du décès (toutes causes confondues)



- Qualité de vie (selon le score au questionnaire SGRQ)

A-D : aérosol-doseur; AMLA : antagoniste muscarinique à longue durée d'action; ASC₀₋₄ : aire sous la courbe pendant la période de 0 à 4 heures suivant l'administration de la dose; BALA : bêta₂-agoniste à longue durée d'action; BFF : budésonide et fumarate de formotérol dihydraté; CSI : corticostéroïde en inhalation; GFF : glycopyrronium/fumarate de formotérol dihydraté; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; SGRQ : *St. George's respiratory questionnaire* (questionnaire sur les troubles respiratoires - Hôpital St-George); TDI : *Transition Dyspnea Index* (indice de dyspnée de transition); VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

CHOISISSEZ LA PUISSANTE EFFICACITÉ ÉPROUVÉE DE BREZTRI AEROSPHERE CONTRE LA MPOC¹

Usage clinique :

BREZTRI AEROSPHERE n'est pas indiqué :

- pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou de l'asthme;
- chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Mises en garde et précautions pertinentes :

- Risque de manifestations graves liées à l'asthme : hospitalisations, intubations, décès
- Ne pas utiliser en cas d'aggravation de la MPOC
- Usage excessif avec d'autres BALA ou d'autres AMLA
- Activité anticholinergique : utiliser avec prudence chez les patients qui présentent une hyperplasie symptomatique de la prostate, une rétention urinaire ou un glaucome à angle fermé
- Effets cardiovasculaires : arythmie et variations du pouls et de la tension artérielle, allongement de l'intervalle QTc
- Conduite de véhicules et utilisation de machines
- Candidose
- Risque d'effets généraux : syndrome de Cushing, traits cushingoïdes, inhibition de la fonction surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, hypokaliémie et hyperglycémie, cataracte, pression intra-oculaire et glaucome
- Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne
- Insuffisance surrénalienne après le passage d'un corticostéroïde à action générale à un CSI

- Patients atteints d'une hyperplasie symptomatique de la prostate, de glaucome, de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose, patients répondant de manière inhabituelle aux amines sympathomimétiques, patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou d'une hépatopathie, ou de rétention urinaire
- Dans de rares cas, affections générales à éosinophiles
- Vulnérabilité ou affaiblissement de la résistance aux infections
- Surveillance de l'hypokaliémie, de l'hyperglycémie, des effets osseux et oculaires et des effets des corticostéroïdes chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique
- Bronchospasme paradoxal
- Risque accru de pneumonie
- Femmes enceintes ou qui allaitent
- Personnes âgées (≥ 65 ans)

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie à breztri-fr.azpm.ca pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie. Vous pouvez aussi obtenir la monographie du produit en appelant AstraZeneca Canada au **1-800-461-3787**.

AMLA : antagoniste muscarinique à longue durée d'action; BALA : bêta₂-agoniste à longue durée d'action; CSI : corticostéroïde en inhalation; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique

Références :

1. Monographie de BREZTRI AEROSPHERE. AstraZeneca Canada Inc. **2.** Rabe KF, *et al.* Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *NEJM*. 2020;383(1):35-48. **3.** Ferguson GT, *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): 747-758. **4.** Study to assess the efficacy and safety of PT010 relative to PT003 and PT009 in subjects with moderate to very severe COPD (ETHOS). ClinicalTrials.gov. Accessible au : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465567>. Consulté le 4 décembre 2023.

BREZTRI®, AEROSPHERE® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, toutes utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc., 2024

1004 Middlegate Road, bureau 5000, Mississauga (Ontario) L4Y 1M4

CA-8463-F

