**DI CHIESI IL PRIMO E UNICO SPRAY ICS/LABA IN ITALIA CONTRO LA BPCO**

**LA NUOVA INDICAZIONE**

La doppia associazione a dose fissa di **beclometasone dipropionato** (corticosteroide per inalazione - ICS) e **formoterolo fumarato** (broncodilatatore beta2-agonista ad azione rapida e a lunga durata - LABA) (FOSTER) di Chiesi è il **primo e unico** **spray extrafine** ad aver ottenuto l’approvazione in **Italia** (marzo 2016) per l’indicazione nel trattamento sintomatico della **broncopneumopatia cronica ostruttiva** (BPCO). Si tratta di un importante **novità per i pazienti** con disturbi respiratori ostruttivi che oggi possono usufruire di una nuova opzione terapeutica inalatoria sicura ed efficace.

Già indicato per il trattamento sintomatico e al bisogno dell’asma (2006/2013), la doppia associazione è indicata per i pazienti con **BPCO moderata o grave**, e una storia di **ripetute riacutizzazioni,** che abbiano sintomi importanti nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d’azione.[[1]](#footnote-1)

La **peculiarità** della doppia associazione, che prevede **due inalazioni due volte al giorno**, è racchiusa nella sua **formulazione extrafine** (erogatore spray pMDI Modulite®): le particelle dei due principi attivi sono di **piccole dimensioni** rispetto a quelle delle altre associazioni in commercio, il che garantisce una distribuzione **omogenea** e una **elevata** deposizione in tutto l'albero bronchiale, comprese le **piccole vie aeree** che risultano essere alterate nel **90%** dei pazienti con BPCO[[2]](#footnote-2).

**I BENEFICI PER I PAZIENTI**

I **benefici** per i pazienti sono evidenziati da numerosi **studi clinici.**

Nei pazienti con BPCO grave o con precedenti riacutizzazioni la combinazione extrafine, oltre a **migliorare la funzionalità polmonare**, **riduce del 28%** **l’incidenza di questi episodi** **acuti[[3]](#footnote-3)** che tendono ad aggravare ulteriormente la condizione clinica del paziente oltre ad essere motivo di ospedalizzazione e, in alcuni casi di decesso: il tasso di mortalità delle riacutizzazioni di BPCO ospedalizzate è di circa il **10%**.

Questa combinazione extrafine ha anche dimostrato nella BPCO di **migliorare la dispnea[[4]](#footnote-4), la tolleranza allo sforzo fisico**[[5]](#footnote-5) **e di ridurre l’*air trapping***[[6]](#footnote-6), ovvero l’ostruzione nelle vie periferiche. La formulazione extrafine consente inoltre di utilizzare una dose di ICS inferiore[[7]](#footnote-7) rispetto alle altre combinazioni disponibili, il che la rende un trattamento **sicuro e ben tollerato** dai pazienti[[8]](#footnote-8). Il rapido effetto del broncodilatatore presente in questa combinazione determina un **miglioramento dei sintomi che si manifesta precocemente dopo l’assunzione**[[9]](#footnote-9).

**I PRINCIPI ATTIVI**

Il **beclometasone dipropionato**, corticosteroide (ICS), somministrato per via inalatoria ha una funzione antinfiammatoria a livello del polmone, con conseguente **riduzione dei sintomi** e **delle riacutizzazioni**, oltre a presentare **meno effetti avversi** rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi.

Il **formoterolo** **fumarato** è un agonista selettivo beta-2-adrenergico ad azione rapida e a lunga durata (LABA) che produce il **rilassamento della muscolatura liscia bronchiale** in pazienti con ostruzioni delle vie respiratorie. L’effetto broncodilatatore insorge rapidamente, entro 1-3 minuti dopo l’inalazione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose.

**GLI STUDI CLINICI – IN BREVE**

**Studio Carverley et al. 2010**

Studio in doppio cieco, double-dummy, randomizzato, con controllo attivo, a gruppi paralleli.

718 pazienti con BPCO grave stabile.

Dopo 4 settimane di run-in con ipratropio/salbutamolo, i pazienti sono stati trattati per 48 settimane con beclometasone dipropionato/formoterolo 400/24 µg/die (n = 237) o budesonide/formoterolo 800/24 µg/die (n = 242) o formoterolo 24 µg/die (n = 239).

**Outcome co-primari**: tasso di riacutizzazione, variazione di FEV1 mattutino pre-dose.

**Risultati**: il miglioramento del FEV1 mattutino pre-dose è stato pari a 0,077 L, 0,080 L e 0,026 L per beclometasone/formoterolo, budesonide/formoterolo e formoterolo, rispettivamente. Beclometasone/formoterolo è non inferiore a budesonide/formoterolo ed è superiore a formoterolo (p = 0,046). Il tasso complessivo di riacutizzazioni/paziente/anno era simile fra i tre trattamenti (0,414 per beclometasone/formoterolo; 0,423 per budesonide/formoterolo e 0,431 per formoterolo). La qualità di vita e i sintomi della BPCO sono migliorati in tutti i gruppi ed è diminuito l’uso di farmaci al bisogno. I trattamenti sono risultati ben tollerati.

**Conclusioni**: il trattamento per 48 settimane con beclometasone/formoterolo (400/24 μg/die) migliora la funzionalità polmonare, riduce i sintomi rispetto a formoterolo ed è sicuro e ben tollerato in pazienti con BPCO grave stabile.

**Studio FUTURE 2014**

Studio in doppio cieco, double-dummy, randomizzato, multicentrico, a gruppi paralleli.

419 pazienti con BPCO da moderata a grave.

