

Paweł Śliwiński<sup>1</sup>, Adam Antczak<sup>2</sup>, Adam Barczyk<sup>3</sup>, Adam J. Białas<sup>4,5</sup>,  
Małgorzata Czajkowska-Malinowska<sup>6</sup>, Karina Jahnz-Różyk<sup>7</sup>,  
Marek Kulus<sup>8</sup>, Piotr Kuna<sup>9</sup>, Maciej Kupczyk<sup>9</sup>

<sup>1</sup>II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Pneumonologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>4</sup>Klinika Pneumonologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>5</sup>Oddział Rehabilitacji Pulmonologicznej, Centrum Leczenia Chorób Płuc i Rehabilitacji, Szpital Chorób Płuc im. Bł. Ojca Rafała Chylińskiego w Łodzi

<sup>6</sup>Oddział Chorób Płuc i Niewydolności Oddychania, Kujawsko-Pomorskie Centrum Pulmonologii w Bydgoszczy

<sup>7</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>8</sup>Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>9</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie oceny skuteczności i efektywności potrójnych wziewnych leków złożonych w leczeniu astmy. Aktualizacja 2024 dotyczy wziewnych terapii potrójnych aktualnie zarejestrowanych w Polsce

## Streszczenie

Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich pozostaje istotną przeszkodą w leczeniu astmy, skłaniając do poszukiwania nowych metod terapeutycznych, które priorytetowo traktują szybkie łagodzenie objawów, działanie przeciwzapalne i ułatwianie pacjentom przestrzegania zaleceń. Zadanie to jest dobrze realizowane przez nową formę terapii w postaci wziewnych leków potrójnie złożonych wGKS/LABA/LAMA (wziewny glikokortykosteroid/*long-acting beta-2-agonist* — długo działający beta-2-agonista/*long-acting muscarinic antagonist* — długo działający cholinolityk).

Integracja trzech leków w jednym urządzeniu do inhalacji prowadzi do zmniejszenia skutecznej dawki głównego środka terapeutycznego w leczeniu astmy — wGKS. Konsolidacja ta przynosi podwójną korzyść, minimalizując prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych zwykle związanych z wGKS, a jednocześnie optymalizując skuteczność leków rozszerzających oskrzela. Zgromadzone dowody sugerują, że dodanie LAMA do średniej lub wysokiej dawki wGKS/LABA skutkuje zmniejszeniem liczby zaostrzeń astmy w porównaniu do średniej lub wysokiej dawki wGKS/LABA, czemu towarzyszy trwała poprawa parametrów czynności płuc.

U dorosłych pacjentów doświadczających nieoptymalnej kontroli astmy pomimo leczenia średnimi/wysokimi dawkami wGKS/LABA niezależnie od przestrzegania strategii zalecanych przez *Global Initiative for Asthma* (GINA), takich jak terapia podtrzymująca i doraźna (MART, *maintenance and reliever therapy*) jako leczenie pierwszego rzutu lub alternatywne strategie drugiego rzutu — proponujemy, aby preferowany sposób intensyfikacji leczenia astmy obejmował dodanie LAMA, najlepiej w postaci SITT.

**Słowa kluczowe:** astma, leczenie astmy, wGKS/LABA, LAMA, potrójna terapia złożona z pojedynczego inhalatora, SITT

**Pneumologia Polska 2025, tom 6, nr 1: 1–12**

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński, II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: p.sliwinski@wp.pl

Copyright © 2025 PTChP

ISSN 2719–2881, e-ISSN 2719–9002

DOI: 10.5603/pp.105009

## Wstęp

Astma to ważny problem kliniczny dotyczący znacznej części populacji światowej. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia [1], w Polsce w 2022 roku żyło 1,97 mln osób z astmą. Wielkość ta została obliczona na podstawie rejestrów płatnika i była o prawie 10% niższa niż wielkość szacowana dla 2019 roku. Liczba pacjentów, którym udzielono świadczenia z głównym rozpoznaniem astmy w 2022 roku wynosiła 1,02 mln i była o 8% niższa niż w 2019 roku. Jednocześnie 2,9 mln pacjentów zrealizowało w 2022 roku recepty na refundowane leki stosowane w leczeniu astmy, co było największą liczbą osób w całym okresie obserwacji od 2013 roku. Opisane zjawisko jest złożone i aktualnie badane są jego przyczyny.

Pomimo dobrej dostępności leków wziewnych stosowanych w leczeniu astmy odsetek chorych realizujących recepty, np. na wGKS, jest nadal niski. Raport NFZ wskazuje, że „w grupie wiekowej 18–40 lat, 14,7% pacjentów zrealizowało recepty na leki refundowane z substancją czynną budesonidum na łączną liczbę określonej dawki dobowej (DDD, *defined daily dose*) pozwalającą pokryć co najmniej 33,3% teoretycznego zapotrzebowania na tę substancję. W grupie wiekowej 41–55 lat i 56–70 lat było to odpowiednio 30,7% i 42% pacjentów.

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w chorobach układu oddechowego jest wciąż na bardzo niskim poziomie i stanowi stały problem w leczeniu astmy [2]. Szacuje się, że od 30% do 70% chorych na astmę nie stosuje się do zaleceń terapeutycznych [3, 4]. Ponadto nawet do 50% pacjentów nie potrafi prawidłowo korzystać z otrzymanego inhalatora, pomimo odpowiedniego przeszkolenia [5].

Problem stosowania się do zaleceń lekarskich wciąż pozostaje istotnym wyzwaniem w leczeniu astmy. Stąd też rozwijane są nowe sposoby leczenia uwzględniające oczekiwania pacjentów do jak najszybszego zniesienia objawów choroby, przede wszystkim duszności. Zadanie to spełniają leki złożone dwuskładnikowe wGKS/LABA oraz nowa forma terapii - wziewne leki złożone trójskładnikowe wGKS/LABA/LAMA [6].

Strategię stosowania zarejestrowanych wziewnych terapii trójskładnikowych w jednym inhalatorze (SITT, *single inhaler triple therapy*) przedstawiono w raporcie GINA [7]. Nowością tej terapii inhalacyjnej jest dodanie do podstawowych leków w leczeniu astmy — przeciwwzapalnego glikokortykosteroidu i rozszerzającego w działaniu leku beta-2-agonistycznego — drugiego leku rozszerzającego oskrzela z grupy cholinolityków. Dzięki

połączeniu trzech leków w jednym inhalatorze zmniejszono skuteczną dawkę podstawowego leku w leczeniu chorych na astmę — steroidu wziewnego. W konsekwencji można spodziewać się mniejszej częstości działań niepożądanych związanych ze stosowaniem steroidów wziewnych przy jednoczesnym maksymalnym rozszerzeniu oskrzeli [8].

## Dotychczasowe rekomendacje

W czerwcu 2021 roku Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) przygotowała stanowisko dotyczące nowych wziewnych potrójnych terapii złożonych w leczeniu astmy zarejestrowanych w Polsce.

Wskazano wówczas sytuacje kliniczne, w których pacjenci mogą odnieść największe korzyści z dodania cholinolityków (LAMA) do już prowadzonej terapii złożonej z wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) i beta2-agonistów (LABA). Określono również skuteczność tych terapii na podstawie wyników badań klinicznych z użyciem wymienionych substancji stosowanych z jednego inhalatora (SITT) [9].

Analizowano wyniki randomizowanych badań klinicznych (RCT, *randomised clinical trial*) dla nowo zarejestrowanych leków trójskładnikowych (SITT) w leczeniu astmy:

- połączenia indakaterolu (IND) z furoinianem mometazonu (MF) i bromkiem glikopirionium (GB) pod nazwą handlową Enerzair® oraz
- połączenia dwupropionianu beklometazonu (BDP) z fumaranem formoterolu (FF) i bromkiem glikopirionium (GB) w inhalatorze pMDI HFA Modulite® pod nazwą handlową Trimbrow®.

