

La terapia inalatoria in formulazione extrafine per il paziente asmatico

A cura di Francesco Menzella

Direttore Dipartimento di Area Critica - Distretto di Asolo
Direttore U.O.C. Pneumologia Ospedali San Valentino Montebelluna e
San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Supplemento a Clinical Perspectives in Respiratory Medicine, n. 1 gennaio 2025





Clinical Perspectives
Registrazione tribunale di Milano, n°666 del 5 novembre 2008

Copyright© 2025 by Med Maps srl
Via G. Rossini, 10 - 20062 Cassano d'Adda (MI)
Tel (+39) 0363 052063 Mail: info@medmaps.it
www.medmaps.it

I diritti di traduzione, di riproduzione, di memorizzazione elettronica e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i paesi.

Copia omaggio riservata ai Signori Medici

Asma bronchiale: il ruolo delle piccole vie aeree

Nonostante la crescente conoscenza dei meccanismi eziopatogenetici e il miglioramento delle strategie di gestione clinica, l'asma non controllato rimane un importante problema in tutti gli stadi di malattia. Numerose evidenze sottolineano l'importanza del trattamento dell'intero albero bronchiale, con copertura terapeutica anche delle piccole vie aeree (di calibro inferiore a 2 mm) e del trattamento della malattia delle piccole vie aeree (o small airway dysfunction, SAD), che è un importante fattore nella patogenesi e nell'espressione clinica della malattia.

Lo studio ATLANTIS (Postma DS, et al. Lancet Respir Med. 2019), condotto su oltre 770 pazienti asmatici e la successiva analisi post-hoc (Kole TM, et al. Lancet Respir Med. 2023), hanno dimostrato che:

- **nel 91% dei pazienti in tutti gli stadi di gravità GINA è presente malattia delle piccole vie aeree (SAD) definita come l'alterazione di uno qualsiasi dei parametri funzionali valutati nello studio ATLANTIS** e che punteggi peggiori del "SAD score" sono associati a peggiori livelli di controllo dell'asma;
- **nel 33% dei pazienti in tutti gli stadi di malattia è presente limitazione persistente del flusso aereo (PAL)** (definita come rapporto FEV1/FVC inferiore alla norma), importante predittore di riacutizzazioni, con una prevalenza crescente dallo step 1 fino allo step 5 dove arriva ad essere pari al 66,7%.

Nei pazienti in tutti gli stadi di gravità GINA è presente malattia delle piccole vie aeree (SAD), la cui prevalenza aumenta con la gravità, e nel 33% vi è una limitazione persistente del flusso aereo (PAL).

Il ruolo della formulazione extrafine nel trattamento dell'asma

La terapia inalatoria per il paziente asmatico può essere in formulazione fine ed extrafine, quest'ultima caratterizzata da particelle con un diametro aerodinamico medio $\leq 2 \mu\text{m}$ che tendono a distribuirsi in modo tendenzialmente più efficiente anche a livello delle piccole vie aeree, che possono essere coinvolte nella già citata SAD. Per l'asma moderata, vi è solo una associazione precostituita in formulazione extrafine a base di un ICS e un beta2-agonista a lunga durata d'azione (long-acting beta-agonist, LABA) rappresentati rispettivamente da beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato (BDP/FF). Questa associazione è disponibile con due diversi dosaggi: 100/6 μg e 200/6 μg . BDP/FF presenta comunque potenziali caratteristiche interessanti anche indipendentemente dalla formulazione extrafine. Infatti, in vitro, la combinazione BDP/FF ha dimostrato sinergicamente di ridurre l'iperreattività nei bronchi umani e l'entità di tale interazione è molto forte a concentrazioni medio-basse nelle piccole vie aeree (Calzetta L, et al. Respir Res. 2018).

***In vitro*, la combinazione BDP/FF in formulazione extrafine ha dimostrato di ridurre l'iperreattività nelle piccole vie aeree a dosaggi medio-bassi di farmaco grazie all'azione sinergica dei due componenti.**

Questa attività si osserva in ambito clinico, dove **la combinazione BDP/FF in formulazione extrafine, nel confronto con altre combinazioni ICS/LABA, ha dimostrato di migliorare il controllo dell'asma con una minore quantità di farmaco.** Tali risultati possono essere spiegati considerando che le dimensioni delle particelle erogate nella formulazione extrafine consentono una migliorata penetrazione del farmaco sia nelle grandi che – soprattutto - nelle piccole vie aeree, **garantendo, in linea di principio, un miglior trattamento dell'infiammazione dell'intero albero bronchiale.**

