

# ASMA E VARIABILITA' DEI SINTOMI

## Unmet needs e strategie terapeutiche in real life

Giovanni Passalacqua



**Allergy & Respiratory Diseases**  
**Dept. Internal Medicine-**  
**IRCCS San Martino-IST**  
**University of Genoa ITALY**

# Caratteristiche dell'asma



**GINA  
2011**

- **Malattia infiammatoria cronica delle vie aeree**
- **Infiammazione della parete bronchiale causata prevalentemente da mastociti, eosinofili e linfociti**
- **Episodi ricorrenti di sibili, tosse e dispnea**
- **Ostruzione al flusso aereo diffusa, variabile e reversibile**
- **Iperreattività bronchiale**

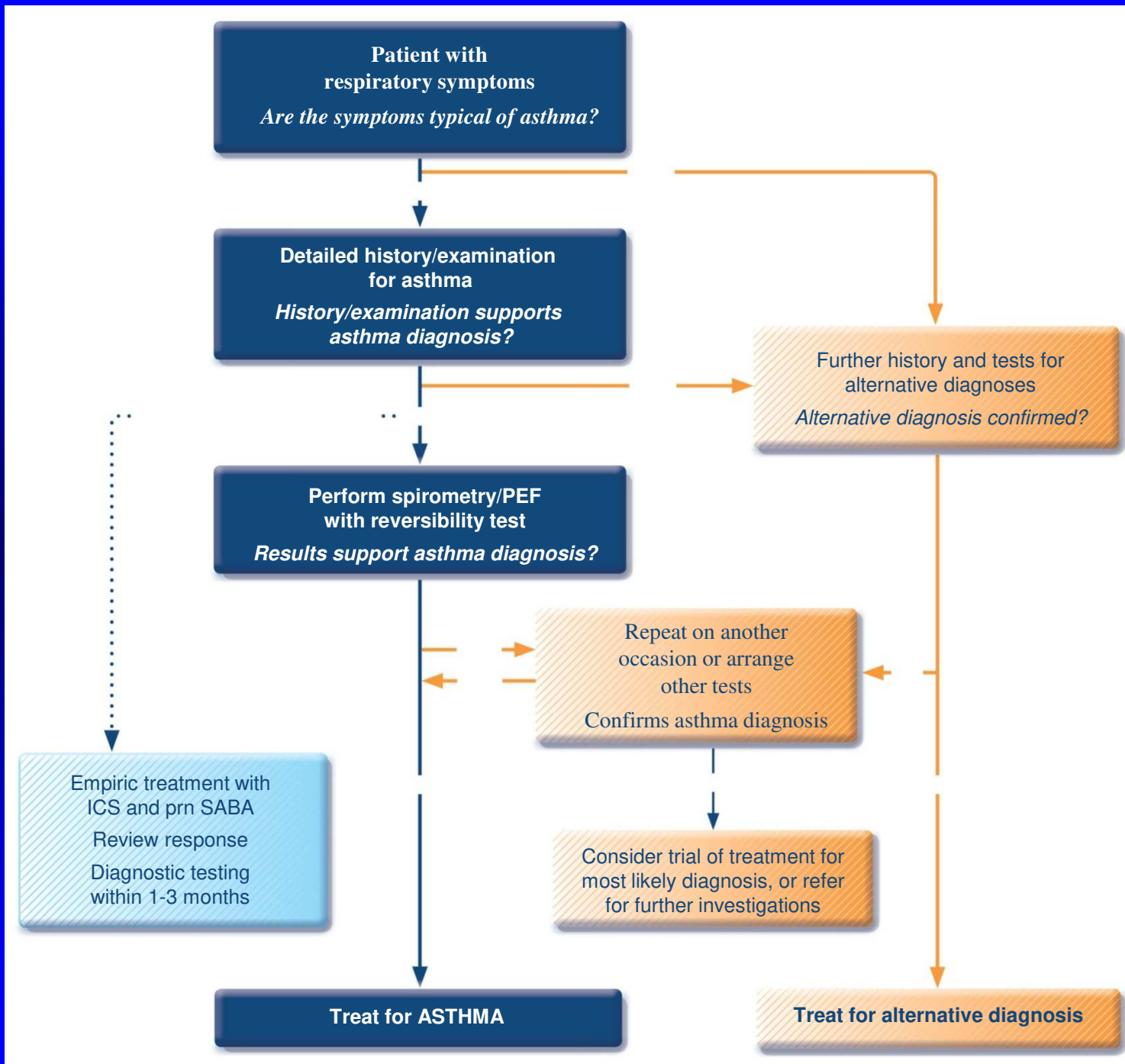
# Definition of asthma



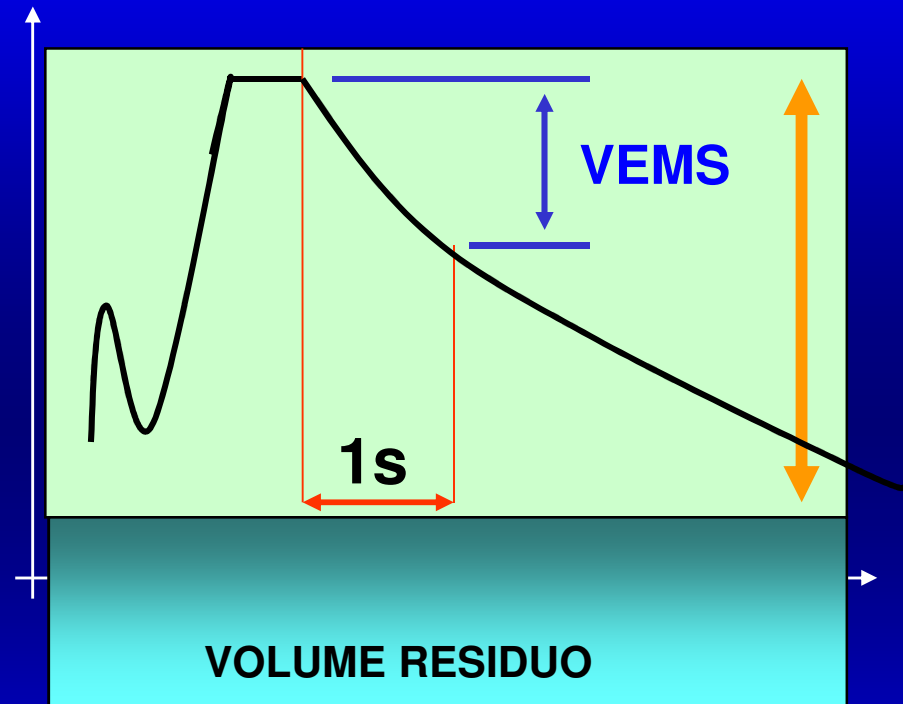
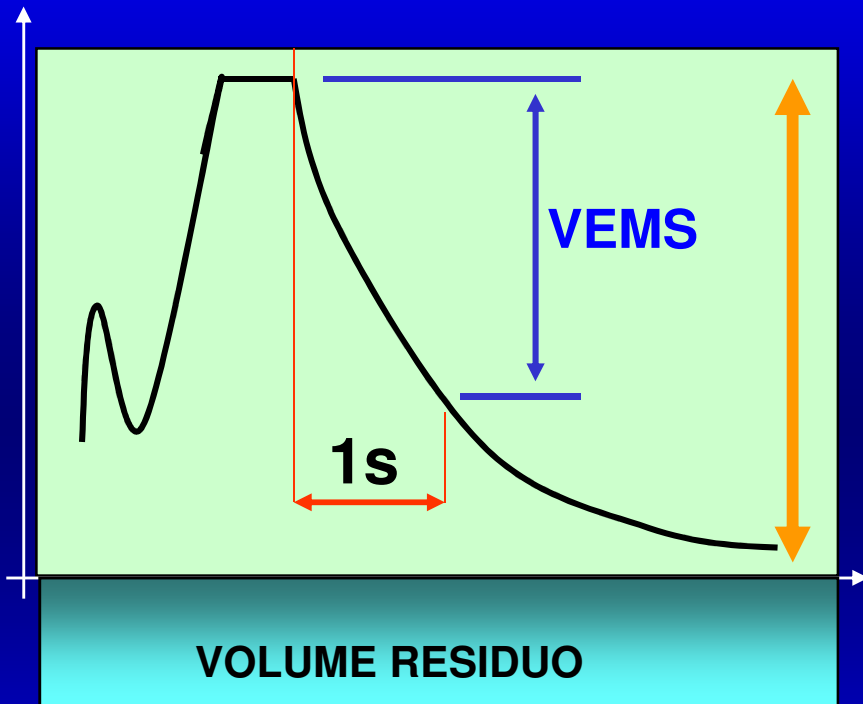
Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation.

It is defined by the history of respiratory symptoms such as wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time and in intensity, together with variable expiratory airflow limitation.

- Asthma is a common and potentially serious chronic disease that can be controlled but not cured
- Asthma causes symptoms such as wheezing, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time in their occurrence, frequency and intensity
- Symptoms are associated with variable expiratory airflow, i.e. difficulty breathing air out of the lungs due to
  - Bronchoconstriction (airway narrowing)
  - Airway wall thickening
  - Increased mucus
- Symptoms may be triggered or worsened by factors such as viral infections, allergens, tobacco smoke, exercise and stress