Oporając się na tych danych, a także wnioskach wynikających z poprzedniego [4] stanowiska ekspertów, rekomendowano, spodziewając się największych korzyści, stosowanie wGKS/LABA/LAMA w następujących sytuacjach klinicznych:

- współwystępowanie astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP),
- brak kontroli astmy, tj. obecność objawów choroby pomimo leczenia wysokimi dawkami wGKS i LABA,
- częste infekcyjne zaostrzenia astmy,
- szybko postępujące zmniejszanie się parametrów wentylacyjnych płuc.

W podsumowaniu stanowiska, stwierdzono [10]: „Rosnąca siła dowodu wspiera rolę terapii trójskładnikowej u pacjentów, którzy nie uzyskują kontroli objawów choroby w trakcie terapii wysokimi dawkami wGKS w połączeniu z LABA, a także dostarcza podstaw dla intensyfikacji terapii

ze stopnia 4. na 5. według GINA za pomocą włączenia LAMA, a nie tylko zwiększania dawki wGKS do wysokiej.

Dotyczy to szczególnie pacjentów, którzy mogą odnieść dodatkowe korzyści z podwójnego leczenia bronchodylatoryjnego.

Wydaje się, że warto także rozważyć dodanie LAMA pacjentom leczonym jak w stopniu 4. według GINA, u których pomimo takiej terapii nadal stwierdza się istotne obniżenie wskaźników spirometrycznych.”

Skuteczność kliniczna terapii potrójnych z jednego inhalatora w astmie została oceniona przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w procesie rejestracji produktów leczniczych.

EMA oczekuje od podmiotów odpowiedzialnych (firm farmaceutycznych) przedstawienia dowodów na skuteczność kliniczną substancji czynnych, zalecając przeprowadzenie badań nakierowanych na istotne z klinicznego punktu widzenia punkty końcowe (tab. 1).

**Tabela 1. Programy kliniczne — badania III fazy — porównanie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dwóch terapii trójskładnikowych aktualnie zarejestrowanych w Europie do leczenia astmy**

Akronim badania (n = liczba pacjentów)	Trimbow		Enerzair	
	TRIMARAN (n = 1155)	TRIGGER (n = 1437)	ARGON (n = 1426)	IRIDIUM (n = 3092)
Terapia badana	BDP/FF/GLY 100/6/10 µg vs. BDP/FF 100/6 µg	BDP/FF/GLY 200/6/10 µg vs. BDP/FF 200/6 µg vs. BDP/FF 200/6 + + TIO 2,5 µg	MF/IND/GLY 160/150/50 µg lub 80/150/50 µg vs. FLU/SAL 500/50 µg + + TIO 5 µg	MF/IND/GLY 80/150/50 µg lub 160/150/50 µg vs. MF/IND 160/150 µg lub 320/150 µg vs. FLU/SAL 500/50 µg
Plan badania	52 tygodnie (ocena po 26 i 52 tygodniach)	52 tygodnie (ocena po 26 i 52 tygodniach)	24 tygodnie	52 tygodnie (ocena po 26 i 52 tygodniach)
Pre-dose FEV <sub>1</sub>				
Wskaźnik umiarkowanych/ ciężkich zaostrzeń				
Inne pomiary FEV <sub>1</sub>				
PEF				
ACQ-7 lub SGRQ lub E-RS				
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy				
Wskaźnik zaostrzeń astmy (nie umiarkowanych/nie ciężkich)				
Zużycie leków ratunkowych				
Objawy astmy				
Kontrola astmy				
Przebudzenia nocne				
FVC				
FEF 25–75%				
AQLQ				

 Pierwszorzędowy punkt końcowy  Drugorzędowy punkt końcowy

**Skróty:** ACQ-7 — *Seven-Item Asthma Control Questionnaire*; AQLQ — *Asthma Quality of Life Questionnaire*; E-RS — *Evaluating Respiratory Symptoms Questionnaire*; FEF (*forced expiratory flow*) — natężony przepływ wydechu; FVC (*forced vital capacity*) — natężona pojemność życiowa płuc; SGRQ — *St. George's Respiratory Questionnaire*

Zalecenia dotyczą konieczności wykonania co najmniej dwóch badań klinicznych, gdzie pierwszorzędownymi punktami końcowymi są: zmiana *pre-dose* FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in 1 second — natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa*) oraz wskaźnik umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń choroby.

Po przeprowadzeniu wskazanych badań klinicznych, wyniki skuteczności ocenianych terapii przedstawiono Europejskiej Agencji ds. Leków w celu rejestracji tych produktów w leczeniu chorych na astmę (tab. 2).

Europejska Agencja ds. Leków zarejestrowała obydwie preparaty w leczeniu astmy u chorych w następujących wskazaniach klinicznych:

### 1. Trimbow (BDP/FF/GB)

„Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek glikokortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w poprzednim roku” [11].

### 2. Enerzair (MF/IND/GB)

„Produkt leczniczy Enerzair Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta-2 agonistą i glikokortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku” [12].

### Nowe dane (od czerwca 2021 r. do marca 2024 r.)

Środowisko lekarskie, oprócz rekomendacji dotyczących leczenia astmy w oparciu o wyniki uzyskane w RCT, po zarejestrowaniu produktów leczniczych oczekuje kolejnych, nowych danych. Zwykle są to wyniki:

- kolejnych badań RCT pokazujące skuteczność kliniczną w kontrolowanym środowisku w określonych podgrupach pacjentów,
- badań eksperymentalnych z nowymi metodami obrazowania,

**Tabela 2. Podsumowanie skuteczności SITT w porównaniu z wGKS/LABA w badaniach RCT III fazy u pacjentów ze źle kontrolowaną astmą [11–13]**

BADANIE	Poprawa FEV <sub>1</sub> dla SITT w porównaniu z wGKS/LABA	Zmniejszenie liczby umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń w przypadku SITT w porównaniu z wGKS/LABA
TRIMARAN (BDP/FF/GB vs. BDP/FF)	57 ml (95% CI 15–99; p = 0,0080) dla DŚ	15% (RR 0,85, 95% CI 0,73–0,99; p = 0,033) dla DŚ
TRIGGER (BDP/FF/GB vs. BDP/FF) (BDP/FF/GB vs. BDP/FF + TIO)	73 ml (95% CI 26–120; p = 0,0025) dla DW –45 ml (95% CI –103–13; p = 0,13) dla DW	12% (RR 0,88, 95% CI 0,75–1,03; p = 0,11) dla DW 7% (RR 1,07, 95% CI 0,88–1,30; p = 0,50) dla DW
IRIDIUM (MF/IND/GB vs. MF/IND) (MF/IND/GB vs. FP/SLM)	76 ml (p < 0,001) dla DŚ 85 ml (p < 0,001) dla DŚ 99 ml (p < 0,001) dla DŚ 119 ml (p < 0,001) dla DW	13% (RR 0,87, 95% CI 0,71–1,06; p = 0,17) dla DŚ 15% (RR 0,85, 95% CI 0,68–1,04; p = 0,12) dla DW 19% (RR 0,81, 95% CI 0,66–0,99; p = 0,041) dla DŚ 36% (RR 0,64, 95% CI 0,52–0,78; p < 0,001) dla DW
ARGON (MF/IND/GB vs. FP/SLM+TIO)	DW i DŚ MF/IND/GLY były <i>non-inferior</i> do DW FP/SLM+TIO dla AQLQ (różnica: 0,073 i –0,038 odpowiednio; obydwą p < 0,001)  dla DW MF/IND/GLY poprawa <i>trough</i> FEV <sub>1</sub> w tyg. 8 (Δ 67 ml; p = 0,007) w tyg. 16 (Δ 66 ml; p = 0,007) w tyg. 24 (Δ 96 ml; p < 0,001) vs. DW FP/SLM + TIO  dla DŚ MF/IND/GLY vs. DW FP/SLM + TIO w tyg. 8 (Δ: 3 ml; p = 0,892) w tyg. 16 (Δ: –2 ml; p = 0,945) i w tyg. 24 (Δ: 9 ml; p = 0,713)	DŚ MF/IND/GLY vs. DW FP/SLM+TIO 4% zwiększenie (RR 1,04, 95% CI 0,77–1,39; p = 0,798)  DW MF/IND/GLY vs. DW FP/SLM+TIO 12% zmniejszenie (RR 0,88, 95% CI 0,65–1,19; p = 0,414)