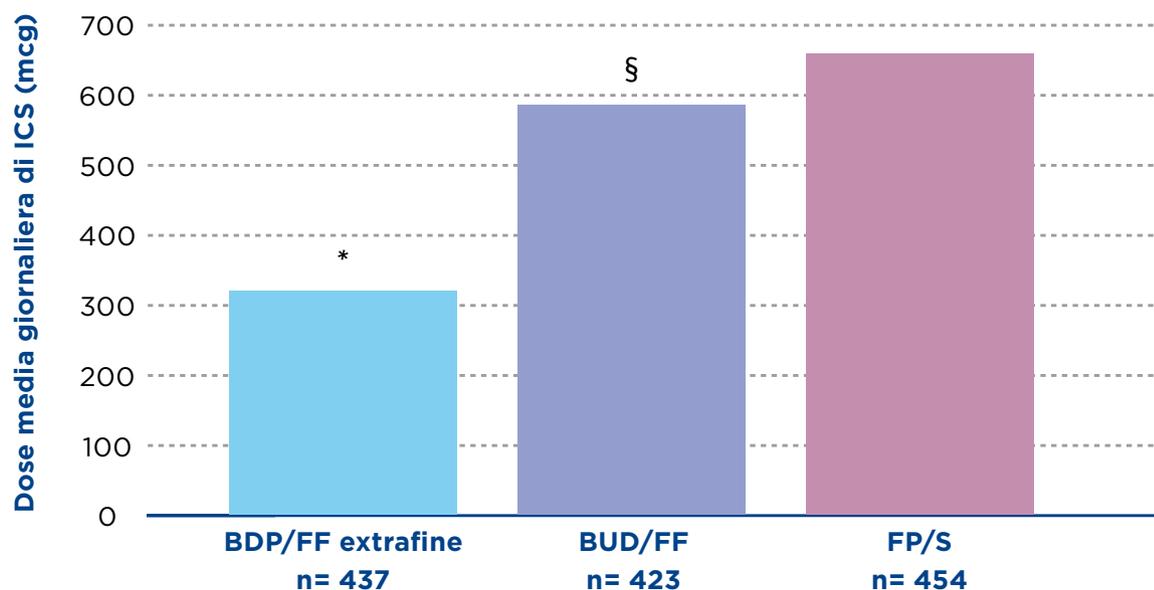
La combinazione BDP/FF in formulazione extrafine ha dimostrato efficacia nel controllo dell'asma sia come terapia di mantenimento che come terapia MART (Maintenance And Reliever Therapy). Lo studio di real life PRISMA (Allegra L, et al. Respir Med. 2012) ha indagato il livello di controllo dell'asma su oltre 2.850 pazienti in trattamento presso centri specialistici italiani. I dati cross-sectional del PRISMA hanno confermato che il controllo dell'asma può essere ottenuto in un'ampia percentuale di pazienti trattati con combinazioni fisse di ICS/LABA, quali beclo-

metasone/formoterolo (BDP/FF), budesonide/formoterolo (BUD/FF), fluticasone/salmeterolo (FP/S). Nel confronto tra le tre diverse combinazioni disponibili, sono state rilevate differenze nel controllo dell'asma a favore della combinazione fissa BDP/FF in formulazione extrafine. In particolare, i pazienti in trattamento di mantenimento con la combinazione BDP/FF in formulazione extrafine avevano il 39,1% in più di probabilità di essere controllati rispetto a BUD/FF o FP/S ($p=0,012$).

I pazienti trattati con BDP/FF in formulazione extrafine in regime di mantenimento, avevano il 39,1% di probabilità in più di raggiungere il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con le altre combinazioni in studio.

Questo maggior controllo è stato ottenuto con una dose ridotta di ICS. Infatti, la dose giornaliera media di ICS impiegata è risultata inferiore – in modo statisticamente significativo - per BDP/F extrafine rispetto a BUD/F o FP/S (Fig. 1).

Fig. 1. Dose giornaliera media di ICS in pazienti trattati con combinazioni ICS/LABA. BDP/FF beclometasone/formoterolo; BUD/FF budesonide/formoterolo; FP/S fluticasone/salmeterolo. * $p < 0.0001$ vs BUD/FF e FP/S; § $p < 0.0001$ vs FP/S. Modificato da Allegra L, et al. Respir Med. 2012.



In regime terapeutico MART, l'efficacia della combinazione con beclometasone/formoterolo in formulazione extrafine viene confermata dallo studio pubblicato su Lancet nel 2013 da Papi et al. (Papi A, et al. Lancet Respir Med. 2013), studio di 48 settimane, multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, a 2 gruppi paralleli, che ha confrontato l'efficacia di BDP/FF 100/6 µg assunto regolarmente come terapia di mantenimento e assunto al bisogno in risposta ai sintomi dell'asma (strategia MART) rispetto a BDP/FF 100/6 µg assunto regolarmente come terapia di mantenimento più salbutamolo al bisogno in pazienti asmatici con età ≥ 18 anni.