## Ostruzione bronchiale



Reversibilità:  $\Delta FEV_1 > 12\%$  E  $> 200$  mL

# CLASSIFICAZIONE DI GRAVITA'

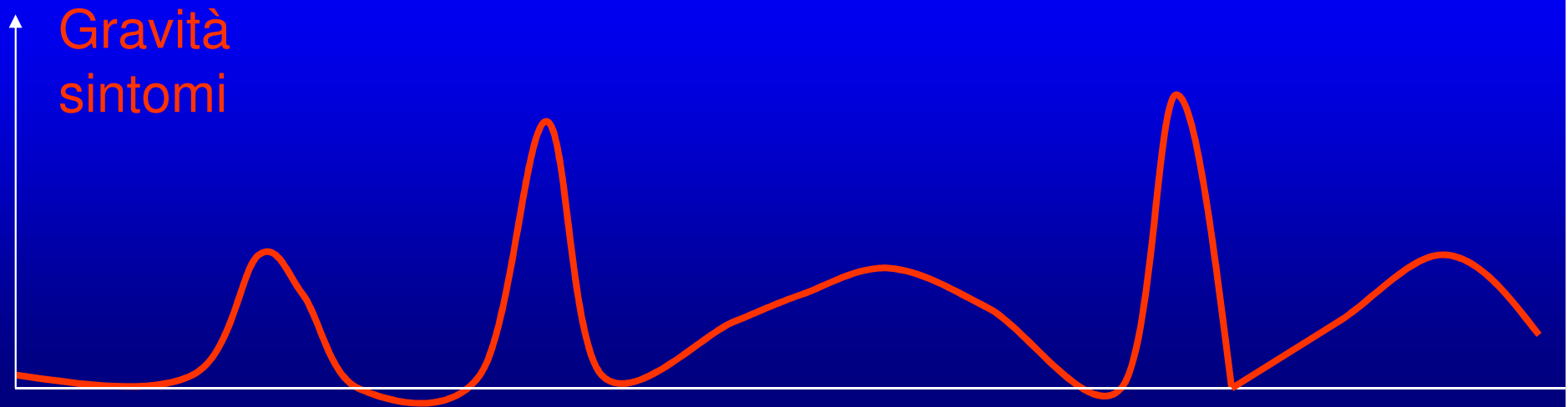


**GINA**  
**2005**

## CLASSIFICAZIONE DI GRAVITA' Caratteristiche cliniche in assenza di erapia

|  | Sintomi  | Sintomi notturni            | FEV <sub>1</sub> o PEF                 |
|--|--|-----------------------------|--|
| <b>STEP 4</b><br>Grave<br>Persistente    | Continui<br>Attività fisica limitata                                   | Frequenti                   | ≤ 60% predetto<br>Variabilità > 30%    |
| <b>STEP 3</b><br>Moderato<br>Persistente | Quotidiani<br>Attacchi che limitano l'attività                         | > 1 volta<br>Alla settimana |  |
| <b>STEP 2</b><br>Lieve<br>Persistente    | > 1 volta/setti.<br>ma < 1 volta / die                                 | > 2 volte al mese           | ≥ 80% predetto<br>Variabilità 20 - 30% |
| <b>STEP 1</b><br>Intermittente           | < 1 volta/settimana<br>Asintomatico e con normale PEF tra gli attacchi | ≤ 2 volte al mese           | ≥ 80% predetto<br>Variabilità < 20%    |

# VARIABILITA' DELL'ASMA



**Infezione virale**

Allergene

Allergene

Riduzione terapia

FATTORI SCATENANTI IL BRONCOSPASMO

# Uno strumento di controllo: ACT

Scopri il punteggio della tua asma<sup>(1)</sup>

Test per il controllo

## Test per il controllo dell'asma (ACT™)

Il seguente test può aiutare le persone asmatiche (dai 12 anni in su) a valutare se la loro asma è sotto controllo.<sup>(1)</sup>

Ti preghiamo di fare un cerchietto attorno al numero che corrisponde alla tua risposta per ciascuna domanda. In totale ci sono CINQUE domande.

Puoi calcolare il punteggio totale del test per valutare se la tua asma è sotto controllo, sommando i numeri per ciascuna delle tue risposte. Ricordati di rivedere i risultati insieme al tuo medico.

Gira la pagina per scoprire il significato del tuo punteggio.

Scopri il punteggio della tua asma

Scopri il punteggio della tua asma<sup>(1)</sup>



**1° passo:** per ciascuna domanda fai un cerchietto attorno al numero che corrisponde alla tua risposta e scrivi il numero nella casella a destra. Ti preghiamo di rispondere nel modo più sincero possibile. Questo servirà a te e al tuo medico per conoscere le condizioni effettive della tua asma.

PUNTI

Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso l'asma ti ha impedito di fare tutto ciò che avresti fatto di solito al lavoro, a scuola/università o a casa?

|        |   |              |   |         |   |           |   |     |   |  |
|--------|---|--------------|---|---------|---|-----------|---|-----|---|--|
| Sempre | 1 | Molto spesso | 2 | A volte | 3 | Raramente | 4 | Mai | 5 |  |
|--------|---|--------------|---|---------|---|-----------|---|-----|---|--|

Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso hai avuto il fiato corto?

|                            |   |                     |   |                             |   |                              |   |     |   |  |
|----------------------------|---|---------------------|---|-----------------------------|---|------------------------------|---|-----|---|--|
| Più di una volta al giorno | 1 | Una volta al giorno | 2 | Da 3 a 6 volte la settimana | 3 | Una o due volte la settimana | 4 | Mai | 5 |  |
|----------------------------|---|---------------------|---|-----------------------------|---|------------------------------|---|-----|---|--|

Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso i sintomi dell'asma (fischio, tosse, fiato corto, costrizione o dolore al petto) ti hanno svegliato/a di notte o più presto del solito al mattino?

|                            |   |                             |   |                        |   |                 |   |     |   |  |
|----------------------------|---|-----------------------------|---|------------------------|---|-----------------|---|-----|---|--|
| 4 o più notti la settimana | 1 | Da 2 a 3 notti la settimana | 2 | Una volta la settimana | 3 | Una o due volte | 4 | Mai | 5 |  |
|----------------------------|---|-----------------------------|---|------------------------|---|-----------------|---|-----|---|--|

Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso hai usato il farmaco di emergenza per inalazione o per aerosol (come Salbutamol)?