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; DW — dawka wysoka; DŚ — dawka średnia; BDP — dipropionian beklometazonu; FP — propionian flutykazonu; FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in the first second*) — natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa; FF — formoterolu fumaran; GB — bromek glikopirynium; wGKS — wziewne glikokortykosteroidy; IND — indakaterol; LABA — długo działający β<sub>2</sub>-agonista; MF — furoinian mometazonu; RCT — randomizowane kontrolowane badanie; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; SITT (*single-inhaler device*) — terapia podtrzymująca z pojedynczego inhalatora; SLM — salmeterol; TIO — tiotropium

- analizy *post-hoc* z badań RCT, ukierunkowane na istotne cechy z punktu widzenia odpowiedzi na leczenie,
- danych pokazujących skuteczność leków w codziennej praktyce, uzyskiwanych zwykle w badaniach obserwacyjnych, nieinterwencyjnych (badania typu „*real life*”, dane z rejestrów medycznych) prowadzonych przez lekarzy w rzeczywistym środowisku pacjenta.

Poniżej przedstawiono przegląd istotnych pozycji z piśmiennictwa, na których podstawie, w ocenie ekspertów, można zredagować i przedstawić nowe rekomendacje, które uzupełniają poprzednie stanowisko.

## **BDP/FF/GB — nowe dane**

### **Depozycja płucna**

W badaniu [13] oceniającym depozycję płucną *in vivo* BDP/FF/GB radioznakowanego technetem-99m w inhalatorze ciśnieniowym pMDI oraz dystrybucję centralną (C, *central*) i obwodową (P, *periferal*) zdeponowanego leku wykorzystano gamma scyntyografię. W badaniu wzięło udział 10 zdrowych ochotników i 9 pacjentów z astmą. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały stosunek depozycji centralnej do obwodowej (C/P) oraz znormalizowany stosunek depozycji centralnej do obwodowej (sC/P).

U pacjentów z astmą średnia depozycja płucna wynosiła 25,5%, a u zdrowych ochotników 22,74%. Około połowa dawki w płucach została zdeponowana w obwodowych regionach płuc,  $0,52 \pm 0,07$  u zdrowych ochotników i  $0,49 \pm 0,06$  u chorych na astmę, co skutkowało wskaźnikiem C/P wynoszącymi  $0,94 \pm 0,25$  i  $1,06 \pm 0,25$  odpowiednio u zdrowych ochotników i u chorych na astmę. BDP/FF/GB był dobrze tolerowany.

W badaniu potwierdzono, że superdrobne cząstki BDP/FF/GB dostarczane przez pMDI depozycją się w obwodowych obszarach płuc z podobną proporcją cząstek osadzonych w obszarach centralnych i obwodowych. Co ważne, wzorce osadzania były podobne u zdrowych ochotników i u pacjentów z astmą, co sugeruje, że stan kliniczny nie wpływa na depozycję płucną leku.

### **Profil farmakokinetyczny**

Wytyczne dotyczące leczenia nie wprowadzają rozróżnienia między dorosłymi i nastolatkami (12–17 r.ż.) pod względem opcji terapii podtrzymującej. Terapia potrójna nie jest obecnie zatwierdzona do stosowania w leczeniu astmy w tej grupie wiekowej, ale pomimo to zdarzają się próby leczenia *off-label* młodszej populacji. W jednym

z badań porównano profil farmakokinetyczny PK/PD dla dawek terapeutycznych i ponadterapeutycznych BDP/FF/GB u dorosłych i młodzieży i oceniono ekspozycję ogólnoustrojową u nastolatków i u dorosłych, przy podobnym profilu bezpieczeństwa.

Wyniki badania [14] pokazały, że ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu BDP/FF/GB 400/24/50  $\mu\text{g}$  przez pMDI u nastolatków nie była wyższa niż u dorosłych z kontrolowaną astmą. Ponadto nie było istotnych różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, a BDP/FF/GB był dobrze tolerowany w obu grupach wiekowych.

Generalnie nie ma sygnałów bezpieczeństwa, które uzasadniałyby zmniejszenie dawki BDP/FF/GB u nastolatków z astmą. Dodatkowe badania, zwłaszcza z zastosowaniem wielu dawek, są potrzebne, aby ocenić skuteczność BDP/FF/GB u młodzieży z astmą.

Potrójna terapia wziewna w stałej dawce stosowana w leczeniu ciężkiej astmy charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i kilkoma potencjalnymi wadami, które wymagają dalszych badań.

### **Normalizacja ograniczenia przepływu powietrza**

W astmie utrwalone ograniczenie przepływu powietrza (PAL, *persistent airflow limitation*) związane jest z gorszą kontrolą choroby, pogorszeniem czynności płuc i zaostrzeniami. Korzystając z analiz *post-hoc* [15], oceniono związek między wielkością PAL mierzonego po podaniu salbutamolu (w czasie skринingu do badań klinicznych TRIGGER i TRIMARAN, ograniczeniem przepływu powietrza (AL, *airflow limitation*)) podczas stosowania superdrobnocząstkowego BDP/FF/GB w porównaniu z BDP/FF oraz ryzykiem wystąpienia umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń astmy.

Pacjenci z astmą, których cechuje obecność PAL [16], to zwykle osoby chorujące na astmę przez dłuższy czas, częściej są płci męskiej i palą papierosy. Pacjenci z PAL mają cięższą dysfunkcję małych dróg oddechowych, co objawia się większą heterogennością wentylacji przewodzących dróg oddechowych i pęcherzyków płucnych. Występuje u nich również odmienny typ zapalenia charakteryzujący się większym odsetkiem eozynocytów w płwocinie i krwi, większą liczbą monocytów we krwi i mniejszym odsetkiem makrofagów w płwocinie. Obecność PAL wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia zaostrzenia astmy niezależnie od wieku, płci, statusu palenia,

intensywności zapalenia eozynofilowego we krwi i stopnia zaawansowania choroby.

Pacjentów podzielono na podgrupy według stanu PAL w badaniu skriningowym i wielkości ograniczenia przepływu powietrza (AL) w ciągu całego okresu leczenia w następujący sposób:

- obecność PAL w badaniu skriningowym
  - uznawano, że pacjenci mieli PAL, jeśli stosunek  $FEV_1/FVC$  (*forced vital capacity* — natężona pojemność życiowa płuc) wynosił  $< 0,7$  w 10–15 min po podaniu salbutamolu,
- ograniczenie przepływu powietrza (AL) w trakcie leczenia — uznawano, że pacjenci mieli AL, jeśli stosunek  $FEV_1/FVC$  po 3 godz. od podania leku wynosił  $< 0,7$  podczas wszystkich wizyt po randomizacji.

