

Lo studio di Fase III ETHOS dimostra che la triplice terapia budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato riduce significativamente il tasso di riacutizzazioni moderate o severe in pazienti affetti da BPCO

I risultati dello studio sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine

25 giugno 2020 - I risultati dello studio di Fase III ETHOS hanno mostrato come la **triplice combinazione budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato**, somministrata tramite **device Aerosphere**, **abbia ridotto** in maniera statisticamente significativa il **tasso di riacutizzazioni moderate o gravi** rispetto alle terapie a duplice combinazione in **pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)** da moderata a molto grave¹.

La combinazione budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato ha registrato, rispettivamente, una riduzione del 24% ($p < 0.001$) e del 13% ($p = 0.003$) del tasso di riacutizzazioni rispetto alla combinazione glicopirronio-formoterolo fumarato e alla combinazione budesonide-formoterolo fumarato, entrambe indicate per il trattamento della BPCO².

In uno degli endpoint secondari principali, la combinazione budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato ha mostrato una riduzione del 46% del rischio di mortalità per tutte le cause rispetto alla combinazione glicopirronio-formoterolo fumarato (p value non aggiustato=0.01)³.

I risultati sono stati pubblicati sul [New England Journal of Medicine](#)¹ e contestualmente presentati al simposio scientifico virtuale dell'American Thoracic Society, "**Clinical Trial Results in Pulmonary Medicine**". AstraZeneca continuerà a condividere e discutere questi dati con le autorità sanitarie.

Il Prof. Alberto Papi, Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Direttore della Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università di Ferrara ha commentato: *“La broncopneumopatia cronica ostruttiva rappresenta la terza principale causa di morte a livello globale e le riacutizzazioni possono contribuire a un incremento del tasso di mortalità nei pazienti affetti da questa patologia. I risultati dello Studio di Fase III ETHOS dimostrano come la triplice combinazione budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato, somministrata tramite device Aerosphere, riduca significativamente il tasso di riacutizzazioni di questa malattia progressiva. I dati mostrano anche che sia possibile ottenere una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause e che ciò possa trasformare l'approccio al trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva”*.

I risultati di sicurezza e tollerabilità di budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato si sono dimostrati coerenti con i profili già noti dei comparatori. Nello studio, gli eventi avversi più comuni riportati sono stati nasofaringite, BPCO e infezione delle vie respiratorie superiori. L'incidenza della polmonite attestata è stata del 4,2% con budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato, 2,3% con glicopirronio-formoterolo fumarato e 4,5% con budesonide-formoterolo fumarato.

Questi risultati si basano sulla combinazione budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato con dosaggio standard di budesonide (budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato 320/14.4/9.6mcg), un corticosteroide inalatorio (ICS). Nello studio, la combinazione budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato con basso dosaggio di budesonide (budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato 160/14.4/9.6mcg) ha inoltre dimostrato una riduzione significativa nel tasso di riacutizzazioni moderate o gravi rispetto alla combinazione glicopirronio-formoterolo fumarato (14.4/9.6mcg) e a budesonide-formoterolo fumarato (320/9.6mcg)¹.

La combinazione budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato, somministrata tramite device Aerosphere, è approvata in Giappone e in Cina per il trattamento di pazienti affetti da BPCO ed è in fase di approvazione da parte degli enti regolatori negli Stati Uniti e in Europa.

Note per i redattori

Informazioni sulla BPCO

La BPCO è una malattia progressiva che può causare un'ostruzione del flusso aereo nei polmoni provocando attacchi debilitanti di dispnea². Colpisce circa 385 milioni di persone⁴ e rappresenta la terza causa di mortalità a livello globale⁵. Migliorare la funzione polmonare, ridurre le riacutizzazioni e gestire la sintomatologia giornaliera, come ad esempio la dispnea, rappresentano obiettivi terapeutici fondamentali nella gestione della BPCO². Anche una singola riacutizzazione della BPCO può essere associata a un significativo aumento nel tasso di riduzione della funzione polmonare⁶ e a un significativo peggioramento della qualità della vita⁷, e può significativamente ridurre l'aspettativa di vita e aumentare il rischio di mortalità^{8,9}.