|                         |   |                       |   |                          |   |                               |   |     |   |  |
|-------------------------|---|-----------------------|---|--------------------------|---|-------------------------------|---|-----|---|--|
| 3 o più volte al giorno | 1 | 1 o 2 volte al giorno | 2 | 2 o 3 volte la settimana | 3 | Una volta la settimana o meno | 4 | Mai | 5 |  |
|-------------------------|---|-----------------------|---|--------------------------|---|-------------------------------|---|-----|---|--|

Nelle ultime 4 settimane, quanto credi di aver tenuto sotto controllo la tua asma?

|                            |   |                             |   |                            |   |                     |   |                               |   |  |
|----------------------------|---|-----------------------------|---|----------------------------|---|---------------------|---|-------------------------------|---|--|
| Per niente sotto controllo | 1 | Scarsamente sotto controllo | 2 | Abbastanza sotto controllo | 3 | Ben sotto controllo | 4 | Completamente sotto controllo | 5 |  |
|----------------------------|---|-----------------------------|---|----------------------------|---|---------------------|---|-------------------------------|---|--|

**2° passo:** somma i tuoi punti per ottenere il totale.

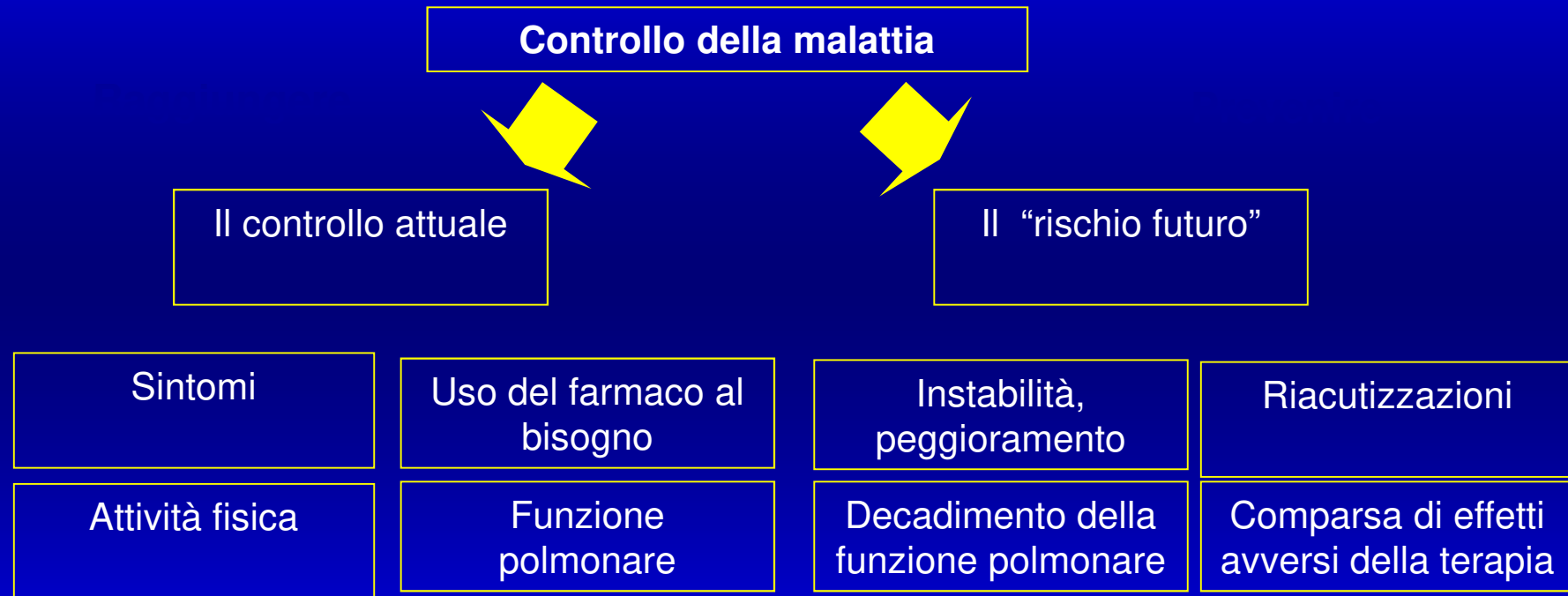
**3° passo:** gira la pagina per scoprire il significato del tuo punteggio.