Większość pacjentów z obecnością PAL po podaniu salbutamolu podczas skriningu miała AL podczas wszystkich wizyt w trakcie leczenia (TRIMARAN — 62,8%; TRIGGER — 66,8%). Na wizycie kontrolnej normalizację przepływu powietrza osiągał znacznie większy odsetek pacjentów otrzymujących superdrobnocząstkowy BDP/FF/GB niż otrzymujących BDP/FF [TRIMARAN 44,1 vs. 33,1% ( $p = 0,003$ ); TRIGGER 40,1 vs. 26,0% ( $p < 0,001$ )]. U pacjentów z obecnością PAL (po podaniu salbutamolu) podczas skriningu i normalizacją AL podczas wizyt kontrolnych, częstość zaostrzeń wynosiła 15% ( $p = 0,105$ ) i 19% ( $p = 0,039$ ) i była niższa w grupach TRIMARAN i TRIGGER w porównaniu z osobami z obecnością AL podczas wszystkich wizyt.

Zaobserwowano tendencję do mniejszej liczby zaostrzeń u pacjentów otrzymujących BDP/FF/GB w porównaniu z BDP/FF, a szczególnie u pacjentów, u których uzyskano normalizację AL.

Zatem względna skuteczność superdrobnocząstkowego BDP/FF/GB w porównaniu z BDP/FF była konsekwentnie większa u pacjentów z bardziej niż u tych z mniej odwracalną obturacją oskrzeli we wszystkich analizach zaostrzeń.

### **Specjalna podgrupa pacjentów — stratyfikacja według liczby eozynocytów**

W analizach *post-hoc* [17] z podgrupami pacjentów stratyfikowanymi według liczby eozynocytów we krwi, w badaniu TRIMARAN wykazano większy wpływ BDP/FF/GB w porównaniu z BDP/FF na parametry wentylacyjne płuc w grupie z liczbą  $\leq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$ . W badaniu TRIGGER liczba eozynocytów we krwi nie wpływała znacząco na względną skuteczność BDP/FF/GB w porównaniu z BDP/FF.

### **Badania „real life”**

Wpływ SITT na kontrolę astmy i jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) u pacjentów z astmą w rzeczywistych warunkach nie został jeszcze w pełni oceniony. Badanie TriMaximize<sup>18</sup>, aktualnie prowadzone w wielu krajach Europy ma na celu przedstawienie charakterystyki, ścieżek leczenia i wyników zdrowotnych 2600 pacjentów z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którym przepisano SITT — superdrobnocząstkowy BDP/FF/GB w warunkach rzeczywistych.

Badanie TriMaximize to wieloośrodkowe, wielonarodowe, prospektywne, nieinterwencyjne badanie oceniające wpływ SITT u pacjentów z astmą umiarkowaną do ciężkiej w rzeczywistej praktyce. Dane demograficzne i kliniczne są zbierane z dokumentacji medycznej pacjentów przez 12 do 36 miesięcy po przepisaniu leku. Zmiany w kontroli astmy i HRQoL są oceniane za pomocą testu kontroli astmy (ACT) i kwestionariusza jakości życia Mini Asthma (Mini-AQLQ).

Przedstawiono wyniki wstępnej analizy zmian w kontroli astmy i HRQoL u pierwszych 582 pacjentów z Niemiec, Wielkiej Brytanii, Austrii i Danii po trzech miesiącach leczenia SITT. W chwili włączenia do badania 77% pacjentów otrzymywało leczenie niesuperdrobnocząstkowym wGKS/LABA, a 23% niesuperdrobnocząstkowym wGKS/LABA/LAMA.

Średni wynik ACT w całej populacji na początku badania wynosił 14,4 punktu. Po trzech miesiącach leczenia za pomocą SITT, średnia zmiana wyniku ACT w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 3,3 punktu ( $p < 0,0001$ ) w populacji ogólnej i 3,7 punktu ( $p < 0,0001$ ) w populacji pacjentów leczonych SITT u pacjentów leczonych wcześniej wGKS/LABA. Oba wyniki przekroczyły minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID, *minimal clinically important difference*) wynoszącą 3 punkty.

Średni wynik Mini-AQLQ w całej populacji na początku badania populacji wynosił 4,1 punktu. Po trzech miesiącach leczenia SITT średnia zmiana wyniku Mini-AQLQ od wartości wyjściowej wyniosła 0,7 punktu ( $p < 0,0001$ ) w całej populacji i 0,9 punktu ( $p < 0,0001$ ) u pacjentów leczonych wcześniej wGKS/LABA, przy czym oba wyniki przekraczały wartość MCID wynoszącą 0,5 punktu.

Ponad połowa (55,8%) pacjentów osiągnęła MCID dla Mini-AQLQ i stąd uznano ich za dobrze odpowiadających na leczenie (*responders*). W podgrupie pacjentów z odpowiedzią na leczenie w Mini-AQLQ zaobserwowano średnią

zmianę wielkości ACT o 5,8 punktu ( $p < 0,0001$ ) w stosunku do jego wartości wyjściowej.

Jest to pierwsze badanie [19] typu „*real life*” pokazujące w śródkresowej analizie poprawę jakości życia i kontroli astmy [20, 21] u pacjentów z niekontrolowaną astmą umiarkowaną do ciężkiej po trzymiesięcznym leczeniu SITT (superdrobnocząstkowym BDP/FF/GB) po zmianie z wGKS/LABA lub wGKS/LABA/LAMA.

### Terapia biologiczna

Jednym z ważnych aspektów leczenia astmy jest odpowiedź na pytanie, czy terapia potrójna z pojedynczego inhalatora może pozwolić na odroczenie lub nawet uniknięcie wprowadzenia leków biologicznych w przypadku ciężkiej astmy. W prospektywnym badaniu [22], obserwowano 17 pacjentów z ciężką astmą, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli objawów pomimo leczenia wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów i dodatkowymi lekami kontrolującymi [LABA, LAMA, LTRA (*leukotrien receptor antagonist* — antagonist receptoru leukotrienu)], a więc typowych kandydatów do terapii biologicznej. Wszyscy pacjenci zostali przedstawieni na BDP/FF/GB (172/5/9  $\mu\text{g}$ ) 2 x 2 inhalacje na dobę. Po trzech miesiącach terapii nastąpiła znaczna poprawa wskaźnika kontroli astmy (ACT) (T0 vs. T3:  $14,5 \pm 5,6$  vs.  $19,0 \pm 5,3$ ,  $p < 0,01$ ), a także zmniejszenie stosunku objętości zalegającej (RV, *residual volume*) do całkowitej pojemności płuc (TLC, *total lung capacity*) (RV/TLC, T0 vs. T3:  $53,1 \pm 13,8$  vs.  $42,8 \pm 16,1$ ,  $p < 0,05$ ). Zmniejszony stosunek RV/TLC skutkował poprawą wentylacji, wymiany gazowej, mniejszym nasileniem objawów. Z tego powodu nie zaproponowano terapii biologicznej żadnemu pacjentowi biorącemu udział w tym badaniu. Wstępne wyniki wykazały, że trzymiesięczna terapia superdrobnocząstkowym BDP/FF/GB z jednego inhalatora może doprowadzić do znacznej redukcji objawów astmy i zmniejszenia rozdęcia miąższu płuc, umożliwiając odroczenie zastosowania terapii biologicznej.

Terapie biologiczne znacznie podniosły poziom naszych oczekiwań w stosunku do efektów leczenia astmy, wprowadzając nowy ambitny cel leczenia — uzyskanie remisji klinicznej. Jednak osiągnięcie takiego stanu klinicznego często może wiązać się ze znacznymi kosztami obejmującymi produkcję, podawanie, monitorowanie i potencjalne zarządzanie działaniami niepożądanymi. Opóźniając moment rozpoczęcia leczenia biologicznego poprzez skuteczne

leczenie niekontrolowanej astmy za pomocą potrójnej terapii z jednego inhalatora, pacjenci i systemy opieki zdrowotnej mogą zaoszczędzić pewne środki finansowe.