Informazioni sullo studio ETHOS e sul programma di studi clinici ATHENA

ETHOS è uno studio clinico randomizzato, in doppio-cieco, multicentrico, a gruppi paralleli e della durata di 52 settimane disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza della triplice combinazione budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato, somministrata tramite device Aeropshere, in pazienti sintomatici affetti da BPCO da moderata a molto grave e con una storia pregressa di riacutizzazione (o riacutizzazioni) nell'anno precedente. Gli outcomes dello Studio ETHOS comprendevano, come endpoint primario, il tasso di riacutizzazioni moderate o gravi.

La combinazione glicopirronio-formoterolo fumarato è un duplice broncodilatatore a dose fissa in un inalatore dosato pressurizzato (pMDI), che combina il glicopirronio, un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA), e il formoterolo fumarato, un beta2-agonista a lunga durata d'azione (LABA). La combinazione budesonide-formoterolo fumarato è una duplice terapia a dose fissa, all'interno di un singolo inalatore pMDI, che combina budesonide, un ICS, e formoterolo fumarato, un LABA. Questa formulazione è stata sviluppata come comparatore di riferimento negli studi clinici per la triplice combinazione budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato.

Lo studio ETHOS ha arruolato più di 8.500 pazienti che avevano manifestato ≥ 1 esacerbazione moderata/grave durante l'anno precedente e che assumevano almeno due terapie inalatorie di mantenimento al momento dell'arruolamento nello studio clinico.

ETHOS è parte del programma di sperimentazione clinica di Fase III di AstraZeneca "ATHENA", condotto per lo sviluppo della triplice combinazione budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato e che ha arruolato più di 15.000 pazienti in 11 studi clinici a livello globale. I risultati del precedente Studio di Fase III KRONOS sono stati pubblicati sul [Lancet Respiratory Medicine](#).¹⁰

ETHOS endpoint primario ed endpoint secondario principale

ETHOS Endpoint primari ¹		
Endpoint	Tempo di osservazione	Confronto/risultati
Tasso di riacutizzazioni BPCO moderata o grave	52 settimane	<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (320mcg budesonide) vs <i>glicopirronio/formoterolo fumarato</i>
		Significativo ($p < 0.001$)
		<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (320mcg budesonide) vs <i>budesonide/formoterolo fumarato</i>
		Significativo ($p = 0.003$)
		<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (160mcg budesonide) vs <i>glicopirronio/formoterolo fumarato</i>
		Significativo ($p < 0.001$)
		<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (160mcg budesonide) vs <i>budesonide/formoterolo fumarato</i>
		Significativo ($p = 0.002$)

ETHOS Endpoint secondari ^{1,3}		
Endpoint	Tempo di osservazione	Confronto/risultati
Tempo dalla prima riacutizzazione BPCO moderata o grave	52 settimane	<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (320mcg budesonide) vs <i>glicopirronio/formoterolo fumarato</i>
		Significativo ($p = 0.004$)
		<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (320mcg budesonide) vs <i>budesonide/formoterolo fumarato</i>
		Significativo ($p = 0.006$)
		<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (160mcg budesonide) vs <i>glicopirronio/formoterolo fumarato</i>
		Significativo ($p = 0.001$)
		<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (160mcg budesonide) vs <i>budesonide/formoterolo fumarato</i>
		Significativo ($p = 0.002$)
Tasso di riacutizzazioni BPCO grave	52 settimane	<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (320mcg budesonide) vs <i>glicopirronio/formoterolo fumarato</i>
		Non Significativo ($p = 0.09$)
		<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (320mcg budesonide) vs <i>budesonide/formoterolo fumarato</i>
		Significativo ($p = 0.02$)

		<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (160mcg budesonide) vs <i>glicopirronio/formoterolo fumarato</i>
		Non Significativo (p=0.22)
		<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (160mcg budesonide) vs <i>budesonide/formoterolo fumarato</i>
		Non Significativo (p=0.06)
Tempo alla morte (mortalità per tutte le cause)	52 settimane	<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (320mcg budesonide) vs <i>glicopirronio/formoterolo fumarato</i>
		Nominalmente Significativo (p value non aggiustato =0.01)
		<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (320mcg budesonide) vs <i>budesonide/formoterolo fumarato</i>
		Non Significativo (p=0.34)
		<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (160mcg budesonide) vs <i>glicopirronio/formoterolo fumarato</i>
		Non Significativo (p=0.27)
		<i>Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato</i> (160mcg budesonide) vs <i>budesonide/formoterolo fumarato</i>
		Non Significativo (p=0.59)

Informazioni sulla combinazione budesonide-glicopirronio-formoterolo fumarato

Budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato è una triplice combinazione a dose fissa in un unico inalatore dosato pressurizzato (pMDI) dotato di tecnologia Aerosphere che combina budesonide, un ICS, glicopirronio, un LAMA e formoterolo fumarato, un LABA.

