

RESPONSABILE SCIENTIFICO:
Dr Sergio Harari



SABATO,
24 NOVEMBRE 2018

Milano
HOTEL LA GARE

MALATTIE
RESPIRATORIE:
DAI SINTOMI
ALLA DIAGNOSI

**Nuovi approcci
terapeutici a
BPCO e Asma**

Maria Rosa Mirenda

Asma

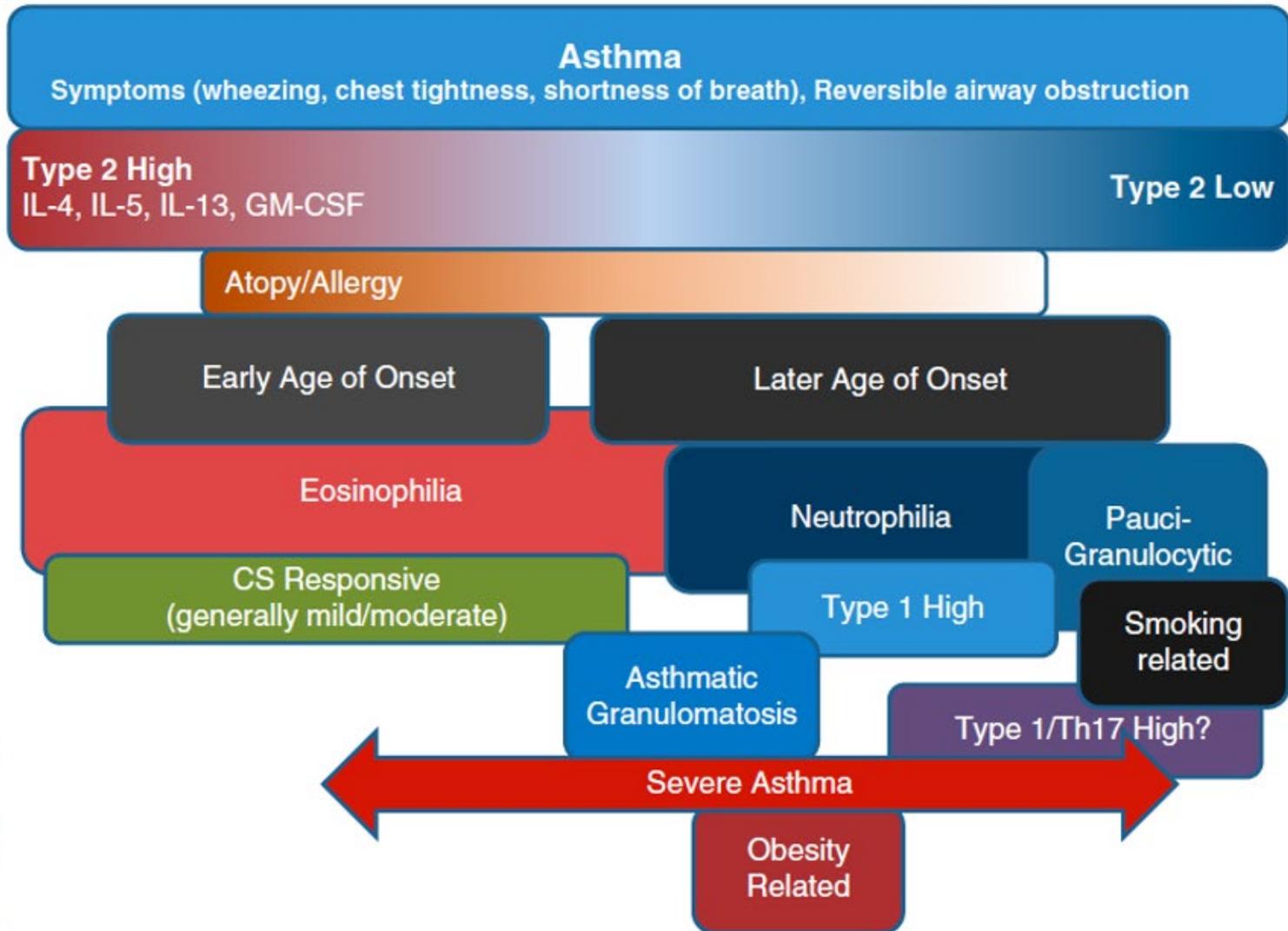


L'asma è una **malattia eterogenea**, generalmente caratterizzata da **infiammazione cronica delle vie aeree**.

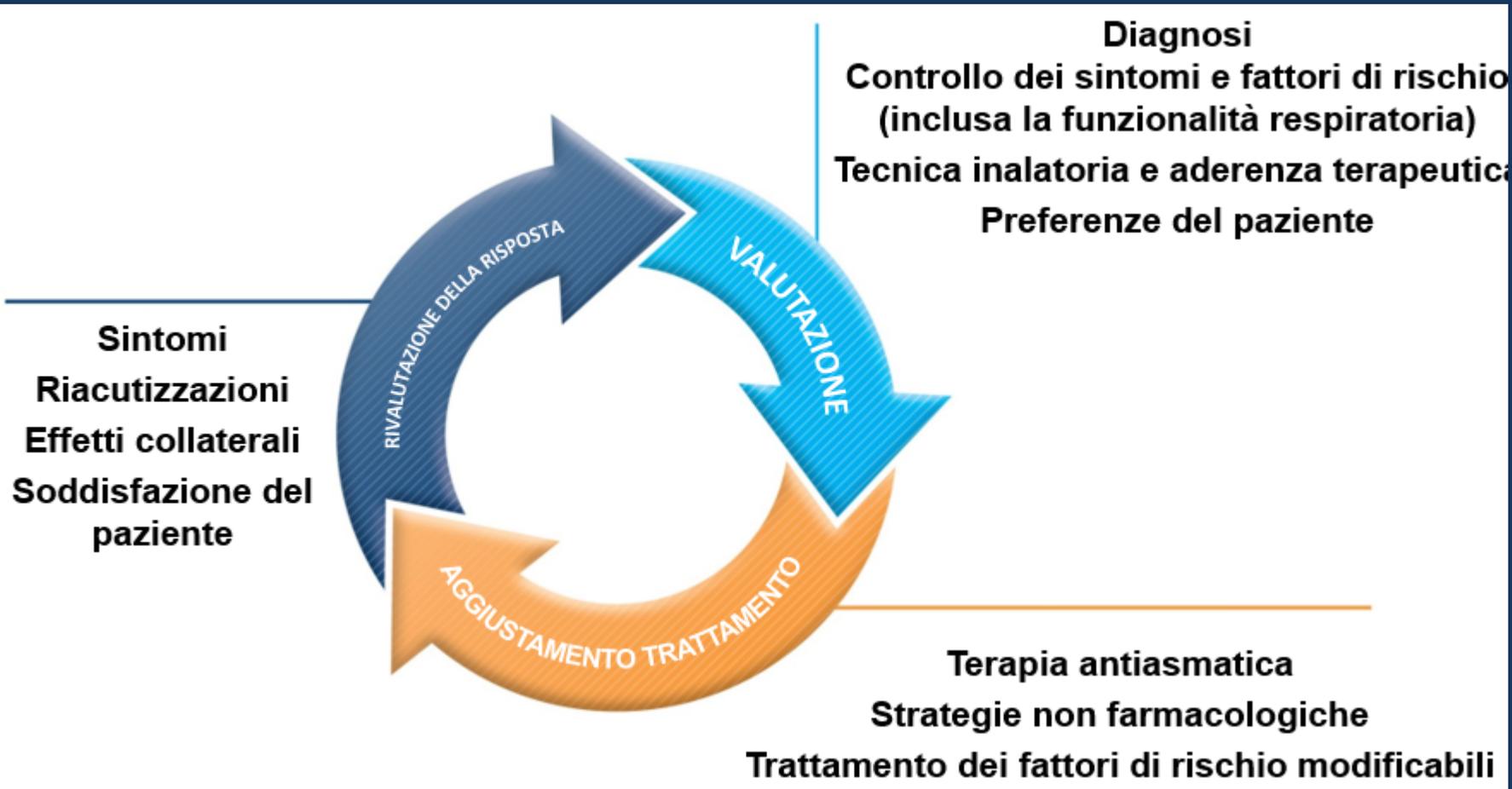
Viene definito da una storia di sintomi respiratori quali respiro sibilante, dispnea, senso di costrizione toracica e tosse, che variano nel tempo e in intensità, accompagnati da una **riduzione di entità variabile del flusso espiratorio**

Numerosi fenotipi possono essere inclusi nella definizione di asma che possono differire per meccanismi patogenetici, basi biologiche, manifestazioni cliniche, evoluzione nel tempo e risposta alla terapia

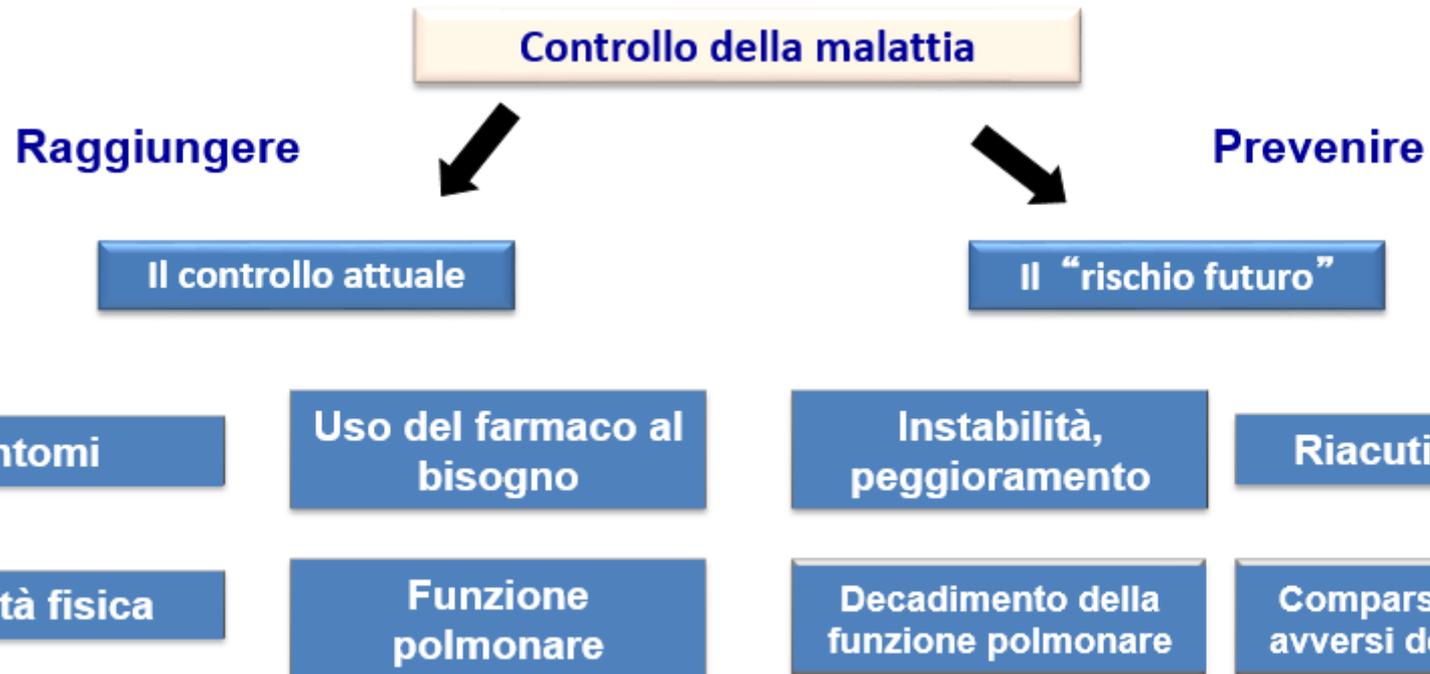
Malattia eterogenea



Ciclo di gestione dell'asma basato sul controllo



Obiettivi long term della terapia controllo attuale vs rischio futuro



Ad oggi, i **corticosteroidi inalatori (CSI)** sono i farmaci più efficaci per il controllo dell'asma e sono raccomandati per l'asma persistente ad ogni livello di gravità