TOTALE

|  |
|--|
|  |
|--|

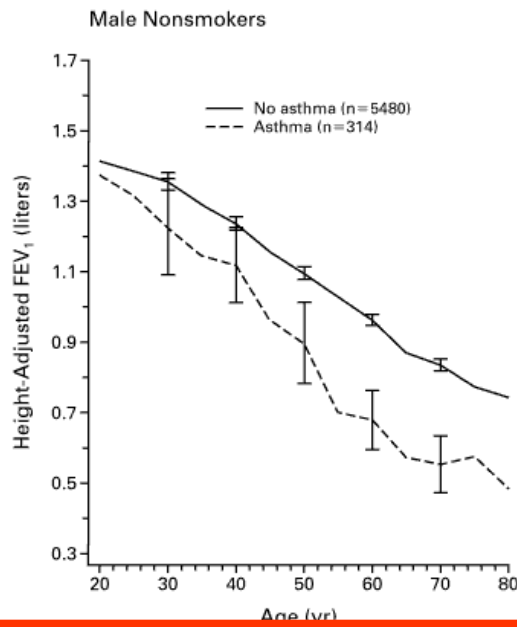
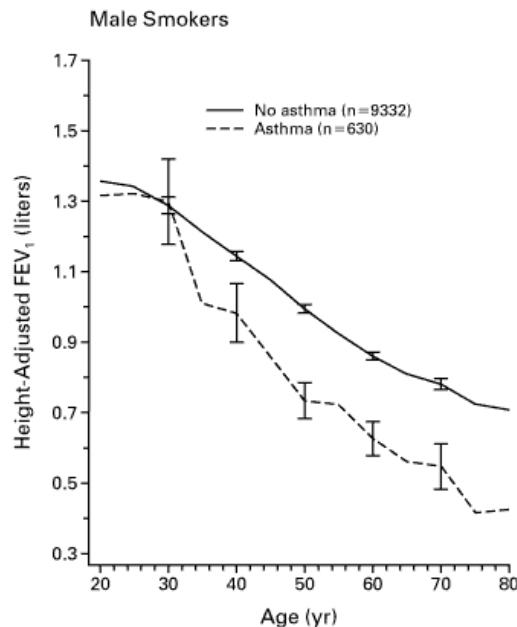
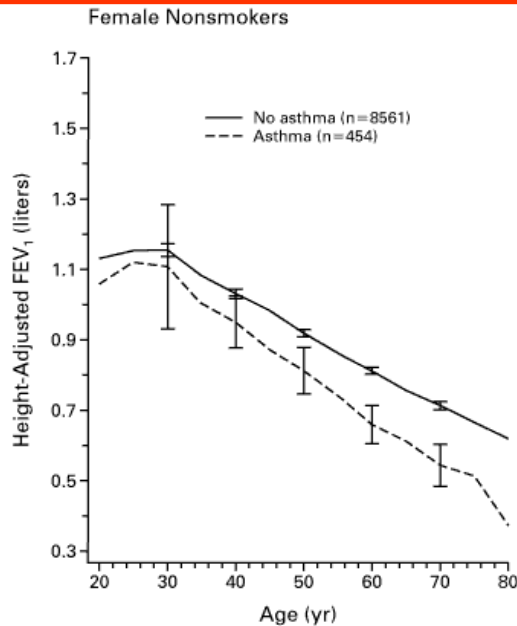
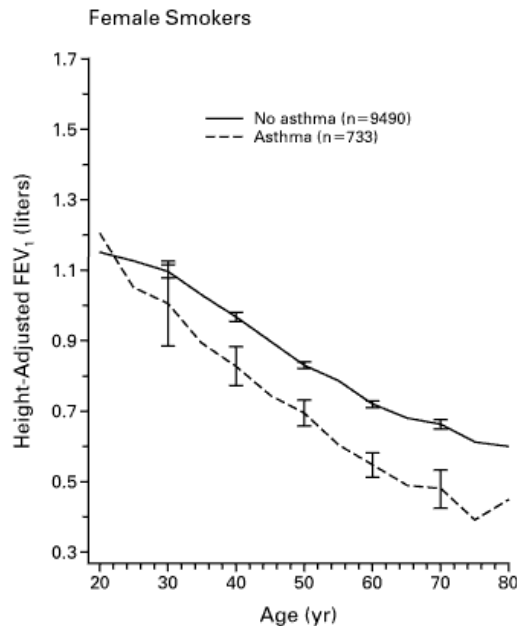


