Le journal médical *The Lancet* publie les résultats de l'étude TRILOGY menée par Chiesi Farmaceutici sur le traitement de la BPCO (Broncho-pneumopathie chronique obstructive). Par rapport aux bithérapies conventionnelles, les données collectées sur une année montrent une efficacité améliorée de la première trithérapie à formulation extrafine, associant un corticoïde inhalé (CSI) et deux bronchodilatateurs à action prolongée : un anticholinergique et un β$_2$-agoniste (BDLA).

- Les résultats de l'étude sont en faveur de l'utilisation d'un aérosol de la triple association fixe en particules extrafine ICS/LABA/LAMA Chiesi pour le traitement efficace de long terme de la BPCO. L'aérosol a été spécifiquement formulé pour la délivrance de particules extrafines au niveau pulmonaire.
- Ceci constitue une nouvelle réalisation de Chiesi et de ses centres de recherche à la pointe du développement de thérapies innovantes pour le traitement de la BPCO
- Les résultats d'une seconde étude cruciale, l'essai TRINITY, seront aussi présentés pendant le congrès. Ils démontrent la supériorité de la trithérapie CSI/BDLA/anticholinergique, aussi par rapport au bronchodilatateur anticholinergique seul.

Londres, le 4 septembre 2016 – L'étude (**TRILOGY**[1]) publiée dans le numéro spécial *ERS* de *The Lancet* — l'une des plus prestigieuses revues médicales internationales — est présentée le 3 septembre au congrès de l'ERS à Londres. Sur les bases de données collectées sur toute une année, cette étude montre pour la première fois un bénéfice d'une **formulation extrafine d'une triple association CSI/BDLA/anticholinergique,** développée par Chiesi, par rapport à une combinaison double CSI/BDLA. Plus précisément, par rapport à la bithérapie corticoïde inhalé/BDLA, la nouvelle combinaison dosée triple:

- améliore significativement la fonction pulmonaire ;
- Réduit l'essoufflement (dyspnée) et améliore le tableau clinique du patient ;
- réduit l'incidence annuelle des exacerbations, événements les plus dangereux pour les patients et facteurs principaux d'hospitalisation et de mortalité, générateurs de coûts pour le système de santé.

De surcroit, les résultats d'une seconde étude cruciale, baptisée TRINITY[2], seront aussi présentés le 5 septembre durant le congrès. Celle-ci a démontré la supériorité de cette même formulation extrafine d'une triple association CSI/BDLA/anticholinergique sur le traitement par bronchodilatateur anticholinergique seul, un autre traitement standard de la BPCO

Un nouveau standard de traitement

La BPCO affecte le système respiratoire et en particulier les voies aériennes périphériques (bronchioles)[3]. Cette maladie présente deux caractéristiques différentes : une composante obstructive qui limite l'écoulement de l'air pendant l'expiration, et une composante inflammatoire, à la fois dans les voies aériennes centrales et au niveau pulmonaire profond [3]. La formulation extrafine de la triple association testée dans les études TRILOGY et TRINITY est la première à contenir trois principes actifs différents qui améliorent le flux d'air et combattent l'inflammation :

- le corticostéroïde inhalé la beclométasone, (CSI), anti-inflammatoire ;
- le bronchodilatateur à longue durée d'action (BDLA), le formoterol, un β_2 mimétique ;
- le bronchodilatateur anticholinergique, le glycopyrronium, un antagoniste à longue durée d'action du récepteur muscarinique.

De cette manière cette triple association produit un effet bénéfique (y compris en réduisant le risque d'exacerbation) en ciblant de manière large et conjuguée les deux manifestations principales de la maladie.

Besoins thérapeutiques non-couverts et engagement de Chiesi

Les patients atteints de BPCO ont des besoins thérapeutiques non-couverts, comme la réduction du risque d'exacerbations menaçant leur qualité de vie, induisant des hospitalisations et pouvant même mettre leur vie en danger [4, 5, 6, 7]. En effet, la qualité de vie se dégrade quand les symptômes comme la dyspnée et la toux deviennent incontrôlés, ce qui peut requérir une hospitalisation du patient. De plus, la BPCO est une maladie évolutive [3]

et peut nécessiter un renforcement continu du traitement. Ceci implique des prises importantes de médicaments qui, jusqu'à présent, devaient être pris sous forme d'aérosols multiples. Ainsi, la possibilité de prendre tous les médicaments en un seul aérosol combiné simplifie considérablement le traitement des patients BPCO.