- ✓ **Prevengono le riacutizzazioni**
- ✓ **Controllano i sintomi e l'uso addizionale di farmaci di emergenza**
- ✓ **Migliorano la funzionalità respiratoria**
- ✓ **Riducono l'infiammazione e possono ridurre anche il remodeling**
- ✓ **Riducono la mortalità per asma**

Budesonide

Beclometasone

Fluticasone propionato

Ciclesonide

Fluticasone furoato

Approccio progressivo alla terapia

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
<i>Opzione principale</i>	β_2-agonisti a breve azione al bisogno	<i>Scegliere uno:</i> CSI a bassa dose	<i>Scegliere uno:</i> CSI a bassa dose + LABA	<i>Aggiungere 1 o piú:</i> CSI a media dose + LABA	<i>Aggiungere in progressione:</i> CSI a alta dose + LABA
<i>Altre opzioni (in ordine decrescente di efficacia)</i>		Anti-leucotrieni <u>Cromoni</u>	CSI a bassa dose + anti-leucotrieni * CSI a dose medio-alta	Anti-leucotrieni Teofilline-LR tiotropio	Anti-leucotrieni Anti-IgE (<u>omalizumab</u>) Anti-IL5 (<u>mepolizumab</u>) Teofilline-LR CS orali tiotropio
	beta2 agonista short acting		Formoterolo+budesonide/beclometasone		
	Programma personalizzato di educazione				
	Controllo ambientale, Immunoterapia specifica **, Trattamento delle <u>comorbilità</u>				

L'associazione
corticosteroidi inalatori (ICS)
+
beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA)

è la pietra miliare della terapia antiasmatica

Salmeterolo/fluticasone propionato

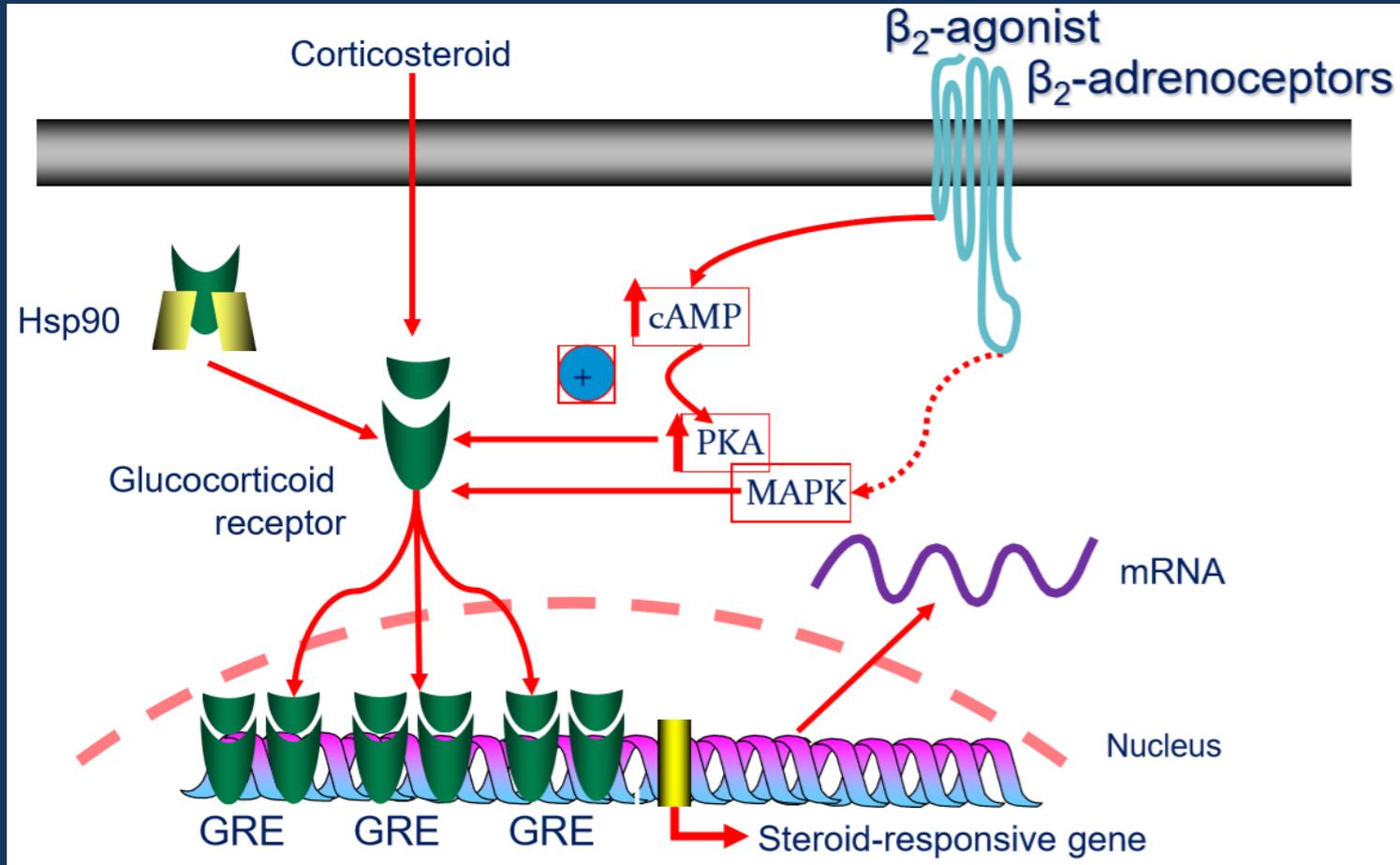
Formoterolo/budesonide

Formoterolo/beclometasone

Formoterolo/Fluticasone propionato

Vilanterolo/fluticasone furoato

Lo steroide aumenta l'espressione del recettore Beta2 adrenergico antagonizzando la down regulation

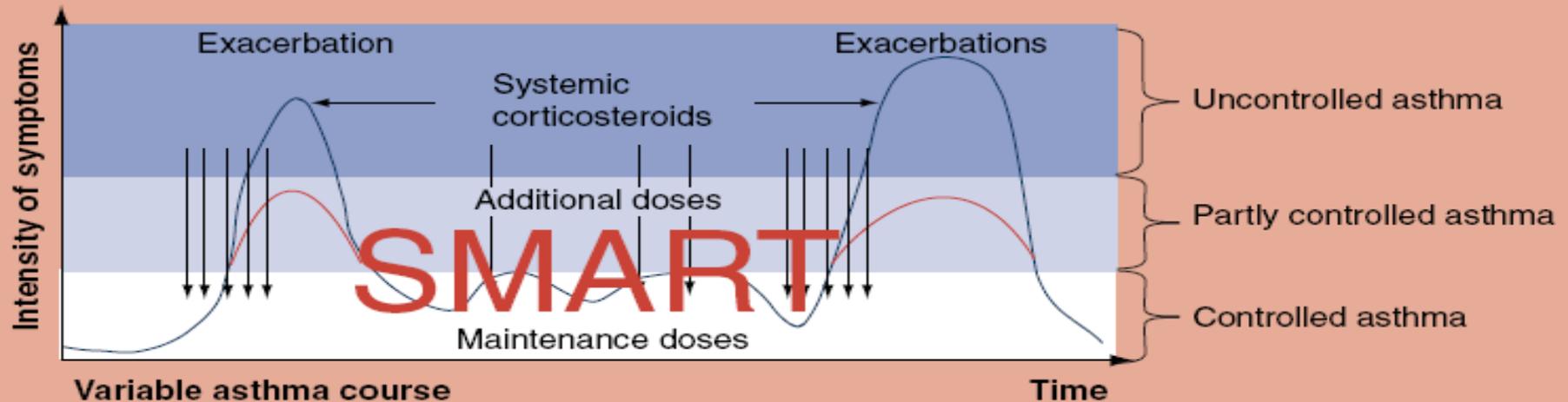


Il Beta2 agonista favorisce la traslocazione nucleare dei recettori dei glucocorticoidi e riduce la steroido - resistenza

Approccio progressivo alla terapia

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
Opzione principale	β_2-agonisti a breve azione al bisogno	<i>Scegliere uno:</i> CSI a bassa dose	<i>Scegliere uno:</i> CSI a bassa dose + LABA	<i>Aggiungere 1 o più:</i> CSI a media dose + LABA	<i>Aggiungere in progressione:</i> CSI a alta dose + LABA
Altre opzioni (in ordine decrescente di efficacia)		Anti-leucotrieni <u>Cromoni</u>	CSI a bassa dose + anti-leucotrieni * CSI a dose medio-alta	Anti-leucotrieni Teofilline-LR tiotropio	Anti-leucotrieni Anti-IgE (<u>omalizumab</u>) Anti-IL5 (<u>mepolizumab</u>) Teofilline-LR CS orali tiotropio
	beta2 agonista short acting		Formoterolo+budesonide/beclometasone		
	Programma personalizzato di educazione				
	Controllo ambientale, Immunoterapia specifica **, Trattamento delle <u>comorbidità</u>				

Strategia SMART



- ✓ Consiste nel trattamento sia di mantenimento che al bisogno con la combinazione budesonide/formoterolo o beclometasone/formoterolo
- ✓ Si è dimostrata efficace nel ridurre il numero delle riacutizzazioni e nel controllare meglio i sintomi dell'asma, con dosi relativamente basse di farmaci e un unico device
- ✓ Effetto broncodilatatore rapido e azione sull'infiammazione
- ✓ La quantità complessiva di cortisone assunta, grazie al miglior controllo della patologia, è minore

Approccio progressivo alla terapia

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
Opzione principale	β_2-agonisti a breve azione al bisogno	<i>Scegliere uno:</i> CSI a bassa dose	<i>Scegliere uno:</i> CSI a bassa dose + LABA	<i>Aggiungere 1 o più:</i> CSI a media dose + LABA	<i>Aggiungere in progressione:</i> CSI a alta dose + LABA
Altre opzioni (in ordine decrescente di efficacia)		Anti-leucotrieni <u>Cromoni</u>	CSI a bassa dose + anti-leucotrieni * CSI a dose medio-alta	Anti-leucotrieni Teofilline-LR tiotropio	Anti-leucotrieni Anti-IgE (<u>omalizumab</u>) Anti-IL5 (<u>mepolizumab</u>) Teofilline-LR tiotropio
	beta2 agonista short acting-		Formoterolo+budesonide/beclometasone		
	Programma personalizzato di educazione				
	Controllo ambientale, Immunoterapia specifica **, Trattamento delle <u>comorbilità</u>				

Tiotropio

- ✓ Solo recentemente tiotropio è stato incluso come primo farmaco anticolinergico a lunga durata d'azione nelle linee guida GINA
- ✓ Tiotropio è costo-efficace ed i suoi benefici non sono limitati a particolari fenotipi, il che lo rende un'utile aggiunta alle opzioni terapeutiche raccomandate dal documento GINA per i pazienti con asma scarsamente controllato agli steps 4 e 5
- ✓ Il numero limitato di studi che hanno confrontato diverse strategie di trattamento ha dimostrato una **non inferiorità di un trattamento aggiuntivo con tiotropio a ICS rispetto a una combinazione di salmeterolo e ICS**. Questi dati potrebbero indicare il potenziale del tiotropio come trattamento alternativo steroideo-risparmiatore sicuro ed efficace