# Obiettivi del trattamento dell'asma: controllo attuale vs rischio futuro



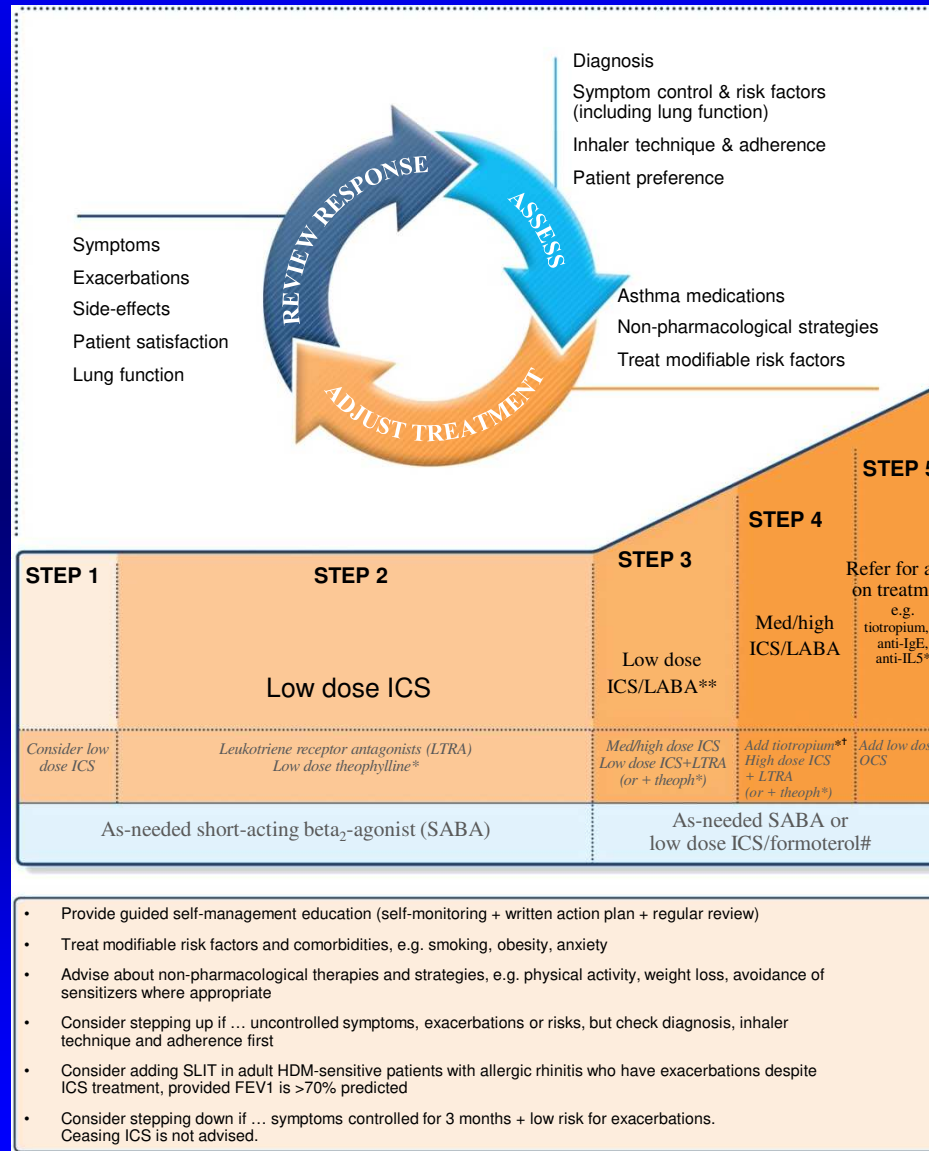
# A 15-Year Follow-Up Study of Ventilatory Function in Adults with Asthma

*Peter Lange, M.D., Ph.D.,  
Jan Parner, Jørgen Vestbo,  
M.D., Ph.D., Peter Schnohr,  
M.D., and Gorm Jensen,  
M.D., NEJM 1998*

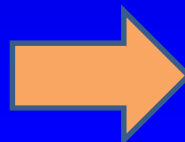


17.500 adulti  
Declino annuo del FEV<sub>1</sub>:  
22 ml non fumatori VS  
38 ml fumatori

# Stepwise approach to control asthma symptoms and reduce risk



SLIT added as an option



# DIVERSI FENOTIPI DI ASMA?

## FENOTIPO CLINICO

Intermittente/Persistente  
Brittle  
Steroid resistant  
Quasi fatale  
Insorgenza tardiva  
Ostruzione fissa

## EZIOLOGIA

Allergica  
Professionale  
Da Aspirina  
Da sforzo  
Infettiva  
Da vasculite  
Aspergillosi