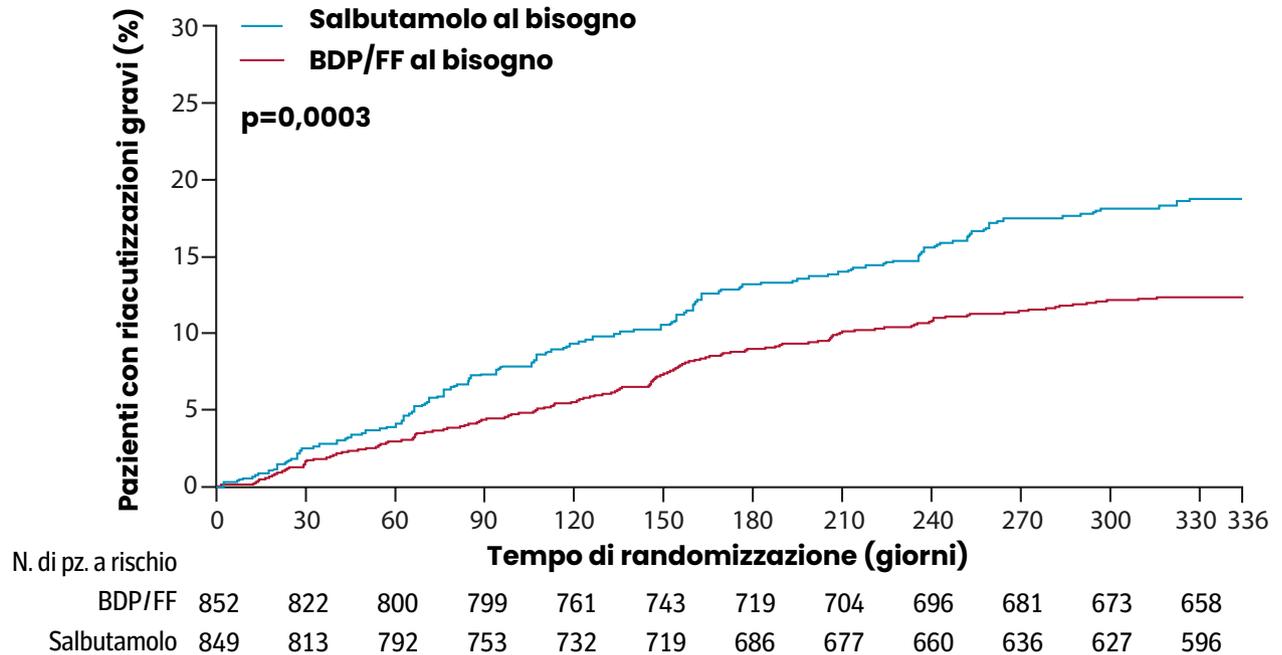
I risultati dello studio hanno evidenziato l'efficacia della combinazione BDP/FF in formulazione extrafine anche in strategia MART (Tabella 1). Rispetto alla terapia con BDP/FF + salbutamolo al bisogno, il trattamento con la combinazione BDP/FF in formulazione extrafine ha ottenuto riduzioni significative rispettivamente:

- del 36% del rischio di incorrere in una riacutizzazione grave (si veda anche dettaglio in Fig. 2)
- del 34% dell'incidenza di riacutizzazioni gravi per paziente/anno
- del 33% del tasso di riacutizzazioni che richiedevano ospedalizzazione o accesso al Pronto Soccorso
- del 35% del n° di pazienti che ha richiesto almeno un ciclo di corticosteroidi sistemici.

Tab. 1. Riacutizzazioni gravi, ricoveri ospedalieri/accessi al Pronto Soccorso e uso di corticosteroidi sistemici. Modificato da Papi A et al. Lancet Respir Med 2013.

	Gruppo		Confronto degli hazard ratio dei trattamenti (95% CI)	P	
	BDP/FF in formulazione extrafine terapia di mantenimento e al bisogno (n=852)	BDP/FF in formulazione extrafine + salbutamolo al bisogno (n=849)	BDP/FF in formulazione extrafine terapia di mantenimento e al bisogno versus BDP/FF in formulazione extrafine + salbutamolo al bisogno		
Riacutizzazioni gravi (tutte le definizioni)					
Pazienti con evento	99 (12%)	152 (18%)	0,64* (0,49-0,82)	<0,001	-36%
Eventi totali	130	196			
Incidenza (eventi per 100 pazienti/anno)	14,76	22,39	0,66† (0,546-0,796)	<0,001	-34%
Ricoveri ospedalieri o accessi al Pronto Soccorso					
Pazienti con evento	53 (6%)	77 (9%)			
Eventi totali	67	99			
Incidenza (eventi per 100 pazienti/anno)	6,14	9,11	0,67† (0,544-0,836)	<0,001	-33%
Uso di corticosteroidi sistemici					
Pazienti con uso di corticosteroidi	89 (10%)	143 (17%)			
Uso di corticosteroidi sistemici (eventi totali)	125	190			
Incidenza (eventi per 100 pazienti/anno)	14,69	22,47	0,65† (0,538-0,794)	<0,001	-35%
*Confronto degli hazard ratio dei trattamenti mediante modello proporzionale di Cox del tempo alla prima riacutizzazione grave. † Confronto dei tassi relativi mediante modello di regressione di Poisson.					

Fig. 2. Tempo alla prima riacutizzazione grave con BDP/FF extrafine MART rispetto a BDP/FF più salbutamolo al bisogno. Modificato da Papi A et al. Lancet Respir Med. 2013.



La combinazione BDP/FF impiegata con la posologia MART ha prolungato significativamente il tempo alla prima riacutizzazione grave (end-point di riferimento) rispetto ad un approccio terapeutico basato su una terapia di mantenimento con BDP/FF più salbutamolo al bisogno.