Approccio progressivo alla terapia

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
<i>Opzione principale</i>	β₂-agonisti a breve azione al bisogno	<i>Scegliere uno:</i> CSI a bassa dose	<i>Scegliere uno:</i> CSI a bassa dose + LABA	<i>Aggiungere 1 o più:</i> CSI a media dose + LABA	<i>Aggiungere in progressione:</i> CSI a alta dose + LABA
<i>Altre opzioni (in ordine decrescente di efficacia)</i>		Anti-leucotrieni <u>Cromoni</u>	CSI a bassa dose + anti-leucotrieni * CSI a dose medio-alta	Anti-leucotrieni Teofilline-LR tiotropio	Anti-leucotrieni Anti-IgE (omalizumab) Anti-IL5 (mepolizumab) OCS tiotropio
	beta2 agonista short acting		Formoterolo+budesonide/beclometasone		
	Programma personalizzato di educazione				
	Controllo ambientale, Immunoterapia specifica **, Trattamento delle <u>comorbilità</u>				

International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma

Asma che richiede le indicazioni terapeutiche suggerite da GINA agli step 4-5 (dosi elevate di CSI e LABA + farmaci aggiuntivi per l'anno precedente o corticosteroidi sistemici per $\geq 50\%$ dell'anno precedente per impedire che diventi "incontrollato")

oppure

Asma che rimane "incontrollato" nonostante questo trattamento

Outcomes di mancato controllo:

ACT < 20, ACQ > 1,5

>2 riacutizzazioni o 1 riacutizzazione grave con ospedalizzazione

FEV1 < 80% post broncodilatatore)

La diagnosi di asma grave richiede l'esclusione



Scarsa aderenza ai regimi terapeutici

Inadeguata tecnica di inalazione

Errata diagnosi

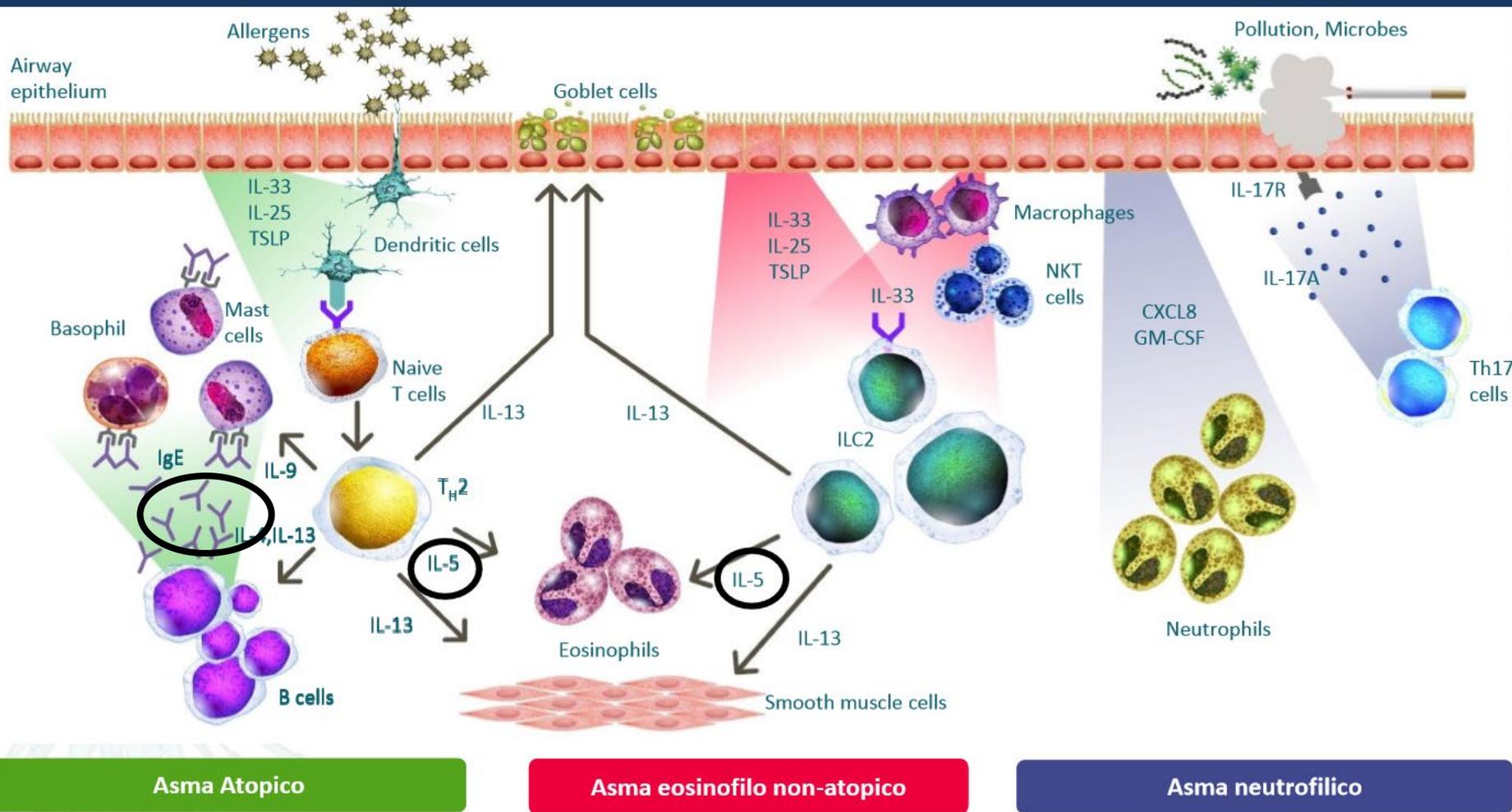
Comorbidity (poliposi nasale, sinusite, RGE, obesità)

Fattori di rischio

Fattori psicologici (ansia depressione)

Necessità di step up del trattamento

Indentificazione di un TARGET molecolare per il trattamento di fenotipi specifici



Th2 high

Th2 low

Omalizumab

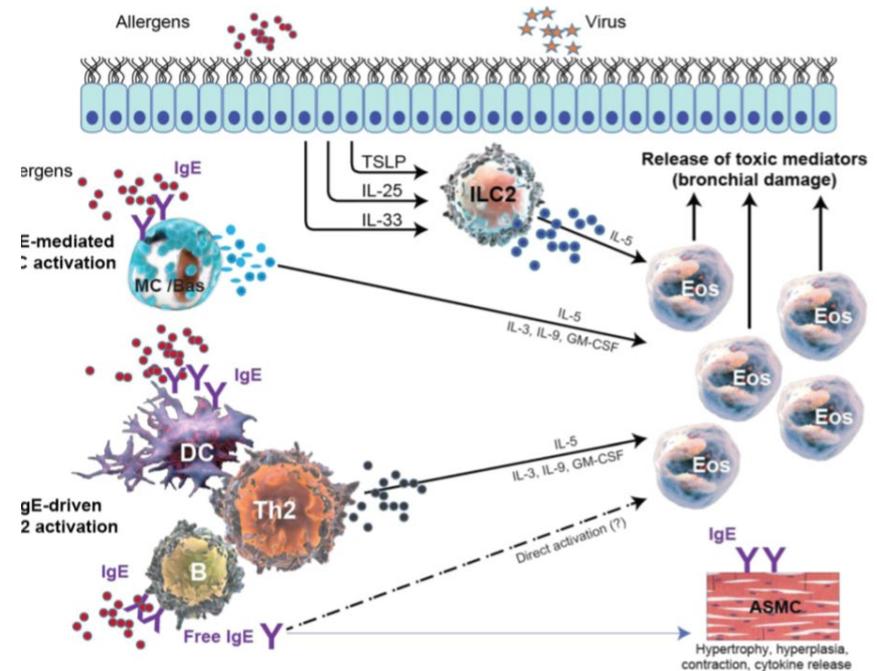
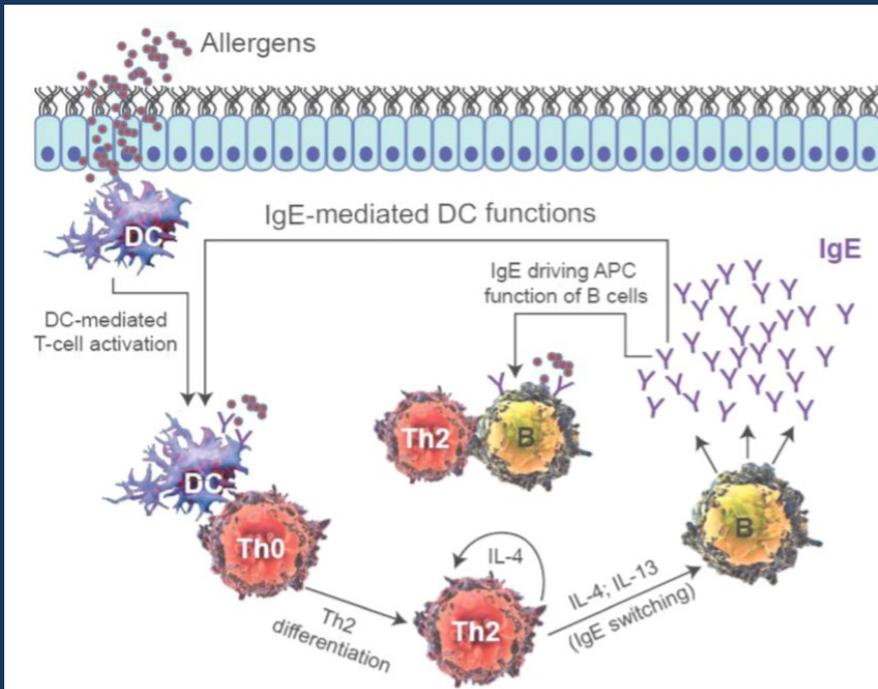
MECCANISMO DIRETTO

blocco delle IgE libere, che quindi non sono più in grado di legare il loro recettore sulle cellule dendritiche, sui mastociti e altre cellule infiammatorie