Informazioni sull'attività di AstraZeneca per le malattie respiratorie e immunologiche

Quella respiratoria e immunologica è una delle tre aree terapeutiche in cui opera AstraZeneca e rappresenta un fattore di crescita fondamentale per l'azienda.

AstraZeneca è leader affermato nel trattamento delle patologie respiratorie, e i suoi farmaci inalatori e biologici hanno raggiunto di 53 milioni di pazienti nel 2019. Con 50 anni di esperienza nelle malattie respiratorie, l'obiettivo dell'Azienda è quello di trasformare il paradigma di trattamento dell'asma e della BPCO mediante trattamenti biologici precoci, azzerando gli attacchi d'asma che possono essere prevenuti ed eliminando la BPCO come una delle tre principali cause di morte. Le ricerche in ambito respiratorio di AstraZeneca sono incentrate sulle nuove conoscenze scientifiche riguardanti meccanismi immunitari, danni ai polmoni e anormali processi di riparazione cellulare nella malattia e nelle disfunzioni neuronali.

AstraZeneca sta proseguendo la ricerca scientifica nelle aree delle malattie polmonari croniche e immunologiche mediante lo studio dei percorsi comuni e dei driver alla base di patologie respiratorie e immunologiche. La crescente presenza dell'Azienda in campo immunologico si focalizza su 5 franchise a medio-lungo termine con la possibilità di trattare più patologie, in aree terapeutiche che comprendono la reumatologia (tra cui il lupus eritematoso sistemico), la dermatologia, la gastroenterologia e le malattie sistemiche di origine eosinofila. L'obiettivo di AstraZeneca in campo respiratorio e immunologico è quello di

modificare l'andamento della patologia e assicurare una duratura regressione della malattia per milioni di pazienti nel mondo.

Informazioni su AstraZeneca

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale focalizzata sulla ricerca scientifica, sullo sviluppo e sulla commercializzazione di farmaci con obbligo di prescrizione medica per il trattamento di patologie oncologiche, cardiovascolari, renali, metaboliche e respiratorie. AstraZeneca opera in oltre 100 Paesi e i suoi farmaci sono utilizzati da milioni di pazienti in tutto il mondo. In Italia, AstraZeneca conta 700 dipendenti e ha investito, nel 2019, 18,2 milioni di euro in Ricerca e Sviluppo. Nello stesso anno, l'azienda ha attivato solo nel nostro paese 72 studi clinici in 800 centri, a beneficio di circa 18.000 pazienti. Maggiori informazioni su: <http://www.astrazeneca.it>.

References

1. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Inhaled Triple Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very Severe COPD. *NEJM* 2020; published on June 24, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa191604
2. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. [Online]. Available at: <http://goldcopd.org>. [Last accessed: June 2020].
3. Rabe KF. Inhaled Triple Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very Severe COPD: The ETHOS Study. ATS Scientific Symposium. Breaking News: Clinical Trial Results in Pulmonary Medicine. June 24, 2020.
4. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015; 5 (2): 020415.
5. Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. *Glob Health Epidemiol Genom*. 2018; 3: e4. Published 2018 Apr 6. doi:10.1017/ghg.2018.1
6. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, et al. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respiratory Medicine* 2017; 128: 85-91.
7. Roche N, Wedzicha JA, Patalano F, et al. COPD exacerbations significantly impact quality of life as measured by SGRQ-C total score: results from the FLAME study. *Eur Resp J*. 2017; 50 (Suppl 61): OA1487
8. Ho TW, Tsai YJ, Ruan SY, et al. In-Hospital and One-Year Mortality and Their Predictors in Patients Hospitalized for First-Ever Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Nationwide Population-Based Study. *PLOS ONE*. 2014; 9 (12): e114866.
9. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67 (11): 957-63.
10. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple combination of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate using co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018; 6: 747-758.