

## **\*\*COMMUNIQUÉ DE PRESSE\*\***

**Pour la seconde fois, la triple association ICS/LABA/LAMA en particule extra-fines à dose fixe de Chiesi fait l'objet d'une publication dans la revue médicale The Lancet, avec les résultats de l'étude TRINITY menée par le laboratoire Chiesi.**

- *TRINITY est la première étude démontrant la supériorité de la triple association à dose fixe d'un corticostéroïde inhalé (ICS), d'un beta 2 agoniste à effet prolongé (LABA) et d'un antagoniste muscarinique à action prolongée (LAMA) par rapport au tiotropium (LAMA) dans la diminution des exacerbations chez les patients atteints de Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), événement impactant le plus les patients, première cause d'hospitalisation et de décès, et responsable de coûts très importants pour le système de santé.*
- *Les résultats n'ont révélé aucun risque d'augmentation des cas de pneumonie avec l'utilisation de l'ICS, comme le souligne l'éditorial accompagnant l'article rédigé par Leonardo M. Fabbri, Professeur de Médecine Interne et Respiratoire auprès de l'Université de Modène et Reggio Emilia.*
- *Après l'étude TRILOGY publiée dans The Lancet en septembre 2016 qui démontrait la supériorité de la triple association par rapport à une association à dose fixe d'ICS/LABA, l'étude TRINITY permet de repenser le traitement pour les patients atteints de BPCO.*

**Parme, le 4 avril 2017** –The Lancet publie aujourd'hui les résultats de l'étude TRINITY<sup>1</sup> qui démontre pour la première fois la supériorité de la triple association à dose fixe en particules extra-fines ICS/LABA/LAMA mise au point par les laboratoires Chiesi, par rapport au tiotropium (LAMA) qui constitue l'un des traitements standard de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO).

L'étude réalisée par Jørgen Vestbo, ancien Président de la Société Européenne des Maladies Respiratoires (ERS) et Professeur de Médecine Respiratoire à l'Université de Manchester (RU) et à l'University of Southern Denmark, a été menée sur 2 580 patients âgés de plus de 40 ans et atteints de BPCO sévère ou très sévère. Les patients ont été randomisés pour inclure l'un des 3 bras de l'étude : un traitement avec la triple association fixe (ICS/LABA/LAMA), un autre avec une triple association extemporanée (association à dose fixe d'ICS/LABA + un LAMA, prise dans deux inhalateurs distincts) et un troisième traitement avec un LAMA (tiotropium).

Les résultats démontrent la supériorité de la triple association fixe Chiesi versus le LAMA seul (tiotropium) après 52 semaines de traitement, sur la base des effets significatifs (statistiquement et cliniquement) suivants :

- Diminution de 20% du taux annuel d'exacerbations modérées et graves après 52 semaines de traitement.
- Augmentation de la fonction pulmonaire, exprimée en VEMS<sup>1</sup> (Volume Expiratoire Maximal/seconde), de 61 mL après 52 semaines de traitement.

On remarque également que le risque de pneumonie associé à l'utilisation d'ICS n'est pas augmenté. En outre, l'efficacité et la tolérance de la triple association fixe sont identiques à celles de la triple association extemporanée avec l'avantage de n'utiliser qu'un seul dispositif pour l'administration des trois substances actives :

- la bécloéthasone, anti-inflammatoire corticostéroïde inhalé (ICS)
- le formotérol, bronchodilatateur  $\beta$ 2 agoniste à effet prolongé (LABA)
- le glycopyrronium, bronchodilatateur antagoniste muscarinique à effet prolongé (LAMA)

La formulation en particules extra-fines permet aux principes actifs d'atteindre non seulement les voies respiratoires centrales mais également les voies périphériques. La BPCO se caractérise par une

inflammation chronique à l'origine de modifications structurelles, d'un rétrécissement des voies périphériques et d'une destruction du parenchyme pulmonaire<sup>2</sup>. On estime qu'une altération des voies respiratoires périphériques peut toucher jusqu'à 90% des patients présentant les symptômes de la BPCO<sup>3</sup>.

Dans l'étude TRILOGY<sup>4</sup> publiée au mois de septembre dernier dans *The Lancet*, la même triple association à dose fixe de Chiesi avait déjà démontré une efficacité supérieure à l'association à dose fixe ICS/LABA (traitement standard de la BPCO) sur plusieurs critères d'efficacité cliniques, et prouvé qu'elle permettait une diminution du taux annuel d'exacerbation de 23% ainsi qu'une amélioration de la fonction pulmonaire et une diminution de la dyspnée.

#### Editorial publié dans *The Lancet*

Les conclusions de l'étude TRINITY s'accompagne d'un éditorial<sup>5</sup> rédigé par M. Fabbri et ses collègues. Le Professeur Fabbri est Professeur de Médecine Interne et Respiratoire à l'Université de Modène et Reggio Emilia. L'éditorial aborde le sujet de la thérapie combinée pour la BPCO à la lumière des résultats publiés dernièrement et de la dernière version des recommandations de l'association Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) émises en 2017<sup>2</sup>.