MECCANISMO INDIRETTO

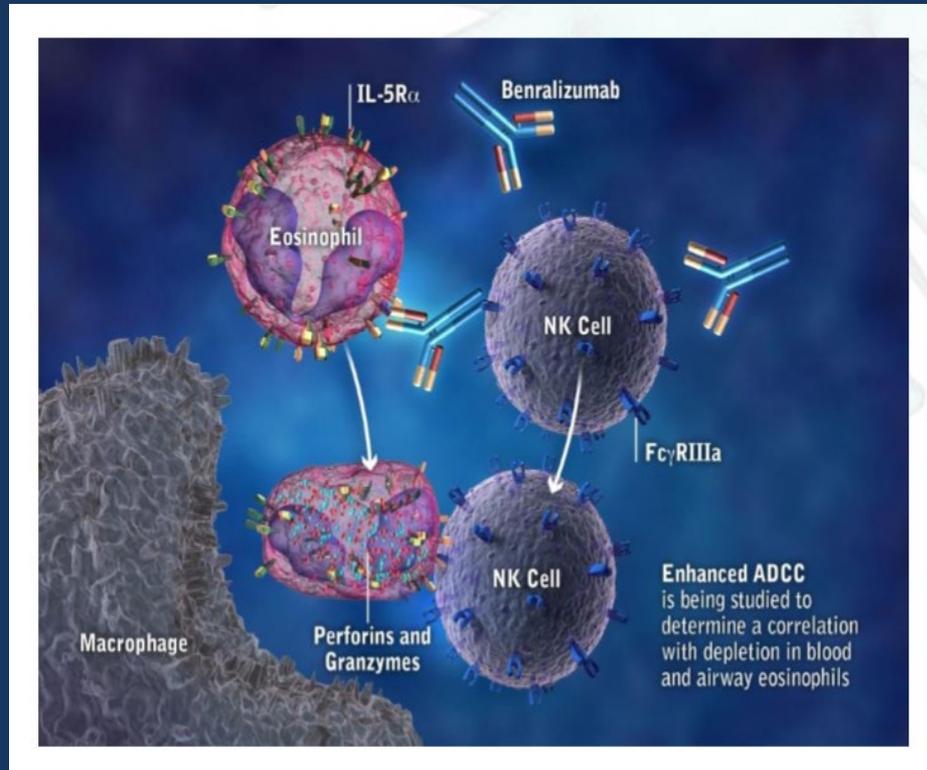
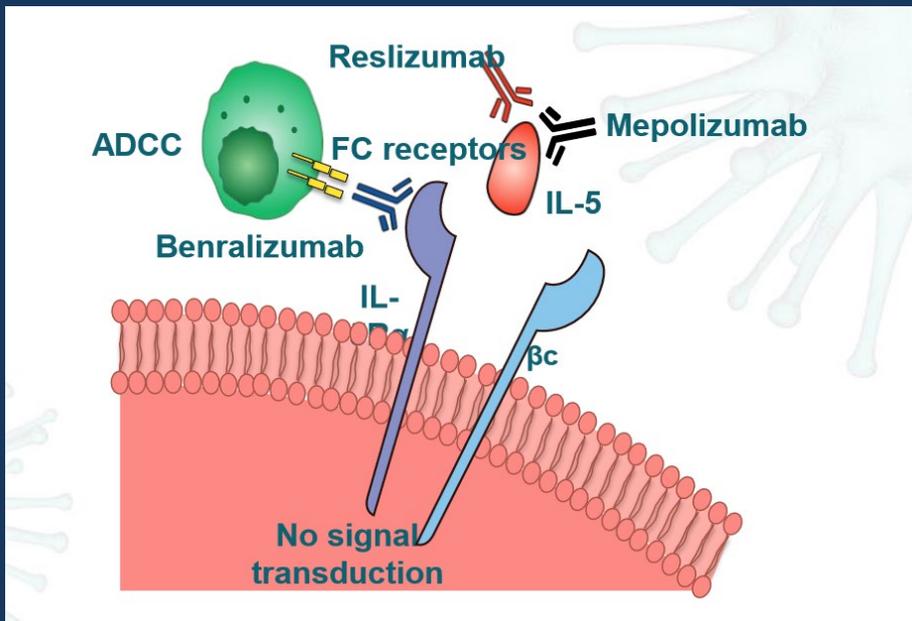
riduzione dell'espressione dei recettori per le IgE su mastociti, basofili e cellule dendritiche circolanti
blocco del rilascio di mediatori infiammatori

Riduzione dei livelli di eosinofili
Induzione APOPTOSI degli eosinofili



Mepolizuma e Benlarizumab

Stesso target IL5 ma meccanismo d'azione diverso



Omalizumab

Asma allergico

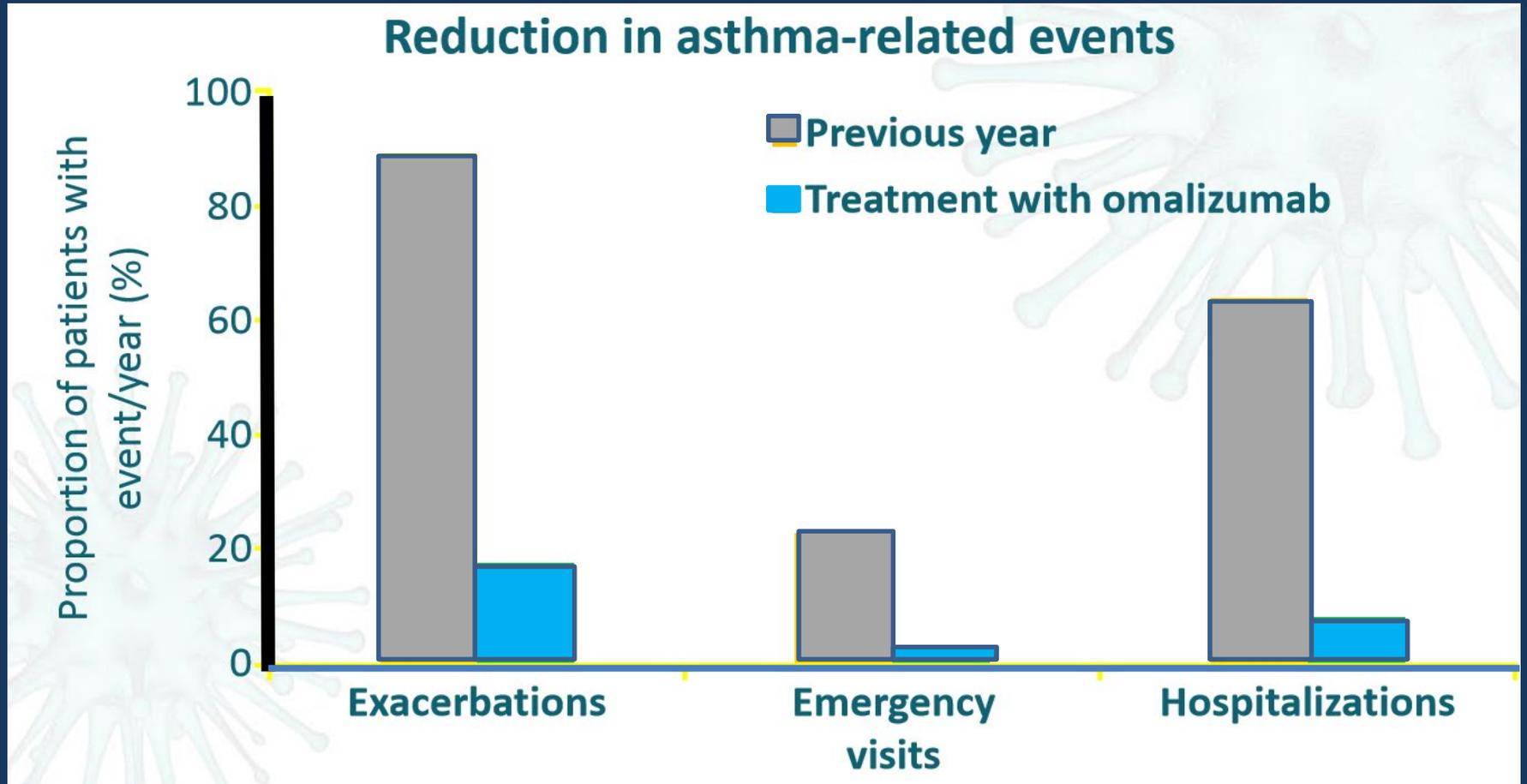
- ✓ Prick /RAST pos per aeroallergene perenne
- ✓ Almeno 2 episodi di riacutizzazione nei 12 mesi precedenti
- ✓ FEV < 80%
- ✓ Elegibilità per valori di IgE 30-1500 e per peso corporeo

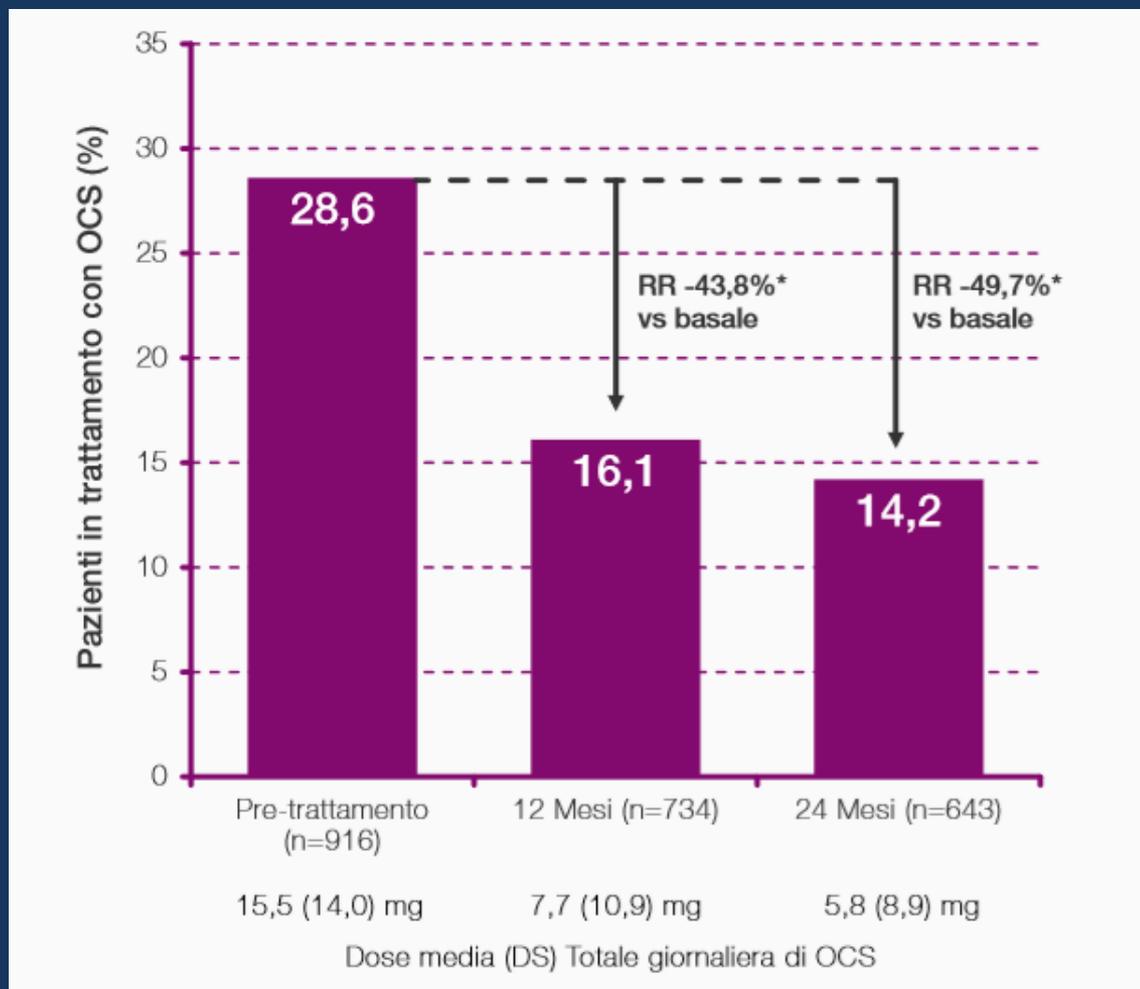
Mepolizumab Benralizumab

Asma grave persistente eosinofilo

- ✓ Almeno un valore di eosinofili > 300 /ml nei 12 mesi precedenti e valore di eosinofili attuale > 150 /ml
- ✓ Eosinofili > 300/ml
- ✓ Almeno 2 episodi di riacutizzazione nei 12 mesi precedenti

Omalizumab





Il 69% dei pazienti ha ridotto la dose di OCS o ha interrotto la terapia con OCS a 24 mesi



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma

Hector G. Ortega, M.D., Sc.D., Mark C. Liu, M.D., Ian D. Pavord, D.M., Guy G. Brusselle, M.D., J. Mark FitzGerald, M.D., Alfredo Chetta, M.D., Marc Humbert, M.D., Ph.D., Lynn E. Katz, Pharm.D., Oliver N. Keene, M.Sc., Steven W. Yancey, M.Sc., and Pascal Chanez, M.D., Ph.D. for the MENSA Investigators*

Il trattamento con mepolizumab, rispetto a placebo, riduce significativamente il tasso di riacutizzazioni clinicamente significative alla settimana 32 $p < 0,001$