### Efektywność kosztowa

Oceniono efektywność kosztową terapii potrójnej BDP/FF/GB [23]. We wszystkich testowanych scenariuszach średnie i wysokie dawki były opłacalne w porównaniu ze średnimi i wysokimi dawkami BDP/FF u dorosłych z astmą niekontrolowaną przy stosowaniu wGKS/LABA, przy standardowym progu skłonności do opłacalności wynoszącym 20 tys. GBP/QALY z perspektywy brytyjskiego *National Health Service* (NHS). Ponadto we wszystkich scenariuszach terapia BDP/FF/GB w dużych dawkach była strategią dominującą w stosunku do wysokich dawek BDP/FF w połączeniu z tiotropium u tych pacjentów.

### Ciężkie działania niepożądane (SAE)

Terapia potrójna z jednego inhalatora (wGKS/LABA/LAMA) jest obecnie zalecana jako opcja kontrolera w czwartym stopniu astmy i jako preferowane leczenie w piątym stopniu leczenia astmy, ale żadne badania nie badały potencjalnych wad tej opcji terapeutycznej w dużej populacji astmatyków. W związku z tym celem kolejnego badania [24] było ilościowe określenie potencjalnych wad potrójnej terapii w stałej dawce (FDC, *fixed dose combination*) w astmie.

Dane od 7204 pacjentów z astmą uzyskano z badań CAPTAIN, IRIDIUM, TRIMARAN i TRIGGER.

Potrójne terapie vs. wGKS/LABA nie zwiększały ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) ogółem (RR  $-0,99$ , 95% CI  $0,83-1,18$ ) i SAE sercowych (RR  $-0,74$ , 95% CI  $0,39-1,40$ ). W analizie wrażliwości zauważono większe ryzyko naczyniowych ciężkich działań niepożądanych. Wielkość dawki wGKS nie wpływała na ryzyko zapalenia płuc.

Ostatecznie oceniono, że potrójna terapia jest bezpieczną terapią farmakologiczną u pacjentów z ciężką astmą i charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

### MF/IND/GB — nowe dane

#### Efektywność kosztowa

Oceniono opłacalność kombinacji IND/GB/MF [25] w stałej dawce w porównaniu z terapią z wielu inhalatorów (MITT, *multiple inhalers triple therapy*), w tym przypadku kombinacją

salmeterolu/flutikazonu (SAL/FLU) i tiotropium (TIO) lub salmeterolu/flutikazonu lub IND/MF u dorosłych pacjentów z astmą, z perspektywy włoskiej służby zdrowia. Wyniki analizy pokazały, że leczenie IND/GB/MF mierzone wskaźnikiem QALY poprawia jakość życia związaną ze zdrowiem o trzy miesiące, w porównaniu z leczeniem MITT: salmeterol/flutikazon i tiotropium. Wykazano, że leczenie IND/GB/MF jest efektywne kosztowo w porównaniu z rozważanymi komparatorami w kohorcie reprezentatywnej dla dorosłych pacjentów z astmą we Włoszech.

W badaniu kanadyjskim szacowanym analizą wydajności kosztów, wykazano wyższą gotowość pacjentów do płacenia, wynoszącą 50 tys. dolarów kanadyjskich/QALY (*Quality-Adjusted Life Year — długość życia skorygowana o jego jakość*) dla IND/GB/MF wśród chorych z niekontrolowaną, umiarkowaną do ciężkiej astmą, w porównaniu z SAL/FLU + TIO i SAL/FLU [26].

### Bezpieczeństwo

Dane z czterech randomizowanych badań [27], w tym 52-tygodniowych badań PALLADIUM (n = 2216) i IRIDIUM (n = 3092), 24-tygodniowego badania ARGON (n = 1426) i 12-tygodniowego badania QUARTZ (n = 802) zostały ocenione w aspekcie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego dwóch nowych wziewnych kombinacji w stałych dawkach w leczeniu astmy: (i) wGKS/LABA — MF/IND, (ii) wGKS/LABA/LAMA — MF/IND/bromek glikopirionium (GB).

W podsumowaniu nie zidentyfikowano dowodów na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe po dodaniu IND do MF lub dodaniu GB do MF/IND. Podobnie, nie znaleziono dowodów na większe ryzyko sercowo-naczyniowe niż w przypadku zwiększenia dawki wGKS lub zastosowania SAL/FLU ± TIO. Wyniki te są zgodne z aktualnym stanem wiedzy na temat bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego klas leków wGKS/LABA i wGKS/LABA/LAMA.

### Czujnik elektroniczny z aplikacją

Rejestracja i dopuszczenie do obrotu IND/GB/MF w Unii Europejskiej obejmowało również rejestrację opcjonalnego czujnika elektronicznego z aplikacją na smartfona (lub inne tego typu urządzenie), czyniąc go pierwszym „cyfrowym pomocnikiem” [28], który może być przepisywany z lekiem na astmę. Europejska Agencja ds. Leków w swoim raporcie z najważniejszych wydarzeń 2020 roku uznała tę rejestrację za jeden z „wybitnych wkładów w zdrowie publiczne” (w dziedzinie pneumonologii/alerologii).

### Poprawa stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich

Nieoptymalne przestrzeganie wziewnej terapii astmy wiąże się z niezadowolającymi wynikami klinicznymi. Cyfrowe urządzenia towarzyszące inhalatorom rejestrują stosowanie leków i wysyłają choremu przypomnienia w razie pominięcia kolejnej inhalacji, poprawiając w ten sposób wyniki leczenia choroby. W cytowanej analizie [29] oceniono w warunkach „*real life*” wpływ IND/GB/MF Breezhaler z elektronicznym czujnikiem na stosowanie leków i kontrolę objawów u pacjentów z astmą.

Retrospektywna analiza dotyczyła dorosłych astmatyków, którym przepisano Breezhaler z elektronicznym czujnikiem. Ocena obejmowała: średnie przestrzeganie zaleceń lekarskich, zmianę wyniku w teście kontroli astmy (ACT) na początku i po 30 dniach od pierwszej oceny oraz odsetek pacjentów przestrzegających zalecenia lekarskie na poziomie > 80% (w dniach 16–30 i 76–90 obserwacji).

Spośród 163 pacjentów z danymi zebranymi w czasie 90-dniowej obserwacji, co najmniej 80-procentowe przestrzeganie zaleceń lekarskich obserwowano u 82,8% i 72,4% pacjentów odpowiednio w pierwszym i trzecim miesiącu. Zmianę kontroli astmy zbadano u 60% (n = 97) pacjentów, którzy ukończyli obserwację. Na początku badania 33,0% pacjentów było dobrze kontrolowanych, a 53,6% było dobrze kontrolowanych przy drugim teście ACT po 30 dniach. Ponadto 43,3% pacjentów zgłosiło bardzo słabą kontrolę astmy na początku badania, która zmniejszyła się do 22,7% przy drugim oznaczeniu ACT, co należy interpretować jako poprawę kliniczną.

We wnioskach autorzy stwierdzili, że zastosowanie IND/GB/MF Breezhaler z cyfrowym czujnikiem u pacjentów z astmą może wpływać na poprawę kontroli objawów i poziomu przestrzegania zaleceń lekarskich.

### Podgrupa pacjentów stratyfikowana według liczby eozynocytów

Charakterystyka wyjściowa pacjenta może potencjalnie ukierunkować leczenie astmy. Z tą intencją oceniono wpływ wyjściowej liczby eozynocytów we krwi na skuteczność MF/IND/GB u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną astmą.