*« Par rapport au tiotropium, la triple association a montré une diminution significative (20%) du taux d'exacerbations BPCO modérées à sévères ainsi qu'une amélioration significative de la fonction pulmonaire (principaux résultats dans les deux cas) » - Professeur Fabbri souligne le fait que « l'étude de Vestbo et al. apporte pour la première fois la preuve de la supériorité de la triple association par rapport au traitement LAMA seul, en particulier le tiotropium (le LAMA<sup>6</sup> le plus étudié et ayant montré la meilleure efficacité clinique) sur des exacerbations modérées à sévères, sans augmentation du risque de pneumonie lié à l'ICS, dans le cadre d'une vaste étude récente en vie réelle<sup>7</sup> ».*

#### Les nouvelles directives GOLD

Dans des versions précédentes (antérieures à 2016), les recommandations GOLD préconisaient un traitement LAMA ou LABA, combiné à un ICS<sup>8</sup> pour les patients atteints d'une BPCO sévère – patients symptomatiques présentant un risque d'exacerbations et/ou une altération importante des voies respiratoires.

La version 2017 des recommandations GOLD présente une nouvelle classification des stades de sévérité de la maladie en quatre catégories : ABCD sur la base des symptômes et des antécédents d'exacerbation, l'évaluation de la fonction pulmonaire étant ainsi dorénavant principalement réservée à la confirmation du diagnostic.

D'après le Professeur Fabbri, les résultats des études TRILOGY et TRINITY apportent de solides preuves de l'efficacité de la triple association chez les patients présentant une BPCO dont la sévérité correspond aux critères du stade B (hautement symptomatique mais avec un faible risque d'exacerbations), bien que ces nouvelles recommandations GOLD préconisent des bronchodilatateurs de longue durée d'action utilisés seuls ou en association pour les patients en question mais sans aucune association avec un ICS.

*« Il va sans dire que cette classification/recommandation du rapport GOLD devra être revue dans l'édition 2018. Il est bien évident que des essais cliniques spécifiques, randomisés, de longue durée devront être menés avec la trithérapie auprès de patients présentant une BPCO de stade B du rapport GOLD 2017 (à savoir des patients âgés, fragilisés, présentant de multi-morbidités, qui sont généralement sous-représentés dans les essais cliniques). Les études en question devraient ambitionner d'inclure l'hospitalisation et la survie comme conclusions »* conclût le Professeur Fabbri.

#### Les nouvelles catégories de patients conformément au Rapport GOLD 2017

Catégorie A : le patient ne présentait aucunes exacerbations ou seulement une exacerbation n'ayant pas entraîné d'hospitalisation et ses symptômes sont modérés.

Catégorie B : le patient ne présentait aucune exacerbation ou seulement une exacerbation n'ayant pas entraîné d'hospitalisation et ses symptômes sont plus graves.

Catégorie C : le patient a présenté au moins une exacerbation ayant entraîné une hospitalisation ou, dans tous les cas, deux exacerbations ou plus, et présente des symptômes modérés.

Catégorie D : le patient a présenté au moins une exacerbation ayant entraîné une hospitalisation ou, dans tous les cas, deux exacerbations ou plus, et présente des symptômes plus sévère.

La fonction respiratoire est classée en quatre groupes avec un niveau croissant de limitation fonctionnelle : GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3 et GOLD 4.

#### Références

1. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Sciri M et Sigh D. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Published Online April 3, 2017
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of MPOC, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponible sur [www.goldMPOC.org](http://www.goldMPOC.org)
3. Crisafulli et al, Respiration. 2017;93(1):32-41)
4. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRIOLOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2016; 388(10048): 963-73
5. Fabbri L, Roversi S, Begue B, Triple therapy for symptomatic patients with COPD. Published Online April 3, 2017
6. Halpin DM, Vogelmeier C, Pieper MP, Metzdorf N, Richard F, Anzueto A. Effect of tiotropium on MPOC exacerbations: A systematic review. Respiratory medicine. 2016; 114: 1-8
7. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for MPOC in Clinical Practice. The New England journal of medicine. 2016; 375(13): 1253-60
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of MPOC, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Disponible sur [www.goldMPOC.org](http://www.goldMPOC.org)

#### Au sujet de Chiesi Farmaceutici

Chiesi Farmaceutici, dont le siège social se situe à Parme, Italie, est un laboratoire international axé sur la recherche, fort de plus de 80 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique. Chiesi étudie, développe et commercialise des médicaments innovants dans les domaines thérapeutiques du respiratoire, de la médecine spécialisée et des maladies rares. Son pôle de recherche, basé à Parme (Italie), est intégré avec 6 autres groupes de R&D en France, aux Etats Unis, au Royaume Uni, en Suède et au Danemark afin de faire évoluer les programmes pré-cliniques, cliniques et d'enregistrement. Chiesi emploie plus de 4.500 personnes, dont 560 dédiées exclusivement aux activités de R&D. Pour en savoir plus, visitez notre site internet sur [www.chiesi.fr](http://www.chiesi.fr)

#### Contacts Média :

Alexandra Deleuze – LJCOM

Tél : 01 45 03 56 58 / [a.deleuze@ljcom.net](mailto:a.deleuze@ljcom.net)