Il tasso di riacutizzazioni che hanno richiesto ricovero ospedaliero o visita in PS è risultato significativamente ridotto nel gruppo trattato con mepolizumab $p = 0,02$

ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma

Hector G. Ortega, M.D., Sc.D., Mark C. Liu, M.D., Ian D. Pavord, D.M., Guy G. Brusselle, M.D., J. Mark FitzGerald, M.D., Alfredo Chetta, M.D., Marc Humbert, M.D., Ph.D., Lynn E. Katz, Pharm.D., Oliver N. Keene, M.Sc., Steven W. Yancey, M.Sc., and Pascal Chanez, M.D., Ph.D. for the MENSA Investigators*

Riduzione del 50% dell'uso dei steroidi per via sistemica
e riduzione delle riacutizzazioni del 32%

Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial

*Eugene R Bleeker, J Mark FitzGerald, Pascal Chanez, Alberto Papi, Steven F Weinstein, Peter Barker, Stephanie Sproule, Geoffrey Gilmartin, Magnus Aurivillius, Viktoria Werkström, Mitchell Goldman, on behalf of the SIROCCO study investigators**

Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial

*J Mark FitzGerald, Eugene R Bleeker, Parameswaran Nair, Stephanie Korn, Ken Ohta, Marek Lommatzsch, Gary T Ferguson, William W Busse, Peter Barker, Stephanie Sproule, Geoffrey Gilmartin, Viktoria Werkström, Magnus Aurivillius, Mitchell Goldman, on behalf of the CALIMA study investigators**

Benralizumab

Riduce in modo significativo il tasso annualizzato di riacutizzazioni
– 51% $p < 0,0001$

Riduce le visite in PS e i ricoveri ospedalieri per riacutizzazioni
-63% $p=0,0010$

Riduce il rischio di riacutizzazione già dopo 4 settimane di trattamento
-40% $p=0,0002$

Aumenta il FEV1 pre-broncodilatatore dal basale a partire dalla IV settimana
+ 159 ml $p=0.00006$; +23,9%.

Riduzione mediana della dose di OCS – 75% $p < 0,001$ vs riduzione mediana del 25% con placebo

Reazioni avverse

- ✓ **Reazioni di ipersensibilità** ad es. anafilassi, orticaria, angioedema, eruzione cutanea, broncospasmo, ipotensione.
- ✓ **Cefalea e rinofaringite**
- ✓ **Reazioni locali al sito di iniezione:** dolore, eritema, gonfiore, prurito e sensazione di bruciore, di intensità da lieve a moderata e la maggior parte risolta nel giro di pochi giorni, soprattutto all'inizio del trattamento ed entro le prime 3 iniezioni e riportate con minor frequenza per le iniezioni successive.

Drug	Target	Blomarker
Mepolizumab ¹	IL-5	Blood eosinophilia
Reslizumab ²	IL-5	Blood eosinophilia
Benralizumab ³	IL-5R α	Blood eosinophilia
Lebrikizumab ⁴	IL-13	Periostin
Tralokinumab ⁵	IL-13	FeNO (?)
Dupilumab ⁶	IL-13, IL-4	FeNO (?)
QAW039 ^{7,b}	CRTH2	Blood eosinophilia (?)
Omalizumab ⁸	IgE	FeNO

BPCO

La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia comune, prevenibile e curabile caratterizzata da **sintomi respiratori persistenti** e **limitazione al flusso aereo** ed è dovuta a delle anomalie delle vie aeree e/o alveolari di solito causati da una significativa esposizione a particelle nocive o gas (fumo).

I sintomi respiratori più comuni includono **dispnea e limitazione all'esercizio fisico** **tosse e/o espettorazione.**

Questi sintomi possono essere sotto-segnalati dai pazienti.

La limitazione cronica al flusso aereo caratteristica della BPCO è causata in parte dalle alterazioni a carico delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva) e in parte dalla distruzione parenchimale (enfisema); il contributo di ciascuna di queste due componenti varia da un individuo all'altro



La spirometria è necessaria per fare diagnosi

la presenza di un **FEV1 / FVC <0.70 post broncodilatatore** conferma la presenza di ostruzione bronchiale persistente.

TABELLA 2.4. Classificazione di gravità della limitazione al flusso aereo nella BPCO [basata sul VEMS (FEV₁) post-broncodilatatore]

Nei pazienti con FEV ₁ /CVF <0.70:		
GOLD 1:	Lieve	FEV ₁ ≥80% del predetto
GOLD 2:	Moderato	50% ≤ FEV ₁ <80% del predetto
GOLD 3:	Grave	30% ≤ FEV ₁ <50% del predetto
GOLD 4:	Molto grave	FEV ₁ <30% del predetto

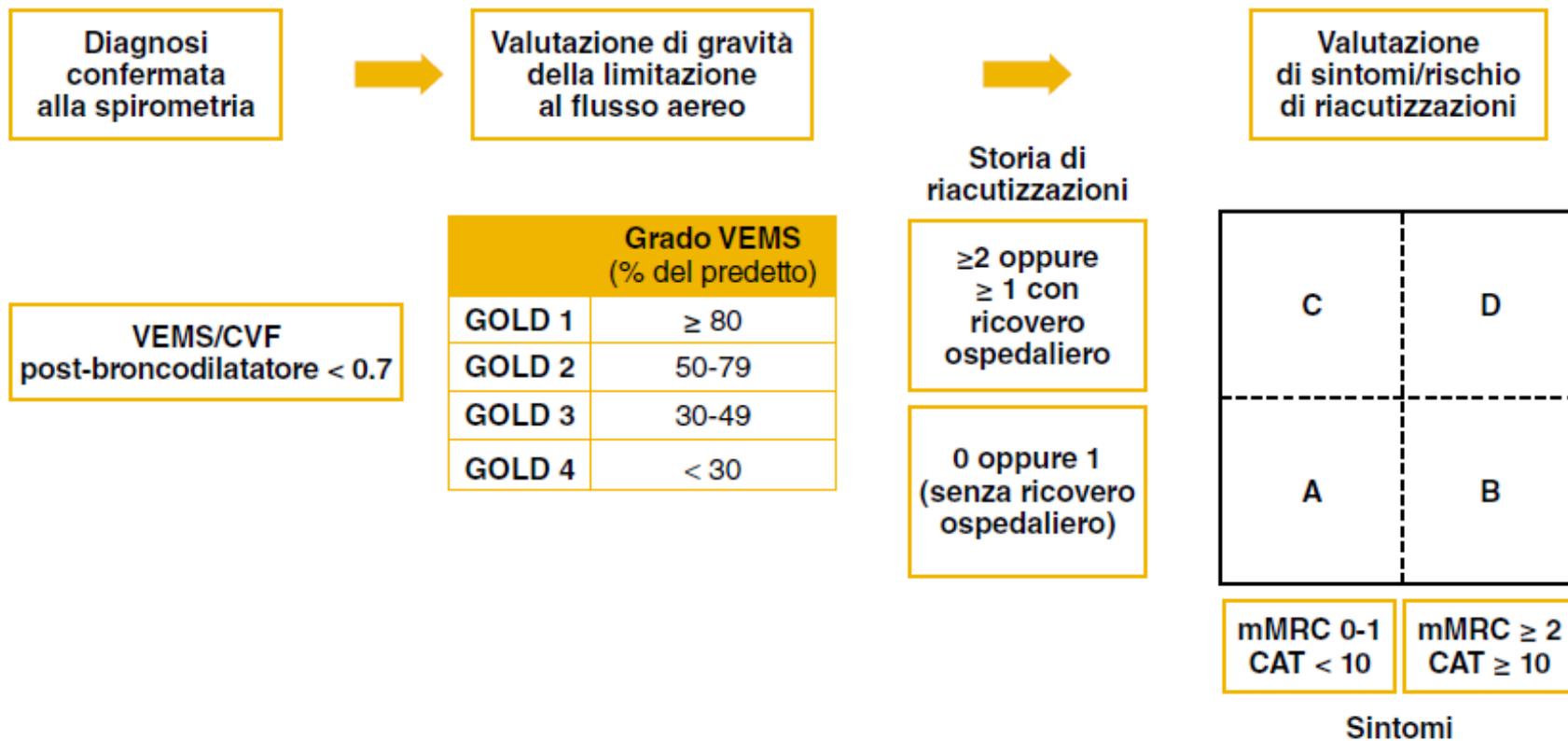
Non c'è una stretta correlazione tra i sintomi e la gravità del difetto ventilatorio soprattutto se valutato solo mediante il FEV1

Il FEV1 non è il miglior predittore del rischio futuro



Fenotipizzazione del paziente con BPCO

FIGURA 2.4. Lo strumento di valutazione ABCD modificato.



Gestione del paziente con BPCO

prevenzione



Abolire/ridurre i fattori di rischio

terapia

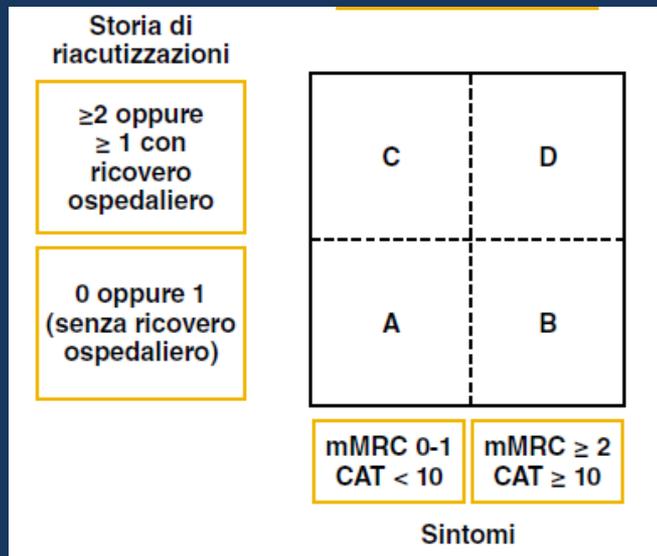


Ridurre l'impatto dei sintomi

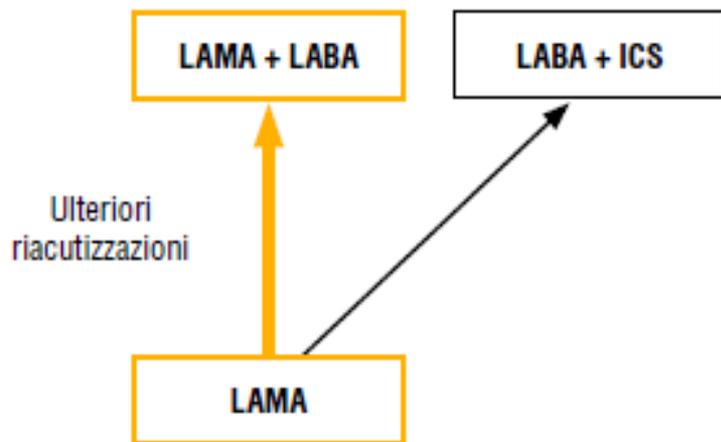
- ✓ Migliorare il controllo dei sintomi
- ✓ Migliorare la tolleranza allo sforzo
- ✓ Migliorare la qualità di vita