## FENOTIPO

BIOLOGICO  
Neutrophilica  
Eosinophilica  
Mista  
Pauci-granulocitica

## PATOGENESI

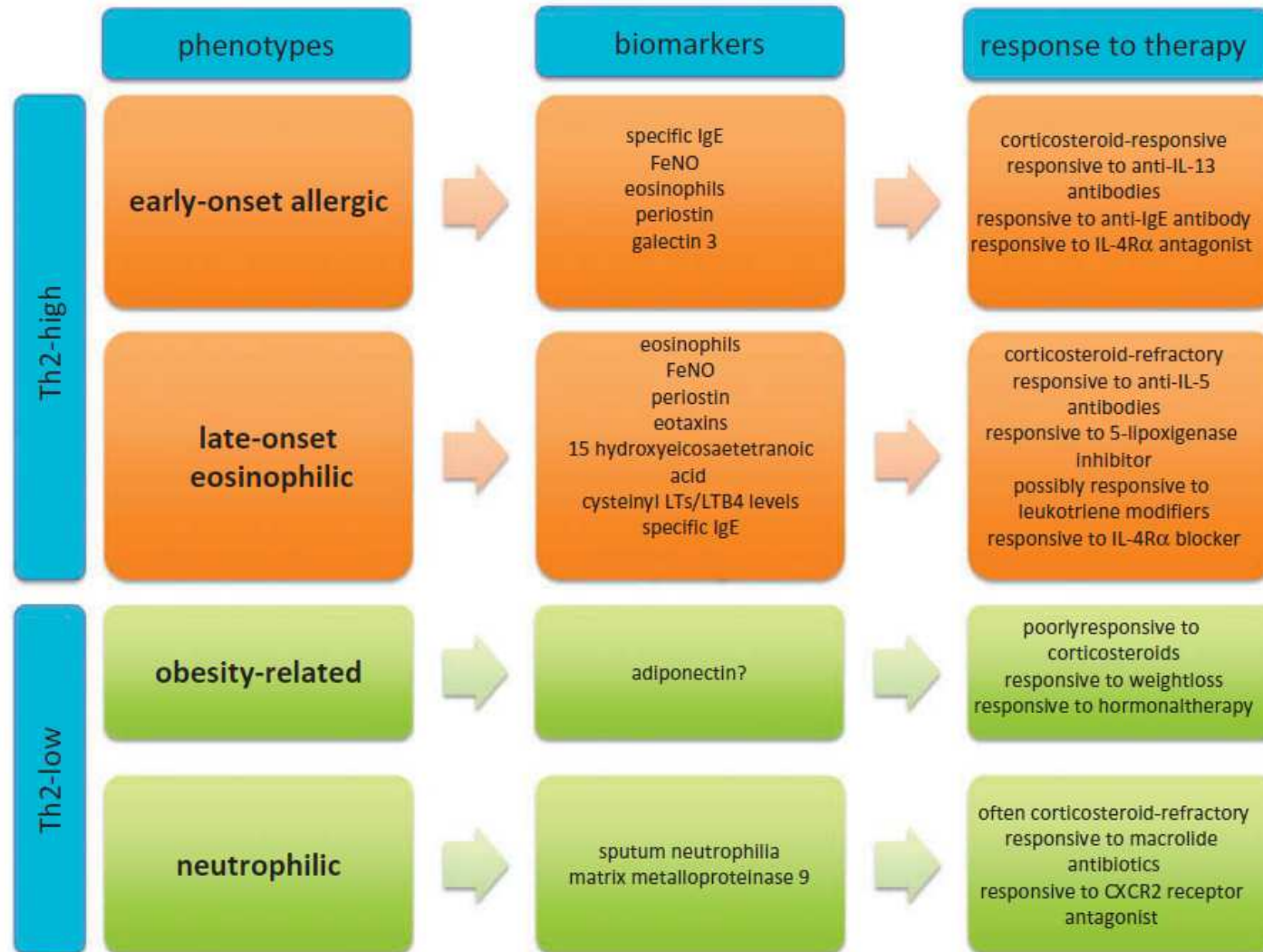
---

|               |                 |
|---------------|-----------------|
| IgE-MEDIATA   | NON IgE-MEDIATA |
| Inalanti      | Occupazionale   |
| Occupazionale | Virale          |
| Aspergillosi  | Intrinsica      |
|               | Sforzo          |

## PRESENTAZIONE

---

|               |              |
|---------------|--------------|
| ISOLATA       | EPIFENOMENO  |
| Inalanti      | Vasculiti    |
| Occupazionale | Aspergillosi |
| Esercizio     |              |
| Aspirina      |              |



## Alcune definizioni di asma grave

### **ENFUMOSA** (European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma)

Almeno una riacutizzazione nell'ultimo anno nonostante dosi di steroide inalatorio >1200 mcg beclometasone (o equivalenti) e/o ricorso a steroide orale

### **TENOR** (The Epidemiology and Natural History, Outcome and Treatment Regimens)

>1 esacerbazioni nell'ultimo anno o >1 terapie con steroide orale o >1 visite extra nonostante l'uso di almeno 3 farmaci per l'asma

### **American Thoracic Society**

1 criterio maggiore tra: steroide orale per >50% dell'anno o uso di dose massimale di steroide inalatorio.

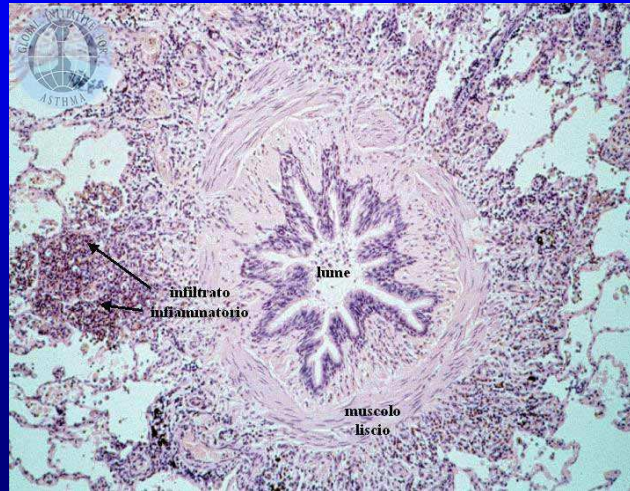
2 criteri minori tra: uso quotidiano di salbutamolo; 1 episodio di asma quasi fatale; VEMS<80%; almeno un altro farmaco oltre a steroide inalatorio; rapido peggioramento se riduzione del 25% dello steroide inalatorio