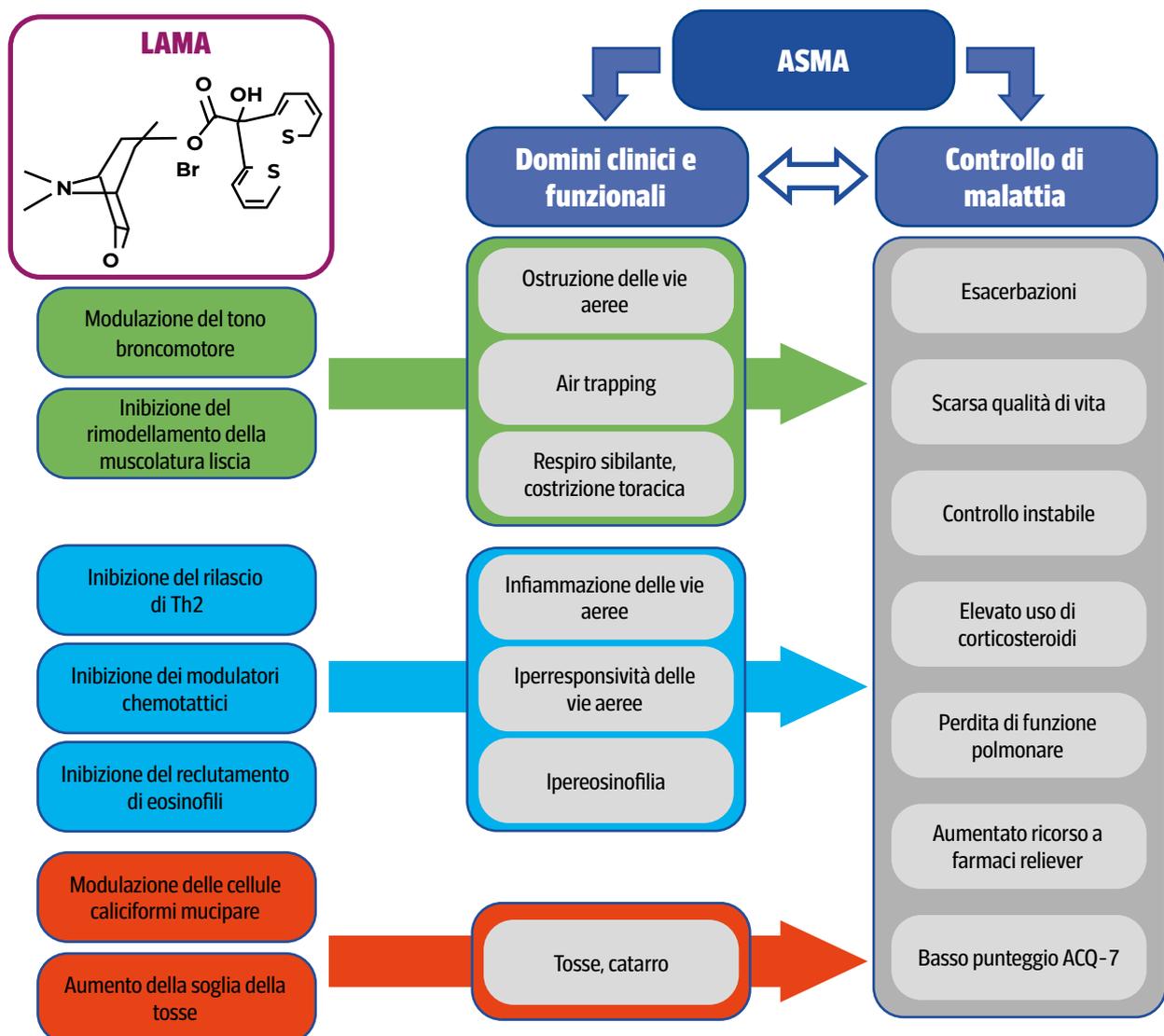
Nell'ambito della gestione terapeutica dell'asma, oltre alla citata combinazione BDP/FF, può essere fatto uno step-up con la recente disponibilità della triplice terapia in cui a una associazione di un ICS, come BDP, e di un LABA, come FF, si aggiunge un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (long-acting muscarinic antagonist, LAMA), come glicopirronio (G). Da notare che anche questa associazione a base di beclometasone/formoterolo/glicopirronio (BDP/FF/G) in un unico inalatore presenta formulazione extrafine.

La disponibilità di tale terapia, l'unica in Europa approvata per l'asma in due differenti dosaggi, consente di massimizzare l'efficacia del medicinale grazie all'in-

crementata compliance basata sul fatto che permette l'erogazione di tre principi attivi in un unico inalatore e grazie all'azione sinergica dei tre principi attivi BDP/FF/G, sono, in soluzione pressurizzata per inalazione, presenti in due dosaggi rispettivamente pari a 87/5/9 µg e a 172/5/9 µg.

Radovanovic et al. (Radovanovic D, et al. Multidiscip Respir Med. 2017) nel loro lavoro pubblicato nel 2017, hanno ben evidenziato i benefici dell'aggiunta di un LAMA alla combinazione ICS/LABA per il trattamento dell'asma bronchiale (Fig. 3).

Fig. 3. Possibile ruolo dei LAMA nella gestione dell'asma. Th2, linfociti T helper-2; ACQ-7, Questionario per il controllo dell'asma. Modificato da Radovanovic D, et al. Multidiscip Respir Med. 2017.