Ridurre il rischio futuro

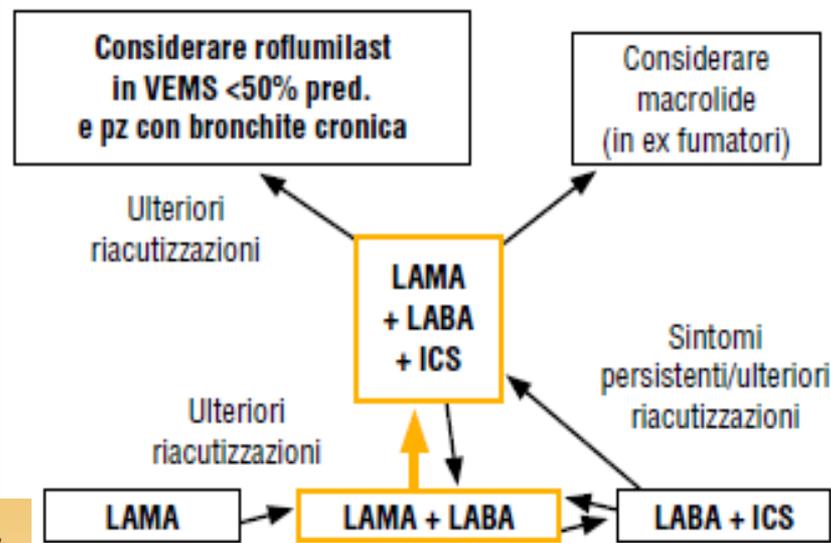
- ✓ Prevenire la progressione di malattia
- ✓ Prevenire e trattare le riacutizzazioni
- ✓ Ridurre la mortalità



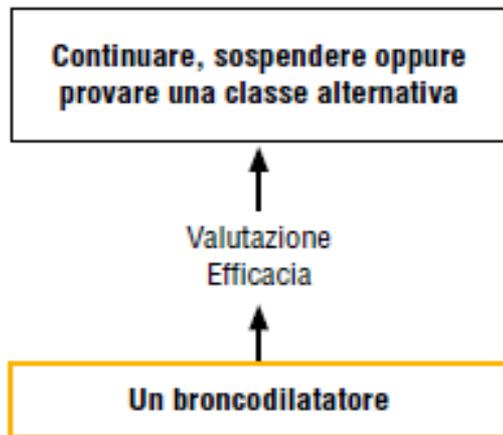
Gruppo C



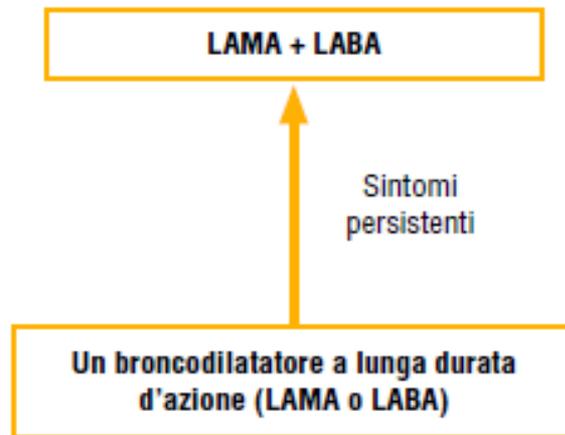
Gruppo D



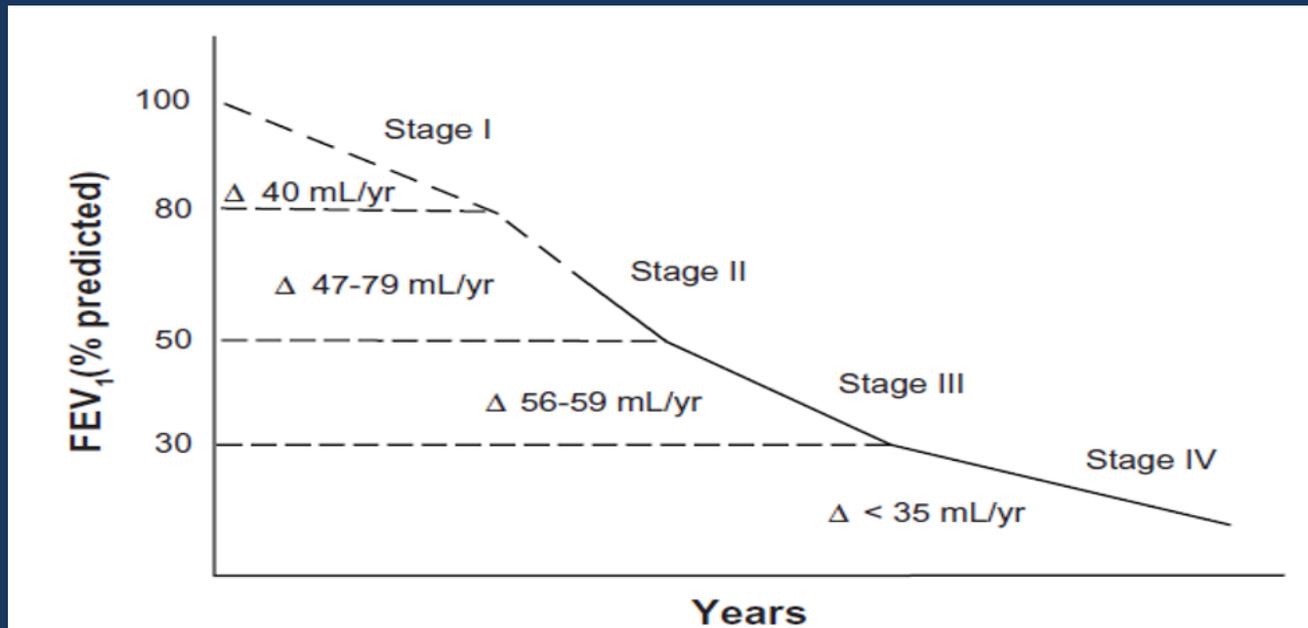
Gruppo A



Gruppo B



Il declino della funzione polmonare nella BPCO



Il declino della funzione polmonare è più rapido nelle fasi iniziali della malattia, in particolare in stadio gold II (FEV1 50-80%)

Se la maggior parte del declino funzionale si ha nelle fasi iniziali della BPCO allora è necessario un intervento precoce per prevenire il progressivo decadimento funzionale e mantenere la funzione polmonare ai livelli più elevati

Un rapido miglioramento dei sintomi potrebbe implementare l'aderenza

Classificazione broncodilatatori a lunga durata d'azione

Classe terapeutica

LAMA (anticolinergico)

- Tiotropio 2,5 o 18
- Glicopirronio 44
- Acildinio 322
- Umeclidinio 55

LABA (β_2 agonista)

- Formoterolo 12
- Salmeterolo 25 o 50
- Indacaterolo 150 o 300
- Olodaterolo 2,5

LAMA/LABA

- Indacaterolo/Glicopirronio 85/43
- Umeclidinio/Vilanterolo 55/22
- Acildinio/Formoterolo 322/12
- Tiotropio/Olodaterolo 2,5/2,5

Somministrazione

Una volta al giorno

LAMA

- Tiotropio 2,5 (2 inal.)
- Tiotropio 18
- Glicopirronio 44
- Umeclidinio 55

LABA

- Indacaterolo 150 o 300
- Olodaterolo 2,5 (2 inal.)

LAMA/LABA

- Indacaterolo/Glicopirronio 85/43
- Umeclidinio/Vilanterolo 55/22
- Tiotropio/Olodaterolo 2,5/2,5 (2 inal.)

Due volte al giorno

LAMA

- Acildinio 322

LABA (β_2 agonista)

- Formoterolo 12
- Salmeterolo 25 o 50

LAMA/LABA

- Acildinio/Formoterolo 322/12

Formulazione

MDI

LABA

- Formoterolo 12
- Salmeterolo 25

SMI

LAMA

- Tiotropio 2,5

LABA(β_2 agonista)

- Olodaterolo 2,5

LAMA/LABA

- Tiotropio/Olodaterolo 2,5/2,5

DPI

LAMA

- Tiotropio 18
- Glicopirronio 44
- Acildinio 322
- Umeclidinio 55

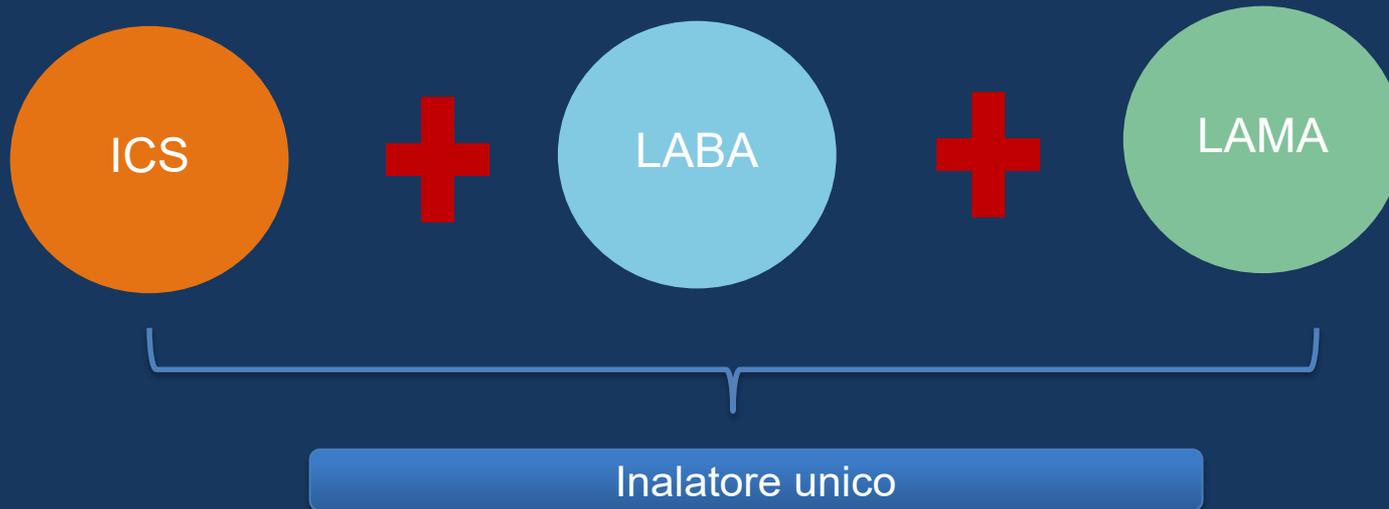
LABA

- Formoterolo 12
- Salmeterolo 50
- Indacaterolo 150 o 300

LAMA/LABA

- Indacaterolo/Glicopirronio 85/43
- Umeclidinio/Vilanterolo 55/22
- Acildinio/Formoterolo 322/12

Tripla combinazione fissa



Beclometasone fumarato 100 mcg
+
Formoterolo fumarato 6 mcg
+
Glicopirronio bromide 12,5 mcg

pDMI extrafine

Fluticasone furoato 92 mcg
+
Vilanterolo 22 mcg
+
Umeclidinio 55 mcg

DPI ellipta

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



Jørgen Vestbo, Alberto Papi, Massimo Corradi, Viktor Blazhko, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Dave Singh

Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial



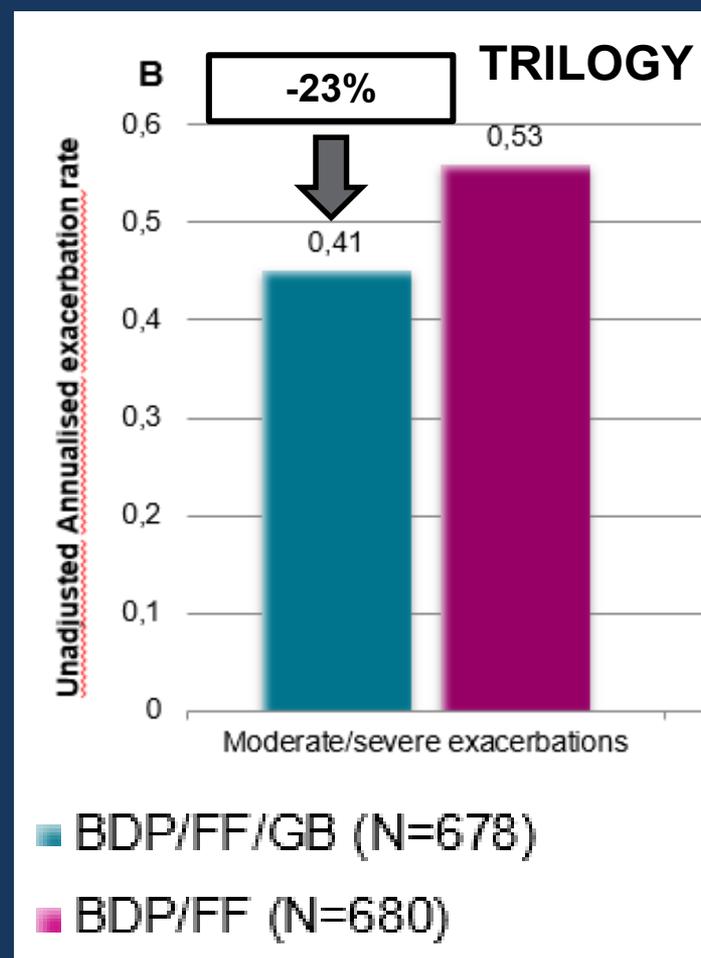
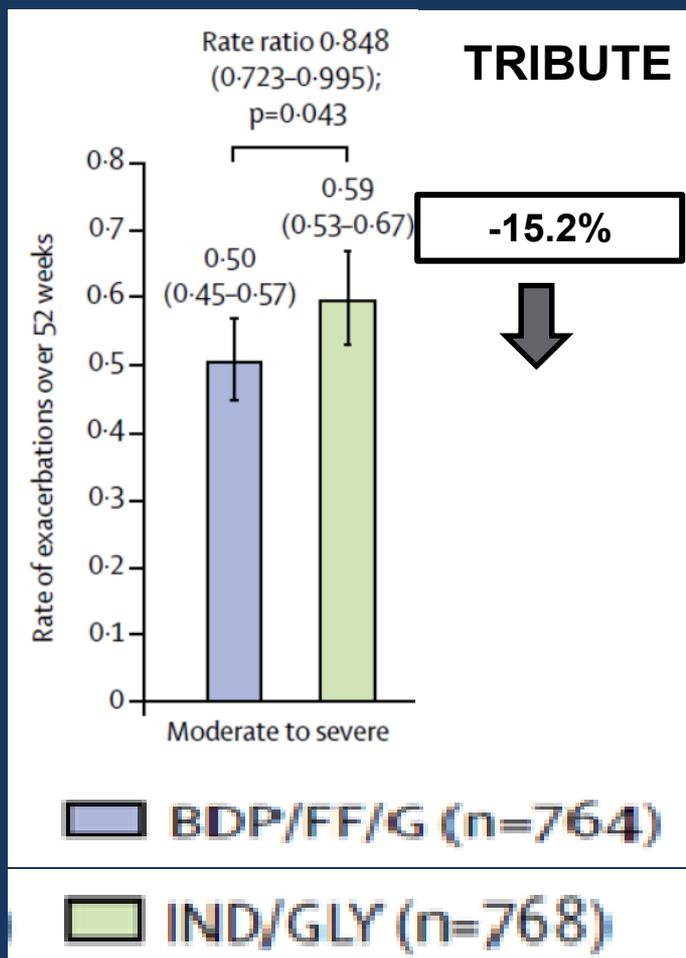
Dave Singh, Alberto Papi, Massimo Corradi, Ilona Pavlišová, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Jørgen Vestbo

Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial



Alberto Papi, Jørgen Vestbo, Leonardo Fabbri, Massimo Corradi, H el ene Prunier, G eraldine Cohuet, Alessandro Guasconi, Isabella Montagna, Stefano Vezzoli, Stefano Petruzzelli, Mario Scuri, Nicolas Roche, Dave Singh**

Adults aged ≥ 40 years, diagnosis of COPD (GOLD criteria 2013) at least 12 months ago, post-bronchodilator $FEV_1 < 50\%$ predicted and $FEV_1/FVC < 0.7$ At least one moderate/severe exacerbation in the previous 12 months , Symptomatic patients (CAT score ≥ 10)



L'associazione di beclometasone extra fine a LABA/LAMA non aumenta il rischio di polmonite

	BDP/FF/G (n=764)	IND/GLY (n=768)
Adverse events	490 (64%)	516 (67%)
COPD	273 (36%)	288 (38%)
Nasopharyngitis	43 (6%)	37 (5%)
Headache	44 (6%)	35 (5%)
Pneumonia	28 (4%)	27 (4%)
Respiratory tract infection	22 (3%)	28 (4%)
Dyspnoea	23 (3%)	24 (3%)
Back pain	21 (3%)	23 (3%)
Hypertension	15 (2%)	26 (3%)
Cough	13 (2%)	25 (3%)
Cardiac failure	15 (2%)	16 (2%)
Ischaemic heart disease	8 (1%)	16 (2%)
Myocardial infarction	1 (<1%)	8 (1%)
Angina pectoris	5 (1%)	1 (<1%)
Coronary artery disease	2 (<1%)	4 (1%)
Myocardial ischaemia	2 (<1%)	4 (1%)

80% delle polmoniti confermate alla radiologia



ORIGINAL ARTICLE

Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD

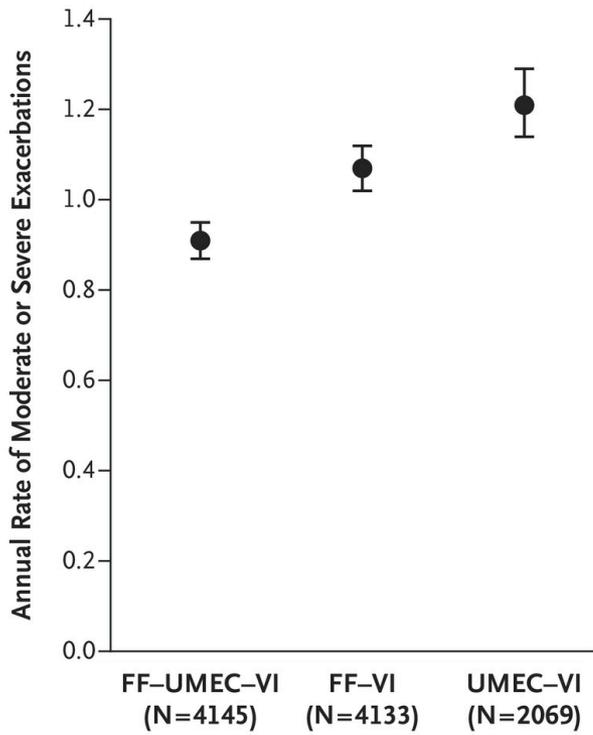
David A. Lipson, M.D., Frank Barnhart, D.V.M., Noushin Brealey, M.D., Jean Brooks, M.Sc., Gerard J. Criner, M.D., Nicola C. Day, Ph.D., Mark T. Dransfield, M.D., David M.G. Halpin, M.D., MeiLan K. Han, M.D., C. Elaine Jones, Ph.D., Sally Kilbride, M.Sc., Peter Lange, M.D., David A. Lomas, M.D., Ph.D., Fernando J. Martinez, M.D., Dave Singh, M.D., Maggie Tabberer, M.Sc., Robert A. Wise, M.D., and Steven J. Pascoe, M.B., B.S.et al., for the IMPACT Investigators

IMPACT STUDY

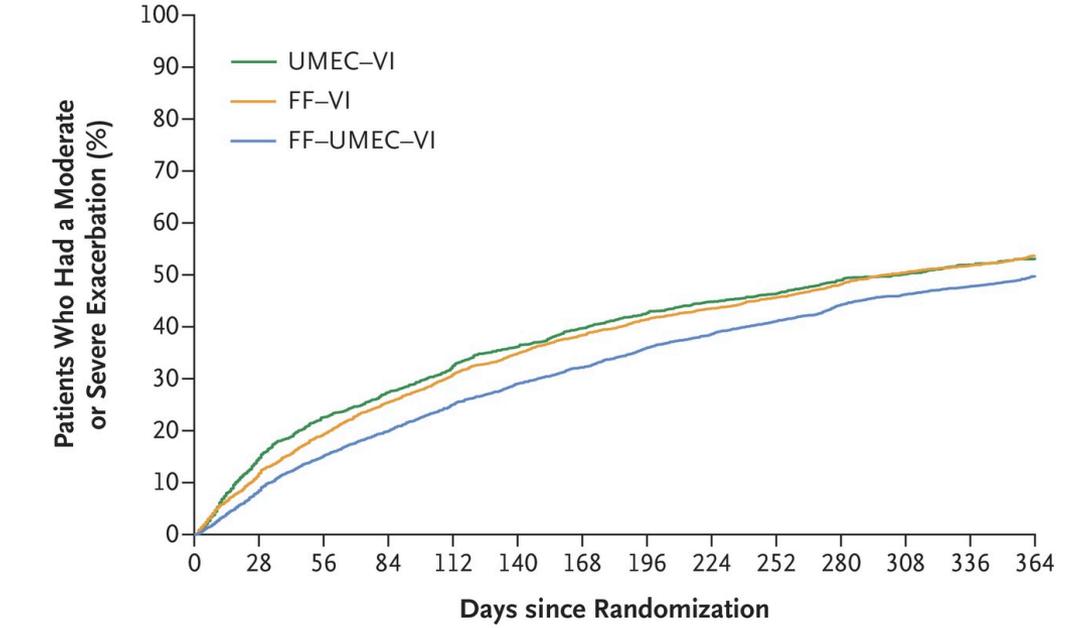
- ✓ Età ≥ 40 anni e con diagnosi di BPCO (definizione ATS/ERS)
- ✓ CAT ≥ 10
- ✓ $50\% \leq FEV1 \leq 80\%$ e ≥ 2 riacutizzazioni moderate oppure ≥ 1 riacutizzazione grave nell'anno precedente oppure
- ✓ $FEV1 < 50\%$ e ≥ 1 riacutizzazione moderata/grave nell'anno precedente
- ✓ Inclusione consentita ai pazienti con comorbidità: rischio/malattia cardiovascolare, diabete, storia clinica di asma

IMPACT STUDY

A Model-Estimated Rate



B Time-to-First-Event Analysis

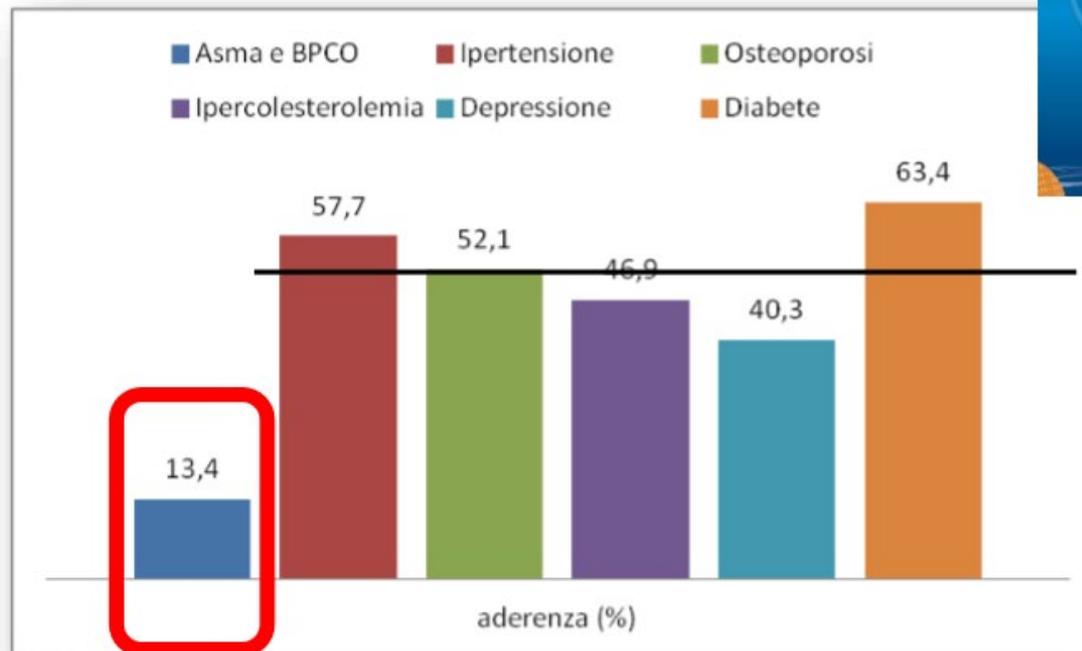


No. at Risk

UMEC-VI	2070	1721	1516	1406	1301	1201	1123	1059	1001	971	917	884	851	642
FF-VI	4134	3554	3133	2838	2620	2410	2250	2120	2004	1823	1823	1729	1671	1228
FF-UMEC-VI	4151	3758	3408	3186	2954	2752	2614	2457	2324	2216	2085	1988	1919	1419