W analizie *post-hoc* badania IRIDIUM [30] oceniono skuteczność wysokich dawek MF/IND/GB w podgrupach pacjentów z wyjściową liczbą eozynocytów we krwi < 300 i ≥ 300 komórek/ $\mu$ l.

Ogółem do badania włączono 3065 pacjentów. W ciągu 52 tygodni stosowanie wysokiej

dawki MF/IND/GB zmniejszyło roczny wskaźnik umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń astmy o 23% i 10%, ciężkich zaostrzeń o 31% i 15%, a wszystkich zaostrzeń o 33% i 10% w porównaniu z wysoką dawką MF/IND dla podgrup odpowiednio z  $< 300$  i  $\geq 300$  eozynocytami/ $\mu\text{l}$  oraz odpowiednio o 33% i 41%, 45% i 42%, 42% i 39% w porównaniu z terapią wysoką dawką FLU/SAL.

Stosowanie MF/IND/GB wpłynęło na poprawę czynności płuc i zmniejszenie liczby zaostrzeń astmy w porównaniu z MF/IND i FLU/SAL niezależnie od wyjściowej liczby eozynocytów, co wskazuje, że liczba eozynocytów nie wpływała na skuteczność MF/IND/GB.

### **Skuteczność — poprawa FEV<sub>1</sub> — analiza post-hoc badania IRIDIUM**

W analizie *post-hoc* badania IRIDIUM [31] oceniono zmianę natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>) po 26 tygodniach leczenia u pacjentów otrzymujących średnie dawki MF/IND/GB w porównaniu z wysokimi dawkami MF/IND i FLU/SAL. Wykazano, że stosowanie średniej dawki MF/IND/GB poprawiło FEV<sub>1</sub> w porównaniu z wysoką dawką MF/IND (zmiana o 41 ml; 95% CI 7–90) i wysoką dawką FLU/SAL (zmiana o 88 ml; 95% CI 39–137) w tygodniu 26. Ten korzystny efekt utrzymywał się do 52. tygodnia badania. Wskaźniki zaostrzeń były o 16% niższe w przypadku średnich dawek MF/IND/GB w porównaniu z wysokimi dawkami MF/IND dla wszystkich przypadków zaostrzeń (łagodnych, umiarkowanych i ciężkich) oraz o 21–30% niższe w porównaniu z wysoką dawką FLU/SAL dla wszystkich (łagodnych, umiarkowanych i ciężkich), umiarkowanych lub ciężkich oraz ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowanego leczenia. We wnioskach autorzy stwierdzili, że średnia dawka MF/IND/GB poprawiła czynność płuc i zmniejszyła liczbę zaostrzeń astmy w porównaniu z dużą dawką wGKS/LABA i może być dobrą opcją terapeutyczną u pacjentów w czwartym stopniu według GINA 2022.

### **Skuteczność — pacjenci z PAL — analiza post-hoc badania IRIDIUM**

W kolejnej analizie wyników badania IRIDIUM [32] opracowano dane pacjentów z astmą z podziałem na podgrupę z obecnością PAL i podgrupę bez PAL, którzy otrzymywali wysoką dawkę MF/IND/GB (1 x/dobę), wysoką dawkę MF/IND (1 x/dobę) lub wysoką dawkę FLU/SAL (2 x/dobę). Chociaż do badania IRIDIUM włączano pacjentów

z FEV<sub>1</sub>  $< 80\%$  wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, w niniejszej analizie pacjentów z PAL cechowało FEV<sub>1</sub>  $\leq 80\%$  wartości należnej i FEV<sub>1</sub>/FVC  $\leq 0,7$  po podaniu salbutamolu. We wnioskach autorzy stwierdzili, że terapia stałą, wysoką dawką MF/IND/GB wpłynęła na poprawę parametrów wentylacyjnych płuc i zmniejszenie rocznej liczby zaostrzeń astmy w podobnym stopniu w obu analizowanych podgrupach, z obecnością i bez obecności PAL.

## **WNIOSKI**

### **Stanowisko ekspertów**

Uwzględniając przedstawione powyżej dane, eksperci podtrzymują poprzednie rekomendacje zawarte we wstępie do niniejszej aktualizacji stanowiska.

Zebrane dowody wskazują, że:

- dodanie LAMA do średniej lub wysokiej dawki wGKS/LABA zmniejsza liczbę zaostrzeń astmy w porównaniu z terapią wGKS/LABA w średniej lub wysokiej dawce, przy jednoczesnej poprawie parametrów wentylacyjnych płuc, która utrzymuje się w czasie;
- terapia SITT może potencjalnie umożliwić pacjentom uzyskanie lepszej kontroli nad objawami astmy i opóźnienie potrzeby włączenia terapii biologicznej;
- w badaniu „*real life*” wykazano poprawę jakości życia i kontroli astmy u pacjentów z niekontrolowaną astmą umiarkowaną do ciężkiej po trzech miesiącach od zmiany wGKS/LABA lub wGKS/LABA/LAMA na leczenie superdrobnocząstkowym BDP/FF/GB;
- LAMA dodany do średniej/wysokiej dawki wGKS skutecznie poprawia parametry wentylacyjne płuc niezależnie od takich cech wyjściowych, jak: płeć, wiek, status alergiczny, czas trwania choroby, wiek rozpoznania astmy i nasilenie obturacji oskrzeli;
- utrwalone ograniczenie przepływu powietrza (PAL) może być predyktorem lepszej odpowiedzi terapeutycznej; PAL występuje nie tylko w ciężkiej chorobie, ale także u znacznego odsetka pacjentów z łagodniejszą postacią choroby;
- u pacjentów z łagodną astmą PAL kojarzy się z obecnością zapalenia eozynofilowego i wyższym ryzykiem zaostrzeń; wyniki analizy *post-hoc* sugerują, że należy rozważyć zwiększenie intensywności leczenia u pacjentów z łagodniejszą astmą i PAL;
- w badaniach z superdrobnocząstkowym BDP/FF/GB w porównaniu z BDP/FF skuteczność

- leczenia była większa u pacjentów z bardziej odwracalną obturacją niż u tych z mniejszą odwracalnością obturacji oskrzeli;
- terapia stałą dawką MF/IND/GB 1 x/dobę wykazała poprawę parametrów wentylacyjnych płuc i zmniejszenie rocznej liczby zaostrzeń astmy w podgrupach pacjentów z zaostrzeniami choroby z obecną lub nieobecną PAL;
  - dodanie LAMA do wGKS/LABA nie zmienia dobrego profilu bezpieczeństwa tych leków; oceniono, że potrójna terapia superdrobnocząstkowym BDP/FF/GB charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa; wskazano, że aktualnie nie ma sygnałów uzasadniających konieczność zmniejszenia dawek preparatu dla nastolatków z astmą stosujących BDP/FF/GB (lek ten nie jest zarejestrowany w leczeniu astmy w grupie chorych 12–17 r.ż.);
  - terapia superdrobnocząstkowym BDP/FF/GB pMDI umożliwia głęboką penetrację dróg oddechowych na całej ich długości przez cząstki leków, które deponują się w podobnej proporcji w obszarach centralnych i obwodowych płuc; należy podkreślić, że wzorce osadzania się cząstek leków były podobne u zdrowych ochotników i pacjentów z astmą, co sugeruje, że stan kliniczny nie wpływa na depozycję płucną leku;
  - w analizach *post-hoc* w podgrupach pacjentów stratyfikowanych według liczby eozynocytów we krwi wykazano: w badaniu TRIMARAN większy wpływ BDP/FF/GB w porównaniu z BDP/FF na czynność płuc w grupie z liczbą  $\leq 300$  eozynocytów/ $\mu\text{l}$ ; w badaniu TRIGGER liczba eozynocytów nie wpływała znacząco na względną skuteczność BDP/FF/GB w porównaniu z BDP/FF; podobnie zastosowanie MF/IND/GB wykazało poprawę czynności płuc i zmniejszenie liczby zaostrzeń astmy w porównaniu z MF/IND i FLU/SAL niezależnie od wyjściowej liczby eozynocytów; wskazane są dalsze prospektywne badania w tym obszarze;
  - niedostateczne przestrzeganie zaleceń lekarskich we wziewnej terapii astmy wpływa na pogorszenie kontroli choroby; w celu przeciwdziałania temu niekorzystnemu zjawisku wyposażono inhalator w czujnik cyfrowy, który rejestruje stosowanie leków przez pacjenta i w razie potrzeby wysyła pacjentowi przypomnienia o braku kolejnej inhalacji, poprawiając w ten sposób skuteczność leczenia

astmy; IND/GB/MF Breezhaler jako pierwszy reprezentant SITT ma zarejestrowane takie urządzenie pomocnicze;