È noto che combinazioni composte da due principi attivi, come ad esempio BDP e FF (Calzetta L, et al. *Respir Res.* 2018), siano in grado di rilassare sinergicamente la muscolatura liscia delle vie aeree umane. È però ora emerso che anche una triplice combinazione BDP/FF/G determina una forte sinergia nel rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree umane e questo è stato riscontrato a livello delle piccole e medie vie aeree (Rogliani P, et al. *Br J Pharmacol.* 2020). Il significato clinico di ciò rimanda ad un effetto broncorilassante sinergico nei pazienti asmatici.

Tramite scintigrafia gamma è stata analizzata la deposizione a livello dell'albero bronchiale della formulazione extrafine di BDP/FF/G. Lo studio STORM (Scintigraphic assessment Of TRIMBOW lung deposition) ha dimostrato che la combinazione BDP/FF/G in formulazione extrafine penetra nell'albero bronchiale, con una quantità di particelle depositate analoga tra aree polmonari periferiche e centrali (Usmani OS, et al. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2022).

Due studi di fase 3 a gruppi paralleli, in doppio cieco, randomizzati, con controllo attivo (Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS +LABA [TRIMARAN] e Triple in Asthma High Strength versus ICS/LABA HS and Tiotropium [TRIGGER]) hanno reclutato rispettivamente 1.155 pazienti adulti con asma non controllato in trattamento con ICS a medio dosaggio + LABA e 1.437 pazienti adulti con asma non controllato in trattamento con ICS ad alto dosaggio + LABA. L'obiettivo di questi due studi è di confrontare l'efficacia e la sicurezza della triplice terapia in combinazione fissa BDP/FF/G in formulazione extrafine con l'associazione fissa BDP/FF in formulazione extrafine (Virchow JC, et al., *Lancet.* 2019).

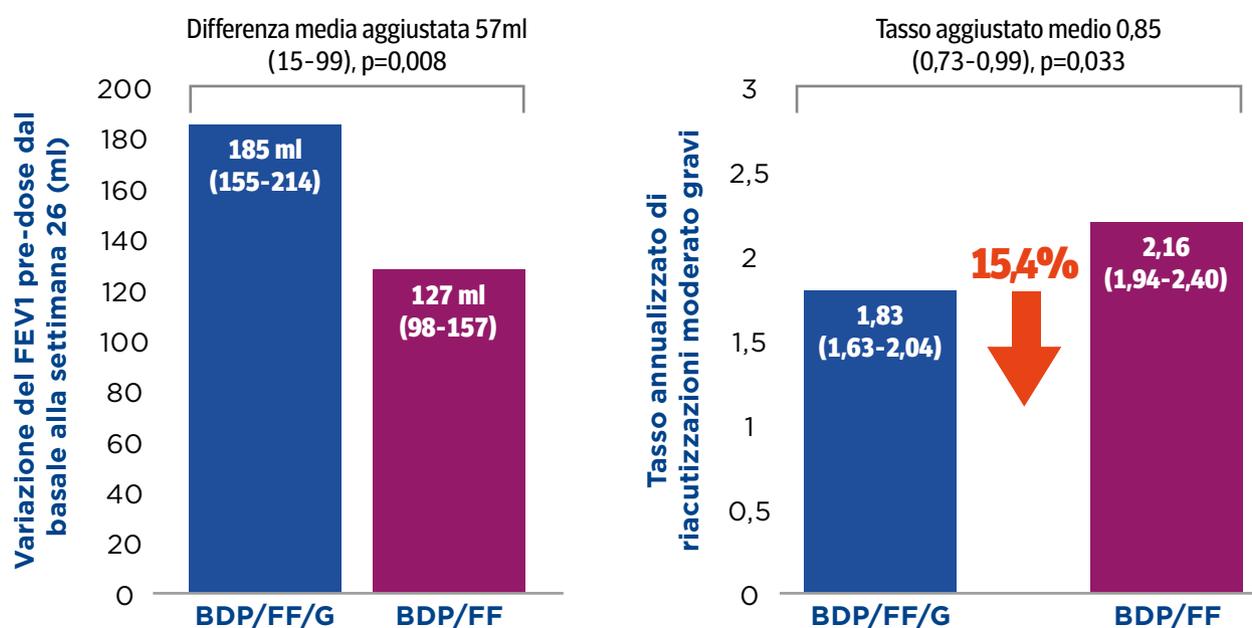
Nello studio TRIMARAN, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale (1:1) a 52 settimane di BDP/FF/G (100 µg BDP, 6 µg FF e 10 µg G) o BDP/FF (100 µg BDP e 6 µg FF), due inalazioni due volte al giorno.

Nello studio TRIGGER, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale (2:2:1) a 52 settimane di BDP/FF/G (200 µg BDP, 6 µg FF e 10 µg G) o BDP/FF (200 µg BDP e 6 µg FF), entrambi due inalazioni due volte al giorno, o a triplice in aperto ossia BDP/FF (200 µg BDP e 6 µg FF) due inalazioni due volte al giorno più tiotropio 2,5 µg due inalazioni una volta al giorno. Gli endpoint coprimari per entrambi gli studi erano il volume espiratorio forzato pre-dose in 1 s (FEV1) alla settimana 26 e

il tasso di esacerbazioni moderate e gravi nell'arco di 52 settimane. La sicurezza è stata valutata in tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio.

Nello studio TRIMARAN il **FEV1 pre-dose alla settimana 26 è migliorato nel gruppo BDP/FF/G di 57 ml rispetto al gruppo BDP/FF, mentre il tasso di riacutizzazioni moderato gravi si è ridotto del 15,4%** (Fig. 4).