"*En partant de ces besoins non-couverts, Chiesi a développé un programme poussé de R&D sur la première formulation extrafine d'une triple association CSI/BDLA/anticholinergique, et pour la première fois, des données cliniques majeures, collectées sur une longue durée, démontrent clairement sa supériorité par rapport aux deux traitements standards, CSI/BDLA et bronchodilatateur anticholinergique, qui sont actuellement recommandés comme traitement de première intention chez les patients BPCO symptomatiques.* " a commenté **Stefano Petruzzelli** , directeur médical and responsable du développement clinique global de Chiesi Farmaceutici.

L'étude TRILOGY[1]

L'étude TRILOGY, publiée dans *The Lancet* et présentée le 3 septembre au congrès ERS est un essai clinique multicentrique de phase III, contrôlé et randomisé en double aveugle, avec administration du traitement pendant 52 semaines. L'essai, qui avait obtenu l'agrément préalable de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a été effectué sur 1368 patients de 159 centres dans 14 pays européens et sud-américains.

Les patients — âgés de plus de 40 ans avec un diagnostic de BPCO sévère ou très sévère et un historique récent avec au moins une exacerbation — ont été d'abord traités pendant deux semaines avec une double association CSI/BDLA, puis randomisés en deux groupes : une moitié des patients a continué avec cette même association fixe CSI/BDLA, tandis que l'autre moitié a reçu la ÂÂÂÂ triple association CSI/BDLA/anticholinergique. Les patients ont été évalués après 4, 12, 26, 40 et 52 semaines.

Après 26 semaines de traitement, la nouvelle trithérapie Chiesi a démontré :

- une augmentation statistiquement significative de la fonction pulmonaire matinale, avant la prise de la première dose quotidienne ; le VEMS (volume expiratoire maximum seconde) était augmenté de 81 ml en moyenne, comparé à la combinaison CSI/BDLA ;
- une augmentation significative de la fonction pulmonaire deux heures après la première dose quotidienne. Le VEMS post-dose était plus élevée de 117 ml en moyenne, comparé à la

combinaison CSI/BDLA, ce qui indique que l'effet thérapeutique est très rapide, un point clé pour améliorer l'observance du traitement par les patients ;

- Les deux traitements amènent une nette amélioration du TDI (Index de Dyspnée), sans différence significative entre les deux traitements ;

- une amélioration marquée de la qualité de vie des patients. Le questionnaire de St George (un questionnaire destiné à évaluer la qualité de vie des personnes souffrant de troubles respiratoires) a de fait démontré que les patients traités avec la triple association avaient amélioré en moyenne leur score de plus de 4 unités, ce qui constitue le seuil cliniquement significatif.

Ces résultats ont été confirmés à l'issue de la période de traitement de 52 semaines, et de manière très intéressante, il a aussi été mis en évidence que le taux annuel moyen d'exacerbation modérée ou sévère était réduit de 23%. Ce point est extrêmement important puisque les exacerbations affectent la qualité de vie du patient plus que tout autre facteur, nécessitent souvent une hospitalisation et sont la principale cause de mortalité chez ces patients.

“Cette étude a donc fourni des preuves de l'importance de traiter les BPCO sévères avec l'ensemble des trois principes actifs—CSI, BDLA et anticholinergique—et qu'ils peuvent être administrés simultanément avec un seul aérosol. L'efficacité de la formulation extrafine de cette combinaison triple a été démontré à la fois au niveau de la fonction pulmonaire et des paramètres cliniques clés, comme la réduction de l'incidence des exacerbations de la maladie,” dit le
Pr.
Alberto Papi
, chef de service de médecine respiratoire et vice-président de la Faculté de médecine de l'université de Ferrare (Italie).

L'étude TRINITY[2]

L'étude TRINITY, présentée le 5 septembre au congrès ERS est un essai multicentrique contrôlé et randomisé en double aveugle, avec administration du traitement pendant 52 semaines. Il a impliqué 2580 patients de plus de 40 ans avec une BPCO sévère ou très sévère, qui ont été répartis en trois bras : un groupe a été traité avec du tiotropium (bronchodilatateur

anticholinergique à action longue), un autre groupe avec la triple association CSI/BDLA/anticholinergique et le troisième avec une trithérapie libre (CSI/BDLA plus anticholinergique, pris séparément). Les résultats montrent que la triple association de Chiesi a permis :

- Une réduction des exacerbations modérées et sévères de 20% par rapport au tiotropium (anticholinergique) ;
- une augmentation statistiquement significative de la fonction pulmonaire matinale, avant la prise de la première dose quotidienne ; le VEMS (volume expiratoire maximum seconde) était augmenté de 61 ml en moyenne, comparé au tiotropium ;

De plus, l'efficacité et la sécurité de la triple association de Chiesi était comparable à celle de la trithérapie libre, avec le bénéfice additionnel que les patients pouvaient n'utiliser qu'un aérosol unique.

