**La tripla associazione fissa inalatoria in formulazione extrafine di Chiesi**

Per soddisfare i bisogni dei pazienti adulti che presentano asma non controllato da una terapia a base di una doppia associazione di corticosteroidi per via inalatoria (Inhaled Corticosteroids, ICS) e farmaci broncodilatatori β2-agonisti a lunga durata d’azione (Long Acting Beta Agonist, LABA), Chiesi ha sviluppato l’unica tripla associazione fissa extrafine a base di un ICS (beclometasone dipropionato, BDP), un LABA (formoterolo fumarato, FF) e glicopirronio (G), che è un antagonista muscarinico a lunga durata d’azione (Long Acting Muscarinic Antagonists, LAMA).

**La tripla associazione extrafine BDP/FF/G** in un **singolo inalatore** **ha ottenuto la rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)** come terapia di mantenimento in pazienti adulti asmatici per i quali l'associazione di un LABA e una dose media oppure elevata di ICS non consenta un controllo adeguato dei sintomi e che presentano inoltre una persistente limitazione del flusso aereo (Persistent Airflow Limitation, PAL) e abbiano avuto almeno due riacutizzazioni negli ultimi dodici mesi o almeno una riacutizzazione che abbia richiesto ricovero ospedaliero.

Il farmaco è disponibile in due diversi dosaggi del corticosteroide inalante (87 μg e 172 μg) che ampliano le possibilità terapeutiche a disposizione dello specialista, a beneficio del paziente.

**Perché una tripla terapia per l’asma?**

L’asma è una malattia caratterizzata da infiammazione che si associa a occasionali restringimenti delle vie aeree (bronchi). La tripla terapia mira a contrastare l’infiammazione con l’ICS e il restringimento bronchiale con due broncodilatatori, un LABA e un LAMA.

**Tre componenti, tutto il necessario**

L’efficacia della tripla associazione fissa extrafine ICS/LABA/LAMA nel prevenire le riacutizzazioni e migliorare la funzionalità polmonare è stata dimostrata in un programma di sviluppo clinico di fase III che comprendeva due studi randomizzati in doppio cieco, di cui uno con controllo attivo, della durata di 52 settimane.

Uno studio (TRIMARAN) è stato condotto con il dosaggio medio di ICS (BDP/FF/G 87/5/9 vs BDP/FF/G 87/5) e l’altro (TRIGGER) con il dosaggio elevato di ICS (BDP/FF/G 172/5/9 vs BDP/FF/G 172/5 oltre a un controllo attivo rappresentato da BDP/FF/G 172/5 + tiotropio).

I pazienti eleggibili erano adulti affetti da asma non controllato, con una storia di una o più riacutizzazioni nonostante in terapia con ICS+LABA.1

* La **funzionalità polmonare,** definita come FEV1 (Forced Expiratory Volume - Volume espiratorio forzato in 1 secondo) pre-dose al mattino,è **aumentata fino a 57 mL (p=0,008) e 73mL** (p=0,0025) dopo 26 settimane di trattamento con BDP/FF/G rispetto alla terapia con BDP/FF rispettivamente nello studio TRIMARAN e nello studio TRIGGER.
* Il **tasso di riacutizzazioni gravi dell’asma**, come dato aggregato dei due studi, è **diminuito del 23%** (p=0,0076) dopo 52 settimane di trattamento con BDP/FF/G rispetto alla terapia con BDP/FF.1

Inoltre, il **tasso di riacutizzazioni gravi dell’asma in pazienti ostruiti fissi** (PAL), come dato aggregato dei due studi, è **diminuito del 33,5%** (p<0,001) dopo 52 settimane di trattamento con BDP/FF/G rispetto alla terapia con BDP/FF.2

**Giù in profondità**

**È importante che l’agente terapeutico arrivi in profondità nei polmoni poiché le piccole vie sono un importante sede di ostruzione e infiammazione**. I dispositivi di somministrazione che generano particelle più piccole permettono che il farmaco si depositi più in profondità.3

**Le formulazioni extrafine, con particelle molto piccole** cioè con un diametroaerodinamico mediano di massa (mass median aerodynamic diameter, MMAD) **inferiori a 2 micron**, possono rappresentare la soluzione a questo problema. La tecnologia Modulite®, sviluppata da Chiesi, consente di erogare soluzioni inalatorie capaci di determinare una migliore deposizione dei principi attivi nelle piccole vie aeree. Ciò è particolarmente rilevante nei **pazienti asmatici con disfunzione delle piccole vie aeree** (small airways dysfunction, SAD) che tendono ad avere un controllo dell’asma e una qualità di vita peggiori e sono a maggior rischio di riacutizzazione.1 Oltre a garantire la distribuzione dei principi attivi profonda e omogenea lungo l’albero respiratorio con benefici sull’efficacia del trattamento, la formulazione extrafine permette di mantenere il dosaggio del corticosteroide inalante a livelli più bassi.4

**Benefici sull’aderenza terapeutica della tripla terapia in un unico inalatore**

L’utilizzo della tripla associazione fissa in un unico inalatore ha il potenziale di **migliorare l’aderenza al trattamento riducendo il numero di dispositivi inalatori necessari per la terapia di mantenimento**, con meno istruzioni e senza regimi di dosaggio differenti; ridurre gli errori di dosaggio e di manipolazione; ridurre l’interruzione selettiva di specifiche e individuali terapie antiasmatiche in generale e, in particolare, l’abbandono dell’inalatore con corticosteroidi inalanti.5

Uno studio6 condotto su soggetti asmatici trattati con tripla terapia aperta, cioè con due inalatori, un inalatore contenente un ICS+LABA e un inalatore contenente un LAMA (tiotropio 2,5mcg), ha evidenziato che il 48,1% dei pazienti che hanno iniziato la tripla terapia aperta ha interrotto l’ICS dopo sei mesi.

**Bibliografia**

1 Virchow J C et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma: two randomised, double-blind, parallel group, controlled trials (TRIMARAN and TRIGGER). *Lancet* 2019

2 Singh et al. Extrafine triple therapy in patients with asthma and persistent airflow limitation. Eur Respir J. 2020 Sep 24;56(3):2000476

3 Usmani OS. Biddiscombe MF. Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of β2-agonist particle size. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1497–1504.

4 Global Initiative for Asthma. GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention), Report 2022. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>

5 Augusti et al, Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implementation. Allergy. 2022 Apr.; 77(4):1105-1113.

6 Averell et al, Characterizing Real-World Use of Tiotropium in Asthma in the USA. J Asthma Allergy. 2019 Oct 7;12:309-321