Fig. 4. Variazione del FEV1 pre-dose e del tasso annualizzato di riacutizzazioni moderato-gravi dal basale alla settimana 26; risultati relativi alla popolazione ITT (intention to treat). BDP/FF/G= beclometasone/formoterolo/glicopirronio; BDP/FF= beclometasone/formoterolo. Modificato da Virchow JC, et al. Lancet. 2019.

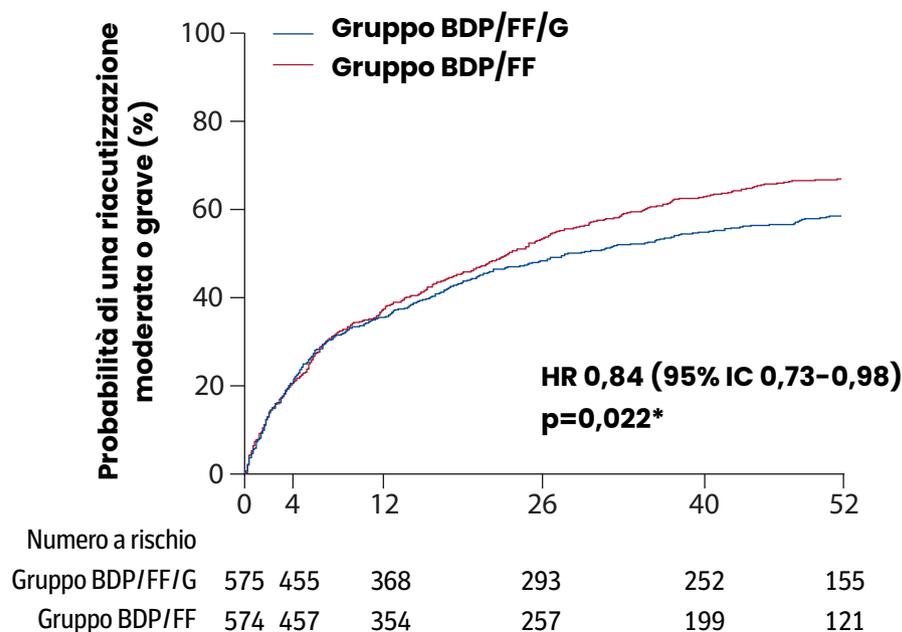


+57 ml nel FEV1 nel gruppo BDP/FF/G verso BDP/FF

-15,4% riacutizzazioni moderato gravi nel gruppo BDP/FF/G verso BDP/FF

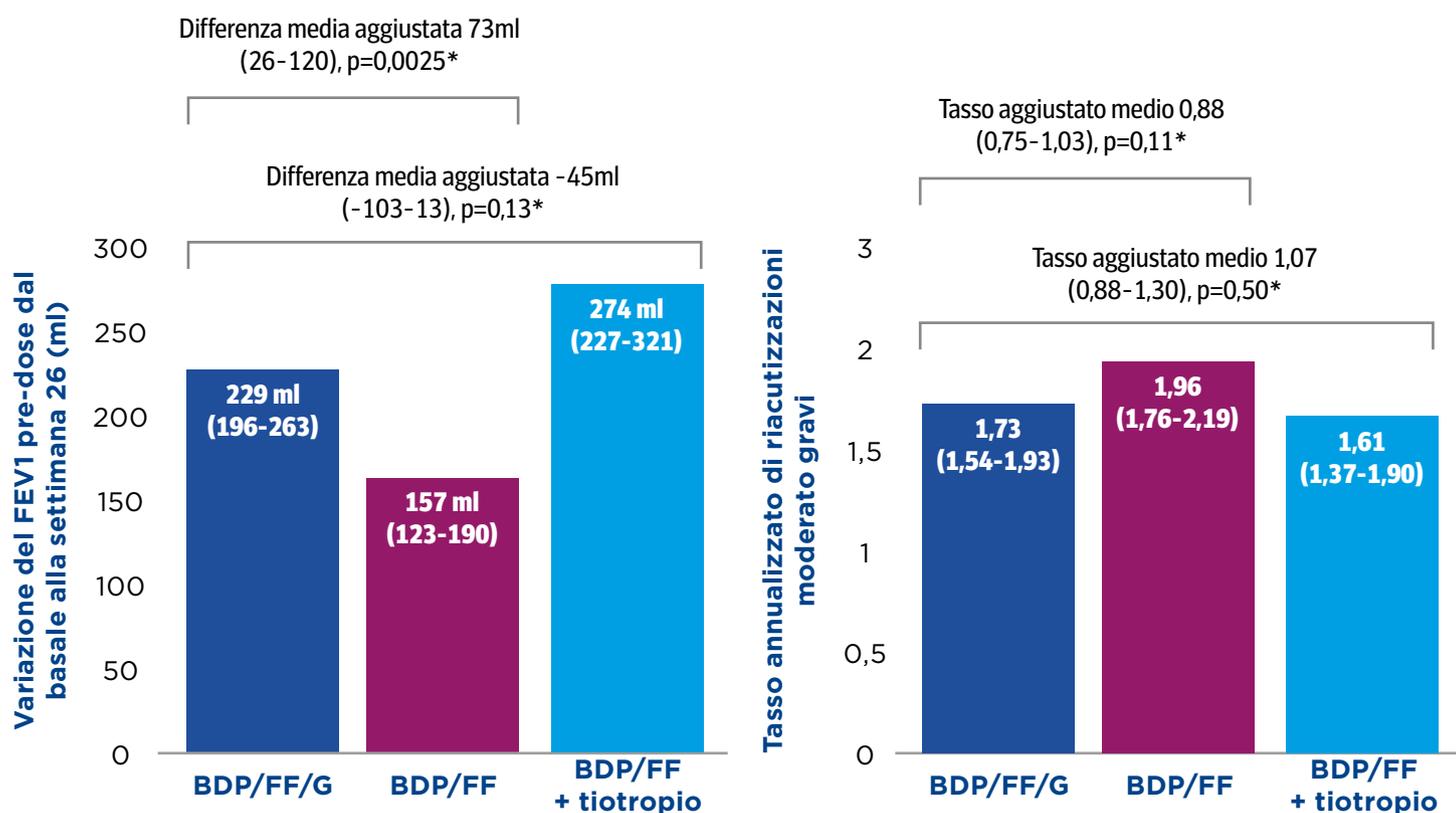
Il tempo alla prima riacutizzazione moderata o grave è risultato superiore nel gruppo BDP/FF/G che in quello BDP/FF (Fig. 5). La proporzione di pazienti che ha avuto un evento avverso o un evento avverso serio è risultato sovrapponibile tra il gruppo BDP/FF/G (75%; 5%) e BDP/FF (79%, 4%), e l'1% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso.