- terapia SITT, w której pacjent przyjmuje trzy leki z jednego inhalatora jest leczeniem mogącym w znaczący sposób poprawić stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich poprzez zmniejszenie liczby inhalatorów, brak konieczności opanowania techniki inhalacji z wielu systemów inhalacyjnych, możliwość elastyczności i indywidualizacji leczenia poprzez stosowanie niskich/średnich dawek wGKS i prostsze schematy dawkowania;
- potrójna terapia wziewna z jednego inhalatora jest efektywna kosztowo w porównaniu z potrójną terapią z wielu inhalatorów.

### Propozycje autorów

U pacjentów dorosłych, u których nie osiąga się optymalnej kontroli astmy, stosując średnie/wysokie dawki wGKS/LABA (niezależnie od stosowanej strategii podawania tych leków według GINA: ścieżka pierwsza, tj. terapia MART lub ścieżka druga), preferowaną metodą intensyfikacji terapii astmy jest dodanie LAMA, optymalnie w wersji SITT (ryc. 2).

Oznacza to, że preferujemy terapię SITT przed innymi alternatywnymi sposobami intensyfikacji terapii astmy, takimi jak:

- zwiększenie dawki wGKS,
- dodanie LTRA,
- dodanie SAMA,
- włączenie steroidów doustnych,
- leczenie biologiczne.

### Główne ustalenia

- Wziewne leki w potrójnej kombinacji, wGKS/LABA/LAMA, w jednym urządzeniu do inhalacji przynoszą podwójną korzyść w postaci zminimalizowania prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych związanych z wGKS, przy jednoczesnej optymalizacji skuteczności leków rozszerzających oskrzela.
- Terapia SITT może potencjalnie poprawić efekty leczenia astmy i odroczyć konieczność rozpoczęcia terapii biologicznej.

### Główna rekomendacja

- Terapia SITT jest proponowana jako leczenie pierwszego rzutu w porównaniu z innymi alternatywnymi metodami intensyfikacji leczenia astmy.

	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4	STOPIEŃ 5
Ścieżka 1	Leczenie podtrzymujące: niska dawka wGKS–formoterol	średnia dawka wGKS–formoterol	SITT + ewentualnie • zwiększenie dawki wGKS–formoterol • dodanie leku biologicznego • dodanie dGKS
	Lek doraźny: niska dawka wGKS–formoterol	niska dawka wGKS–formoterol	
Ścieżka 2	Leczenie podtrzymujące: niska dawka wGKS–LABA	średnia/wysoka dawka wGKS–LABA	SABA*
	Lek doraźny: SABA	SABA	

Rycina 2. Stanowisko Ekspertów PTA i PTChP przygotowane na podstawie zmodyfikowanej wersji rekomendacji GINA 2023

wGKS — wziewny glikokortykosteroid; LABA (*long acting beta-2 agonist*) — długo działający beta-2 agonista; SABA (*short acting beta-2 agonist*) — krótko działający beta-2 agonista); LTRA (*leukotrien antagonist*) — antagonist receptoru leukotirenowego; dGKS — doustny glikokortykosteroid; SITT (*single inhaler triple therapy*) — leki trójskładnikowe w jednym inhalatorze

\*dotychczas opublikowane dowody naukowe dotyczą wyłącznie połączenia SITT w terapii podtrzymującej z SABA stosowanym doraźnie; nie ma takich danych w odniesieniu do terapii doraźnej wGKS–formoterol

## Finansowanie

Publikacja została wsparta przez Chiesi Poland Sp. z o.o.

## Konflikt interesów:

P.S. — otrzymał osobiste płatności za wystąpienia publiczne od firm AstraZeneca, Berlin-Chemie Menarini, Celon Pharma, Chiesi, Polpharma, Sanofi oraz stypendium podróże od firmy Chiesi; A.A. — otrzymał stypendium podróże od firmy Chiesi, A.B. — nie ma nic do ujawnienia; A.J.B. — otrzymał osobiste płatności za wystąpienia publiczne od firm Angellini Pharma, AstraZeneca, Chiesi, Medical Innovation oraz stypendium podróże od firmy AstraZeneca; M.Cz.-M. — nie ma nic do ujawnienia, K.J.-R. — nie ma nic do ujawnienia, M.K. — nie ma nic do ujawnienia, P.K. — otrzymał osobiste płatności za wystąpienia publiczne od firm Adamed, AstraZeneca, Berlin-Chemie Menarini, Boehringer Ingelheim, Celon Pharma, Chiesi, Glenmark, Novartis, Polpharma, Teva, Zentiva; M.K. — otrzymał osobiste płatności za wystąpienia od Adamed, AstraZeneca, Berlin-Chemie Menarini, Chiesi, Abbvie, GSK, Leo Pharma, HAL Allergy, Emma, Novartis,

Sanofi, Teva, Zentiva, Lekam, Polpharma, HVD, Celon Pharma. Fundatorzy nie mieli żadnej roli w projekcie badania, w zbieraniu, analizie lub interpretacji danych, w pisaniu manuskryptu ani w decyzji o opublikowaniu wyników.

## Piśmiennictwo

1. Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowe dane. Report. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-astma> (11.02.2024).
2. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23(8): 1296–1310, doi: [10.1016/s0149-2918\(01\)80109-0](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(01)80109-0), indexed in Pubmed: [11558866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11558866/).
3. Lindsay JT, Heaney LG. Nonadherence in difficult asthma - facts, myths, and a time to act. *Patient Prefer Adherence.* 2013; 7: 329–336, doi: [10.2147/PPA.S38208](https://doi.org/10.2147/PPA.S38208), indexed in Pubmed: [23723690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23723690/).
4. Elliott R. Poor adherence to anti-inflammatory medication in asthma. *Dis Manag Health Outcomes.* 2006; 14(4): 223–233, doi: [10.2165/00115677-200614040-00005](https://doi.org/10.2165/00115677-200614040-00005).
5. Azzi E, Srour P, Armour C, et al. Practice makes perfect: self-reported adherence a positive marker of inhaler technique maintenance. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017; 27(1): 29, doi: [10.1038/s41533-017-0031-0](https://doi.org/10.1038/s41533-017-0031-0), indexed in Pubmed: [28439076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28439076/).
6. Kuziemska K, Chazan R, Doboszyńska A, et al. Terapia trójlekowa przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z jednego inhalatora a przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. *Adv Respir Med.* 2018; 86(101): 42–49, doi: [10.5603/arm.57885](https://doi.org/10.5603/arm.57885).