Dopo 2 settimane di run-in, durante le quali era consentito l’uso di ipratropio bromuro come mantenimento, i pazienti sono stati trattati per 12 settimane con beclometasone dipropionato/formoterolo 400/24 µg/die (n = 211) o fluticasone propionato/salmeterolo 1000/100 µg/die (n = 208).

**Outcome co-primari**: variazione del FEV1 dalla valutazione pre-dose a quella effettuata 30 minuti dopo al giorno 1; indice di dispnea transitorio alla settimana 12.

**Risultati**: beclometasone dipropionato/formoterolo è equivalente a fluticasone propionato/salmeterolo in termini di punteggio TDI e superiore in termini di variazione del FEV1 dal pre-dose (p < 0,001). Solo nel gruppo trattato con beclometasone dipropionato/formoterolo è stato rilevato un miglioramento clinicamente rilevante (> 4 unità) nel punteggio SGRQ.

**Conclusioni**: la combinazione extrafine beclometasone dipropionato/formoterolo fornisce ai pazienti con BPCO un miglioramento della dispnea equivalente a fluticasone propionato/salmeterolo, ma una più rapida broncodilatazione.

**Studio FORWARD 2014**

Studio di fase 3, in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli.

1.199 pazienti con BPCO con almeno una riacutizzazione documentata nei 12 mesi precedenti.

I pazienti sono stati trattati per 48 settimane con beclometasone dipropionato/formoterolo 400/24µg/die (n = 602) o formoterolo 24 µg/die (n = 597).

**Outcome co-primari**: percentuale di riacutizzazione nelle 48 settimane; miglioramento del FEV1 dal basale alla settimana 12.

**Risultati**: rispetto a formoterolo, beclometasone dipropionato/formoterolo riduce il tasso di riacutizzazioni, migliora il FEV1 mattutino pre-dose, prolunga il tempo alla prima riacutizzazione e migliora il punteggio SGRQ totale. La percentuale di pazienti con eventi avversi era simile (52,1% per beclometasone dipropionato/formoterolo e 49,2% per formoterolo).

**Conclusioni**: la combinazione extrafine beclometasone dipropionato/formoterolo riduce il tasso di riacutizzazioni e migliora la funzionalità polmonare dei pazienti con BPCO grave e con precedenti riacutizzazioni.

**TECNOLOGIA MODULITE (EROGARORE SPRAY)**

L’uso corretto dell’inalatore pressurizzato, insieme alla *compliance*, è essenziale per il successo del trattamento della BPCO. Spesso però i dispositivi inalatori presentano oggettive difficoltà d’uso che, a meno di un’educazione mirata al paziente, rischia di inficiare l’efficacia della terapie, con conseguenze negative per lo stato di salute del paziente stesso.

Nel caso della doppia associazione, il **device innovativo** ideato e sviluppato da Chiesi, la tecnologia **Modulite**, produce una ‘**nube’ vaporizzata più prolungata** rispetto agli altri dispositivi consentendo al paziente più tempo per coordinare l’attivazione dell’erogazione con l’atto inspiratorio.

**LA STORIA DELLA DOPPIA ASSOCIAZIONE ICS/LABA**

Dopo il suo lancio in Germania nell'ottobre **2006** come terapia di **mantenimento dell'asma** in formulazione **spray extrafine** (Foster pMDI), il farmaco è ora commercializzato in oltre **35** paesi nel mondo, tra cui Russia e Cina, ma nei prossimi anni sono previsti ulteriori lanci.

Nel **2013** ha ottenuto l’autorizzazione all’immissione in commercio in Europa per lo schema posologico MART, *Maintenance And Reliever Therapy*, che ne permette l’impiego nei pazienti asmatici anche al bisogno.

Oltre a essere disponibile in formulazione spray, dal 2013 è in commercio in **polvere secca extrafine** (Dry Powder Inhaler con dispositivo NEXThaler**™**), con indicazione asma da moderata a grave ed è oggi impiegato in 12 Paesi europei. Anche in questo caso la formulazione extrafine garantisce una distribuzione elevata e uniforme nelle grandi e piccole vie aeree.

**MILESTONE IN BREVE**

***Tabella: Indicazioni terapeutiche approvate in Italia per la combinazione fissa ICS/LABA di Chiesi***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2007 | 2013 | 2016 |
| Spray extrafine per inalazione  *(Device Modulite)* | **Spray extrafine per inalazione**  *(Device Modulite)* | **Spray extrafine per inalazione**  *(Device Modulite)* |
| Indicazione nella terapia di mantenimento dell’asma | Indicazione nella terapia di mantenimento e al bisogno dell’asma (Studio MART) | Indicazione per il trattamento della BPCO |
|  | **Polvere secca extrafine per inalazione**  ***(Device NEXTHaler)*** |  |
|  | Indicazione nella terapia di mantenimento dell’asma |  |

1. Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto [↑](#footnote-ref-1)
2. Gupta P.P. et al.; Singapore Med J 2009; 50 (2): 193-200 [↑](#footnote-ref-2)
3. Studio FORWARD 2014 [↑](#footnote-ref-3)
4. Studio Future 2014 [↑](#footnote-ref-4)
5. Studio Carverley et al. 2010 [↑](#footnote-ref-5)
6. Studio Carverley et al. 2010 [↑](#footnote-ref-6)
7. Singh D. et al.; BMC Pulmonary Medicine 2014; 14:43 [↑](#footnote-ref-7)
8. Studio Carverley et al. 2010 [↑](#footnote-ref-8)
9. Studio Carverley et al. 2010 [↑](#footnote-ref-9)