Fig. 5. Tempo alla prima riacutizzazione moderata-grave dal basale alla settimana 26. BDP/FF/G= beclometasone/formoterolo/glicopirronio; BDP/FF= beclometasone/formoterolo. *=p-value nominale. Modificato da Virchow JC, et al. Lancet. 2019.



Nello studio TRIGGER il FEV1 predose alla settimana 26 è migliorato nel gruppo BDP/FF/G di 73 ml rispetto al gruppo BDP/FF, mentre il tasso di riacutizzazioni moderato gravi si è ridotto del 12% (Fig. 6).

Fig. 6. Variazione del FEV1 pre-dose e del tasso annualizzato di riacutizzazioni moderato-gravi dal basale alla settimana 26; risultati relativi alla popolazione ITT (intention to treat). BDP/FF/G= beclometasone/formoterolo/glicopirronio; BDP/FF= beclometasone/formoterolo; *=p-value nominale. Modificato da Virchow JC, et al. Lancet. 2019.



+73 ml nel FEV1 nel gruppo BDP/FF/G verso BDP/FF

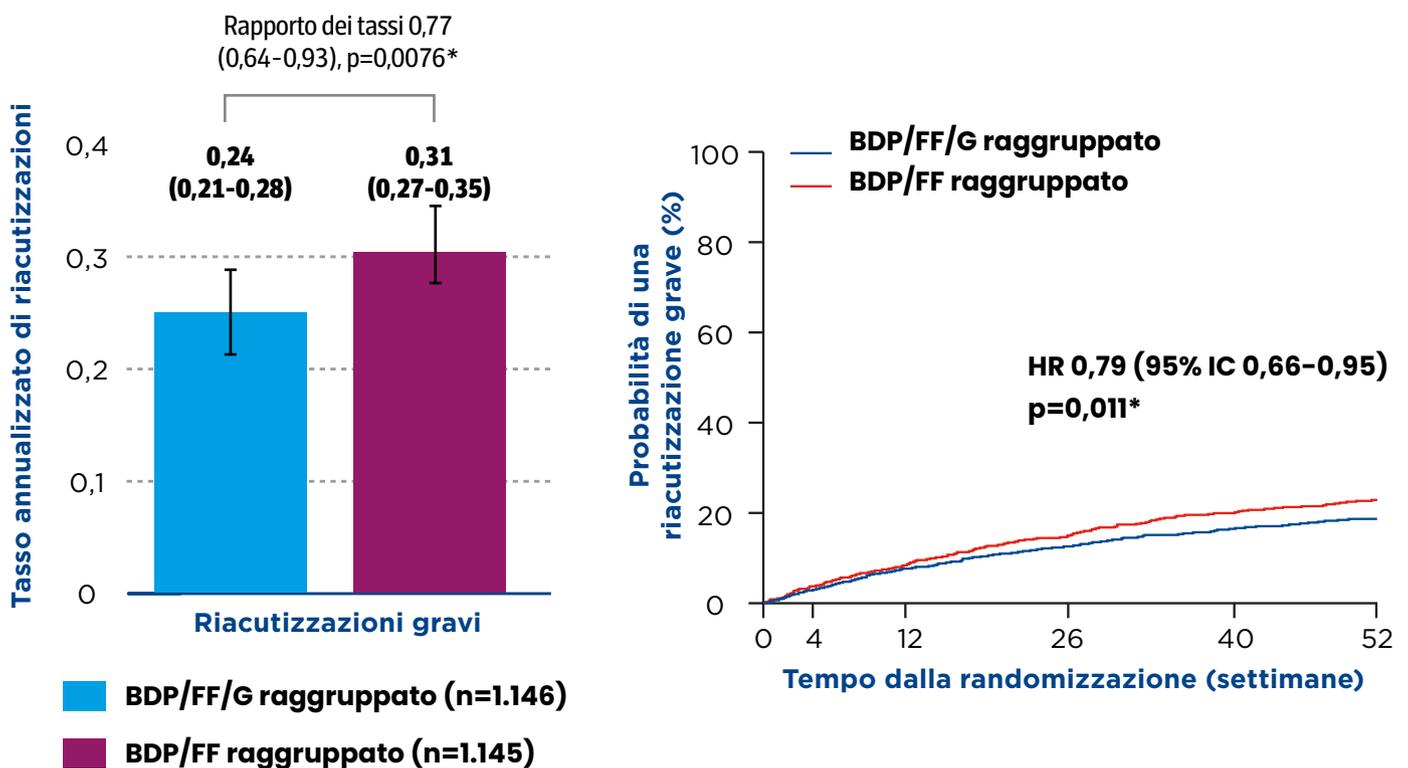
-12% riacutizzazioni moderato gravi nel gruppo BDP/FF/G verso BDP/FF