7. GINA 2023 Raport. <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>.
8. <https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/nowa-strategia-leczenia-dla-pacjentow-z-astma-79933/>.
9. Śliwiński P, Antczak A, Barczyk A, et al. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie nowych złożonych leków wziewnych IND/MF i IND/GB/MF w leczeniu astmy. *Pneum Pol.* 2020; 1(3): 186–194.
10. Śliwiński P, Antczak A, Barczyk A, et al. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie nowych złożonych leków wziewnych w leczeniu astmy. Aktualizacja 06/2021. *Pneum Pol.* 2021; 2(3–4): 120–125.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego TRIMBOW. Zatwierdzona 14.01.2021.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego ENERZAIR. Zatwierdzona 3.07.2020.
13. Usmani OS, Baldi S, Warren S, 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; 35(4): 179–185, doi: [10.1089/jamp.2021.0046](https://doi.org/10.1089/jamp.2021.0046), indexed in Pubmed: [35128939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35128939/).
14. Kuna P, Jerzynska J, Martini M, et al. Pharmacokinetics of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide in adolescent and adult patients with asthma. *Pharmacol Res Perspect.* 2022; 10(4): e980, doi: [10.1002/prp2.980](https://doi.org/10.1002/prp2.980), indexed in Pubmed: [35733414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35733414/).
15. Papi A, Singh D, Virchow JC, et al. Normalisation of airflow limitation in asthma: Post-hoc analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Clin Transl Allergy.* 2022; 12(4): e12145, doi: [10.1002/ctlt.12145](https://doi.org/10.1002/ctlt.12145), indexed in Pubmed: [35450196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35450196/).
16. Kole TM, Vanden Berghe E, Kraft M, et al. ATLANTIS, U-BIO-PRED, CADSET investigators. Predictors and associations of the persistent airflow limitation phenotype in asthma: a post-hoc analysis of the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med.* 2023; 11(1): 55–64, doi: [10.1016/S2213-2600\(22\)00185-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00185-0), indexed in Pubmed: [35907424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35907424/).
17. Singh D, Virchow JC, Canonica GW, et al. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Respir Res.* 2020; 21(1): 285, doi: [10.1186/s12931-020-01558-y](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01558-y), indexed in Pubmed: [33121501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33121501/).
18. Gessner C, Akyildiz B, Pohl W, et al. Impact of extrafine formulation single-inhaler triple therapy on asthma control and health-related quality of life after three months of treatment in patients with asthma: trimaximize - a real-world view from germany, united kingdom, austria and denmark. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 207: A6649.
19. Gessner C, Akyildiz B, Martini M, et al. Improvement of health-related quality of life after 3 months of treatment with extrafine single-inhaler triple therapy in asthmatics: a real-world view from Germany. <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=268249>. : 1329.
20. Greulich T, Akyildiz B, Slawinska R, et al. Improvement of asthma control after 3 months of treatment with extrafine single-inhaler triple therapy in asthmatics: a real-world view from Germany. <https://www.ers-education.org/lr/show-detail-s/?idP=269235>. : 2412.
21. Greulich T, Akyildiz B, Slawinska R, et al. Improvement of asthma control after 3 months of treatment with extrafine single-inhaler triple therapy in asthmatics: a real-world view from Germany. <https://www.ers-education.org/lr/show-detail-s/?idP=269235>. : 2412.
22. Dragonieri S, Quaranta VN, Portacci A, et al. Can single-inhaler Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium therapy postpone or save biologics for severe asthma? *Pulm Pharmacol Ther.* 2023; 83: 102270, doi: [10.1016/j.pupt.2023.102270](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2023.102270), indexed in Pubmed: [38008396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38008396/).
23. Orlovic M, Magni T, Lukyanov V, et al. Cost-effectiveness of single-inhaler extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium in patients with uncontrolled asthma in England. *Respir Med.* 2022; 201: 106934, doi: [10.1016/j.rmed.2022.106934](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106934), indexed in Pubmed: [35872377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35872377/).
24. Rogliani P, Cavalli F, Chetta A, et al. Potential drawbacks of ICS/LABA/LAMA triple fixed-dose combination therapy in the treatment of asthma: a quantitative synthesis of safety profile. *J Asthma Allergy.* 2022; 15: 565–577, doi: [10.2147/JAA.S283489](https://doi.org/10.2147/JAA.S283489), indexed in Pubmed: [35573127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35573127/).
25. Mangia PP, Gallo O, Ritrovato D, et al. Cost-Utility analysis of fixed-dose combination of indacaterol acetate glycopyrronium bromide and mometasone furoate as a maintenance treatment in adult patients with asthma not adequately controlled with a maintenance combination of a long-acting beta-agonist and a high dose of an inhaled corticosteroid who experienced one or more asthma exacerbations in the previous year. *Clin Drug Investig.* 2021; 41(9): 785–794, doi: [10.1007/s40261-021-01067-w](https://doi.org/10.1007/s40261-021-01067-w), indexed in Pubmed: [34333742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34333742/).
26. Mtibaa M, Gupta S, Muthukumar M, et al. Cost-effectiveness of once-daily, single-inhaler indacaterol acetate/ glycopyrronium bromide/mometasone furoate in patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma in Canada. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2021; 13: 957–967, doi: [10.2147/CEOR.S336915](https://doi.org/10.2147/CEOR.S336915), indexed in Pubmed: [34887668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34887668/).
27. Scosyrev E, van Zyl-Smit R, Kerstjens H, et al. Cardiovascular safety of mometasone/indacaterol and mometasone/indacaterol/glycopyrronium once-daily fixed-dose combinations in asthma: pooled analysis of phase 3 trials. *Respir Med.* 2021; 180: 106311, doi: [10.1016/j.rmed.2021.106311](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106311), indexed in Pubmed: [33711782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33711782/).
28. Brittain D, D'Andrea P, Gruen E, et al. A review of the unique drug development strategy of indacaterol acetate/glycopyrronium bromide/mometasone furoate: a first-in-class, once-daily, single-inhaler, fixed-dose combination treatment for asthma. *Adv Ther.* 2022; 39(6): 2365–2378, doi: [10.1007/s12325-021-02025-w](https://doi.org/10.1007/s12325-021-02025-w), indexed in Pubmed: [35072888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35072888/).
29. Woehrl H, Mastoridis P, Stempel D, et al. Medication adherence and asthma control with once-daily indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate breezhaler digital companion: 90-day analysis from germany. *Pulm Ther.* 2023; 9(3): 429–434, doi: [10.1007/s41030-023-00225-z](https://doi.org/10.1007/s41030-023-00225-z), indexed in Pubmed: [37120785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37120785/).
30. Kostikas K, Maspero JF, Chapman KR, et al. Efficacy of mometasone/indacaterol/glycopyrronium in patients with inadequately controlled asthma with respect to baseline eosinophil count: Post hoc analysis of IRIDIUM study. *Respir Med.* 2023; 217: 107334, doi: [10.1016/j.rmed.2023.107334](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107334), indexed in Pubmed: [37392789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37392789/).
31. van Zyl-Smit RN, Kerstjens HAM, Maspero J, et al. Triple therapy with Mometasone/Indacaterol/Glycopyrronium or doubling the ICS/LABA dose in GINA step 4: IRIDIUM analyses. *Pulm Ther.* 2023; 9(3): 395–409, doi: [10.1007/s41030-023-00234-y](https://doi.org/10.1007/s41030-023-00234-y), indexed in Pubmed: [37526856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37526856/).
32. Van Zyl-Smit RN, Kerstjens HAM, Maspero JF, et al. Efficacy of once-daily, single-inhaler, fixed-dose combination of mometasone/indacaterol/glycopyrronium in patients with asthma with or without persistent airflow limitation: Post hoc analysis from the IRIDIUM study. *Respir Med.* 2023; 211: 107172, doi: [10.1016/j.rmed.2023.107172](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107172), indexed in Pubmed: [36906187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36906187/).