"*Nous sommes fiers des résultats obtenus par notre programme de recherche et développement et dans le courant de l'année prochaine, nous comptons produire des données supplémentaires confirmant l'efficacité et la supériorité de la triple association CSI/BDLA/anticholinergique, que nous pensons être une option adaptée au traitement d'une maladie telle que la BPCO. Cette option sur laquelle Chiesi travaille depuis longtemps dans ses centres de recherche, produit un bénéfice double. D'une part elle marque en effet un progrès véritable dans la gestion des patients, en réduisant l'impact de leur pathologie sur leur qualité de vie. D'autre part et de manière importante, cet impact clinique peut produire un bénéfice en termes de réduction du coûts des soins associés à l'hospitalisation des patients,"* dit **Paolo Chiesi** ,
vice-président and directeur de la R&D de Chiesi Farmaceutici
.

A propos de Chiesi Farmaceutici

Basé à Parme en Italie, Chiesi Farmaceutici est un groupe international de santé centré sur la recherche, avec plus de 80 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique. Chiesi recherche, développe et commercialise des médicaments innovants dans le domaine respiratoire, des maladies rares ou des médicaments de spécialité. Ses centres de R&D situés à Parme (Italy), Paris (France), Cary (USA), Chippenham (UK) et l'équipe R&D de la société Zymenex (rachetée par Chiesi) combinent leurs efforts pour faire progresser leurs programmes pré-cliniques, cliniques et d'autorisation de mise sur le marché. Chiesi emploie plus deÂÂÂÂ

4500 personnes dont 560 juste pour ses activités de R&D. Pour plus d'information, voir www.chiesi.com

A propos de la BPCO

La BPCO est une maladie respiratoire caractérisée par une obstruction persistante des bronches, associée avec une augmentation de la réponse inflammatoire chronique des voies aériennes aux gaz ou particules nocives. Les symptômes classiques associés à la BPCO sont la dyspnée, la toux chronique et l'expectoration. Dans certains cas, une aggravation aigue des symptômes précédents peut survenir, déclenchant une exacerbation. Un double mécanisme est à l'œuvre dans l'obstruction bronchique chez les patients BPCO : d'une part une inflammation des voies aériennes profondes et un épaississement de leurs parois qui conduit a une résistance au passage de l'air et d'autre part une destruction progressive du parenchyme pulmonaire (emphysème) associée à une perte de la rétraction élastique du poumon. Il est important de souligner que les deux mécanismes peuvent coexister et produire une réduction importante du flux d'air à travers les poumons.

Références

1. Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, and Vestbo J. *Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β2 agonist for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial*. Accepted (2016) THELANCET-D-16-04974R1, S0140-6736(16)31354-X

2. Singh D, Corradi M, Montagna I, Cohuet G, Francisco C, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Scuri M, and Vestbo J. *TRINITY: A phase III study to compare the efficacy and safety of an extrafine triple combination of beclometasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF), and glycopyrronium bromide (GB) pMDI (CHF5993) with tiotropium (Tio) and a free triple combination of BDP/FF (Foster®) + Tio in COPD patients* . Accepted 2016 ERS conference, London: Late breaking topics in airways disease: Oral presentation, Monday September 5. Room C (10:45-12.45)

3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis,

management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, Progetto Mondiale BPCO, aggiornamento 2016 (www.goldcopd.org).

4. Celli BR *et al*., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD* . Eur Respir J 2015; 45: 879 – 905

5. Progetto Libra 2010, *Road Map BPCO, Rinite e Asma*. www.goldcopd.it

6. Gard Italy: *Sorveglianza nell'ambito delle patologie respiratorie*, 25 giugno 2015

7. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. *Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD* . Chest 2003;124:459-67

8. Hernandez P, Balter M , Bourbeau J , Hodder R . *Living with chronic obstructive pulmonary disease: A survey of patients' knowledge and attitudes.* Respiratory Medicine (2009) 103, 1004-12