Il tasso di riacutizzazioni moderato gravi, sebbene sia stata osservata una riduzione del 12% nel gruppo BDP/FF/G nelle 52 settimane, non ha raggiunto la significatività statistica verso il gruppo BDP/FF.

La proporzione di pazienti che ha avuto un evento avverso (72%, 77% e 73%) o un evento avverso serio (5%, 6% e 5%) è risultato sovrapponibile tra i gruppi BDP/FF/G, BDP/FF e BDP/FF + tiotropio, rispettivamente.

Nella successiva pooled analisi sulla popolazione complessiva degli studi TRIMARAN e TRIGGER, i risultati sui medesimi outcomes hanno tutti raggiunto la significatività statistica nel confronto tra la triplice e la duplice combinazione (Fig. 7).

Fig. 7. Tasso annualizzato di esacerbazioni gravi e tempo alla prima esacerbazione grave dal basale alla settimana 52. BDP/FF/G= beclometasone/formoterolo/glicopirronio; BDP/FF= beclometasone/formoterolo. * = p-value nominale. Modificato da Virchow JC, et al. Lancet. 2019.



- 23% riacutizzazioni gravi nel gruppo BDP/FF/G verso BDP/FF

Tempo alla prima riacutizzazione grave superiore nel gruppo BDP/FF/G verso BDP/FF

Gli studi TRIMARAN e TRIGGER hanno consentito di evidenziare gli importanti benefici clinici del trattamento con BDP/FF/G extrafine sia in termini di efficacia che di sicurezza di questa opzione terapeutica ed è opportuno ricordare che gli autori degli studi TRIMARAN e TRIGGER concludono testualmente affermando che nell'asma non controllato, l'aggiunta di un LAMA ad una terapia basata su un LABA più un ICS migliora la funzione polmonare e riduce le riacutizzazioni.

È importante dunque considerare questa opzione terapeutica nei pazienti non adeguatamente controllati dal trattamento con ICS/LABA.

In conclusione, si propongono alcune considerazioni finali:

- se si analizza la popolazione asmatica con ogni mezzo diagnostico a disposizione per verificare la presenza di SAD, emerge che il 91% degli asmatici ha almeno un marker che suggerisce la presenza di piccole vie aeree in qualche modo malfunzionanti;
- le terapie inalatorie con formulazione extrafine sono in grado di dare luogo a una deposizione a livello delle piccole vie aeree più efficiente rispetto alle formulazioni non-extrafine;
- l'associazione precostituita BDP/FF in formulazione extrafine è una terapia che ha dimostrato una validità che si massimizza nell'impiego secondo lo schema posologico MART;
- la triplice terapia BDP/FF/G in formulazione extrafine è una nuova ed efficace opzione terapeutica per l'asma non controllato con ICS/LABA;
- la disponibilità di due dosaggi di steroide inalatorio offre una maggiore flessibilità e consente un trattamento più personalizzato;
- gli studi TRIMARAN e TRIGGER hanno dimostrato che il trattamento con BDP/FF/G in formulazione extrafine migliora significativamente la funzione polmonare e riduce il tasso di riacutizzazioni nei pazienti con asma moderato-severo.

Bibliografia

Allegra L, et al. PRISMA (PRospective Study on asthMA control) Study Group. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med*. 2012 Feb;106(2):205-14.

Calzetta L, et al. Beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate synergistically interact in hyperresponsive medium bronchi and small airways. *Respir Res*. 2018 Apr 12;19(1):65.

Kole TM, et al. Predictors and associations of the persistent airflow limitation phenotype in asthma: a post-hoc analysis of the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2023 Jan;11(1):55-64.

Papi A, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1(1):23-31.

Postma DS, et al. ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2019 May;7(5):402-416.

Radovanovic D, et al. The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med*. 2017 May 4;12:12.

Scichilone N, et al. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. *J Asthma Allergy*. 2013;6:11-21.

Usmani OS, et al. Lung Deposition of Inhaled Extrafine Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium Bromide in Healthy Volunteers and Asthma: The STORM Study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2022 Aug;35(4):179-185.

Virchow JC, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Nov 9;394(10210):1737-1749.