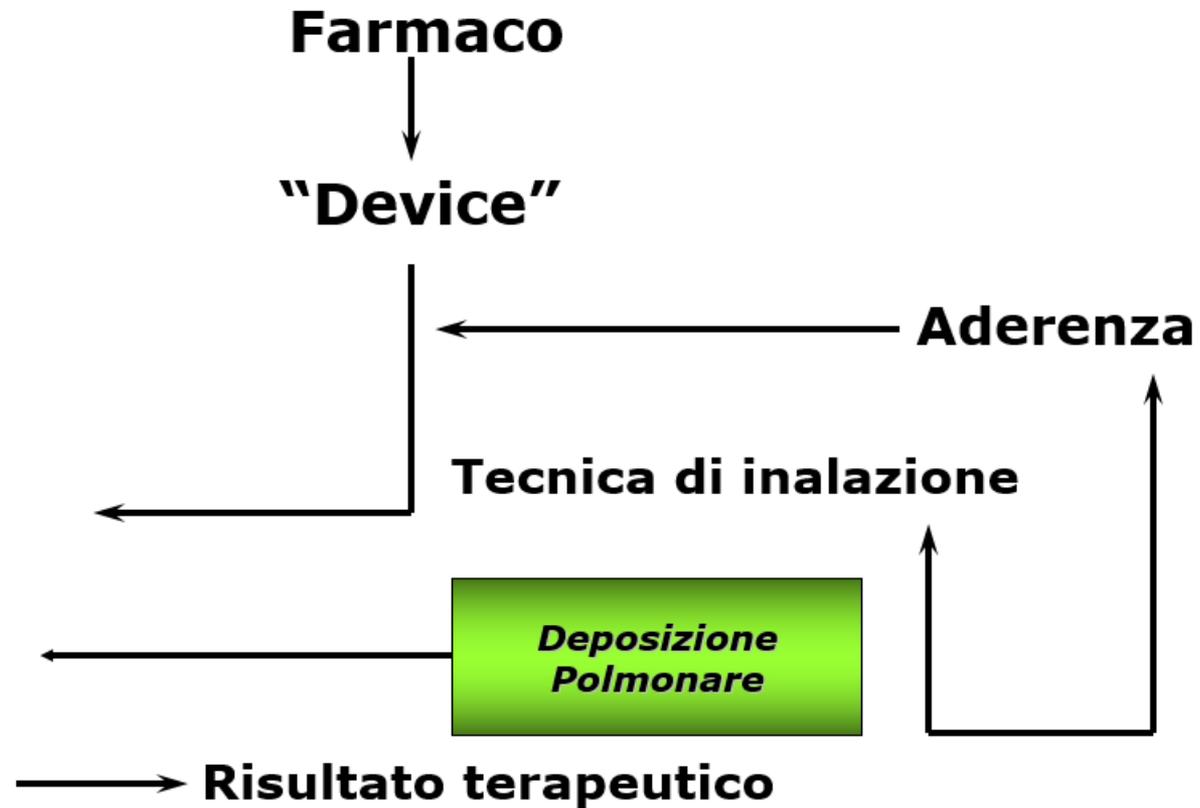
Endpoint	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	FF/UMEC/VI vs FF/VI
Tasso di riacutizzazione mod/sev	25% di riduzione del tasso annuale	15% di riduzione del tasso annuale
Tempo alla prima riacutizzazione mod/sev	16.0% di riduzione del rischio	14.8% di riduzione del rischio
Tasso di riacutizzazione lieve/mod/sev	25% di riduzione del tasso annuale	16% di riduzione del tasso annuale
Tempo alla prima riacutizzazione grave	25.1% di riduzione del rischio	11.2% di riduzione del rischio
Tasso di riacutizzazione grave	34% di riduzione del tasso annuale	13% di riduzione del tasso annuale
Cambiamento del Trough FEV ₁ dal basale	miglioramento di 54 mL	miglioramento di 97 mL
SGRQ: Punteggio totale	miglioramento di -1.8 unità	miglioramento di -1.8 unità
SGRQ: proporzione di responders	1.41 OR	1.41 OR
Tutte le cause di mortalità	0.58 HR	0.95 HR

Scarsa aderenza alla terapia inalatoria nei pazienti respiratori: 13,4% vs 52% di altre patologie croniche



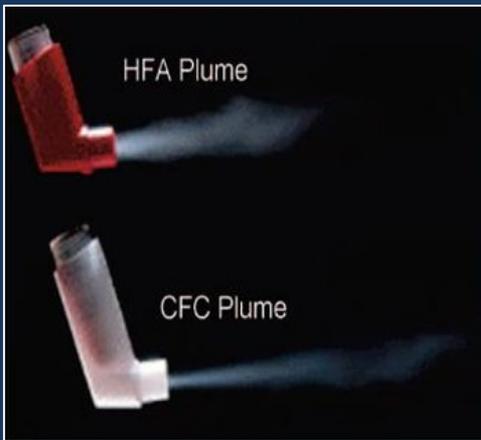
In Italia il 13,4% dei pazienti è risultato aderente ai trattamenti con i farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nel 2016, evidenziando un trend sostanzialmente stabile rispetto all'anno precedente (13,6%)

Diagramma della terapia inalatoria



Nuove tecnologie

MDI tradizionali spray predosati CFC

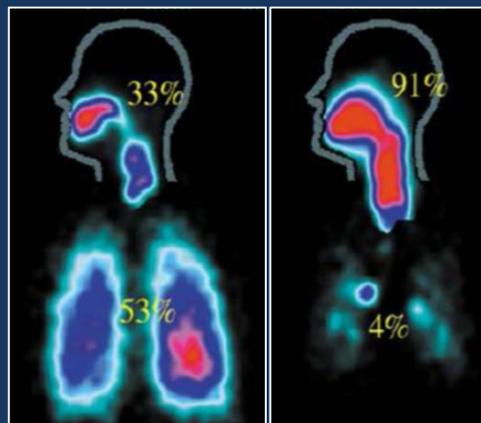


Uso in soluzione
anziché in sospensione

Riduzione delle dimensioni
delle particelle

Diminuzione della velocità di
erogazione

Maggiore riproducibilità della
dose emessa



Idrofluoroalcani HFA
come propellente

Plume meno rapido

Elevate quantità di
particelle extrafini

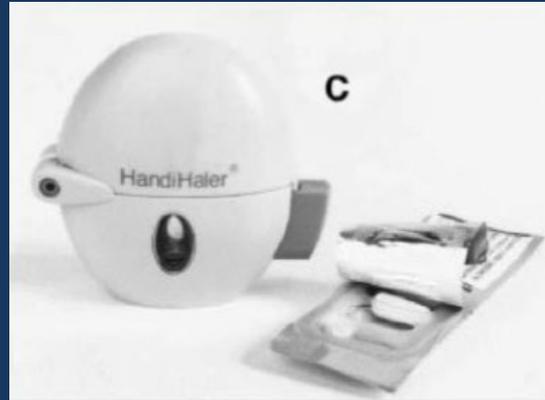
pMDI che erogano particelle extrafini

SMI

- ✓ **no propellenti**
- ✓ **sfrutta l'energia meccanica di una molla per generare una nube di particelle fini**
- ✓ **riduce la deposizione del farmaco nel cavo orale rispetto agli altri pMDI senza distanziatore**
- ✓ **multi-dose**
- ✓ **Ridotte le difficoltà di coordinazione erogazione- inspirazione**



DPI monodose



DPI multidose



DPI

- ✓ **non necessitano di propellente**
- ✓ **non necessitano di coordinazione ventilo- motoria**
- ✓ **alcuni modelli dispongono di segna dose e segnali che guidano la corretta inalazione (visivo, uditivo, gustativo)**
- ✓ **l'aerosol è generato direttamente dal paziente inspirando**

Fattori che influenzano l'aderenza

PAZIENTE

Condizioni di salute
Capacità cognitive
Autosufficienza
Comorbidità
Profilo psicologico
Scrupolosità

TRATTAMENTO

Metodo di somministrazione
Posologia
Politerapia
Eventi avversi

SOCIETA'

Relazione medico paziente
Supporto sociale
Accesso alle terapie
Training sull'utilizzo del device
Follow up

Importance of inhaler devices in the management of airway disease

J.C. Virchow^{a,*}, G.K. Crompton^b, R. Dal Negro^c, S. Pedersen^d,
A. Magnan^e, J. Seidenberg^f, P.J. Barnes^g

Respiratory Medicine 2007

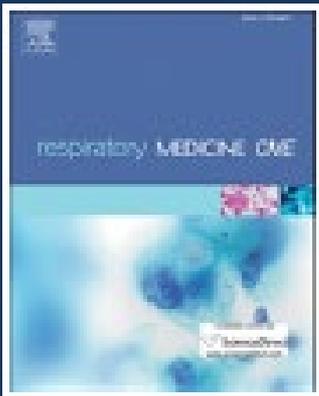


Table 1 Frequent errors when using a pressurised metered dose inhaler (pMDI) in patients beginning inhalation therapy for the first time and in patients who already use a pMDI.

pMDI error	Number of patients
<i>No previous pMDI experience (n = 135)</i>	
Actuation before inspiration	18
Actuation at end of inspiration	17
Actuation caused stop of inspiration	25
Actuated in mouth but inhaled through nose	14
Others	6
Total	80(59%)
<i>Previous pMDI experience (n = 1038)</i>	
Actuation before expiration	1
Actuation before inspiration	35
Actuation at end of inspiration	38
Actuation caused stop of inspiration	27
Actuated in mouth but inhaled through nose	12
Multiple actuations—same inhalation	17
Others	5
Total	135(13%)

✓ Only 21% of patients were able to correctly use a pMDI after reading the package insert

✓ Only 52% of patients correctly used a pMDI after receiving instruction



ERS/ISAM TASK FORCE REPORT

What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies

B.L. Laube, H.M. Janssens, F.H.C. de Jongh, S.G. Devadason, R. Dhand, P. Diot, M.L. Everard, I. Horvath, P. Navalesi, T. Voshaar and H. Chrystyn

...il problema della inapproprietezza della tecnica inalatoria è molto importante; infatti, una task force congiunta ha puntualizzato *che la tecnica inalatoria deve essere sempre insegnata al paziente da un sanitario competente e controllata nel tempo.*

"La gestione delle malattie croniche ostruttive è 10% terapia e 90% educazione"



Grazie!