# Sintomi asmatici

Verificare gravità e funzione

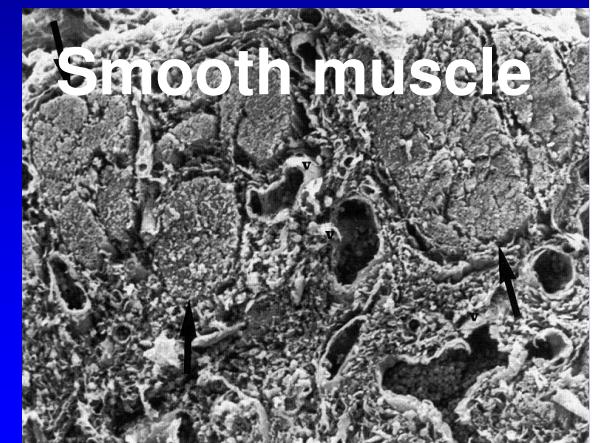


# INFLAMMATION



+

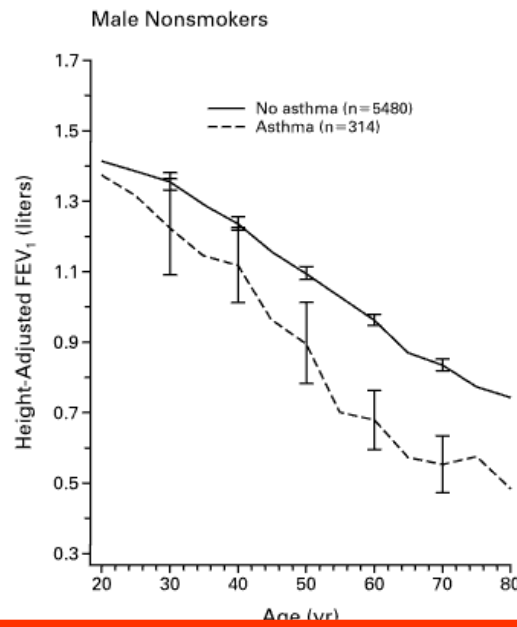
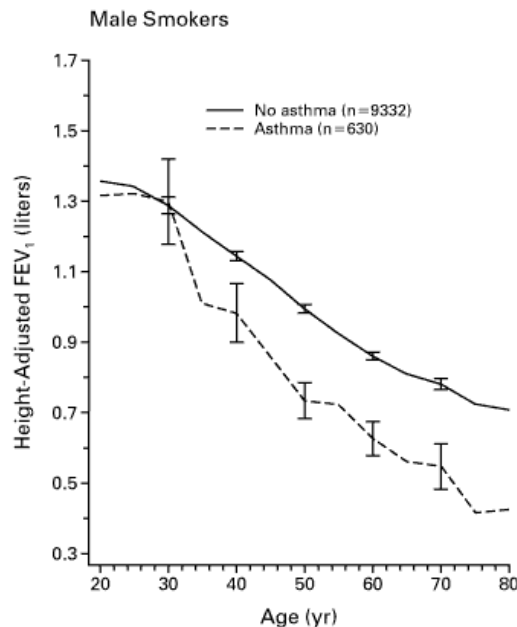
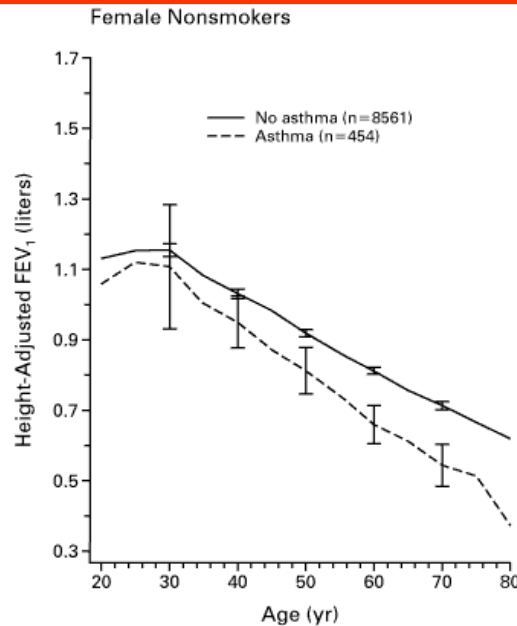
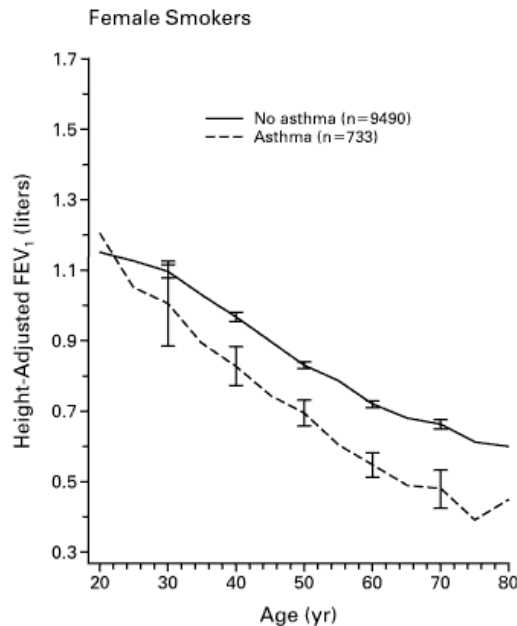
# REMODELLING





# A 15-Year Follow-Up Study of Ventilatory Function in Adults with Asthma

*Peter Lange, M.D., Ph.D.,  
Jan Parner, Jørgen Vestbo,  
M.D., Ph.D., Peter Schnohr,  
M.D., and Gorm Jensen,  
M.D., NEJM 1998*



17.500 adulti  
Declino annuo del FEV<sub>1</sub>:  
22 ml non fumatori VS  
38 ml fumatori

A Venn diagram with two overlapping circles on a blue background. The left circle is outlined in orange and contains the text 'COPD: FIXED OBSTRUCTION'. The right circle is outlined in green and contains the text 'ASTHMA: REVERSIBLE OBSTRUCTION'. The intersection of the two circles contains two lines of text: 'COPD STILL REVERSIBLE' in orange and 'ASTHMA FIXED OBSTRUCTION' in green.

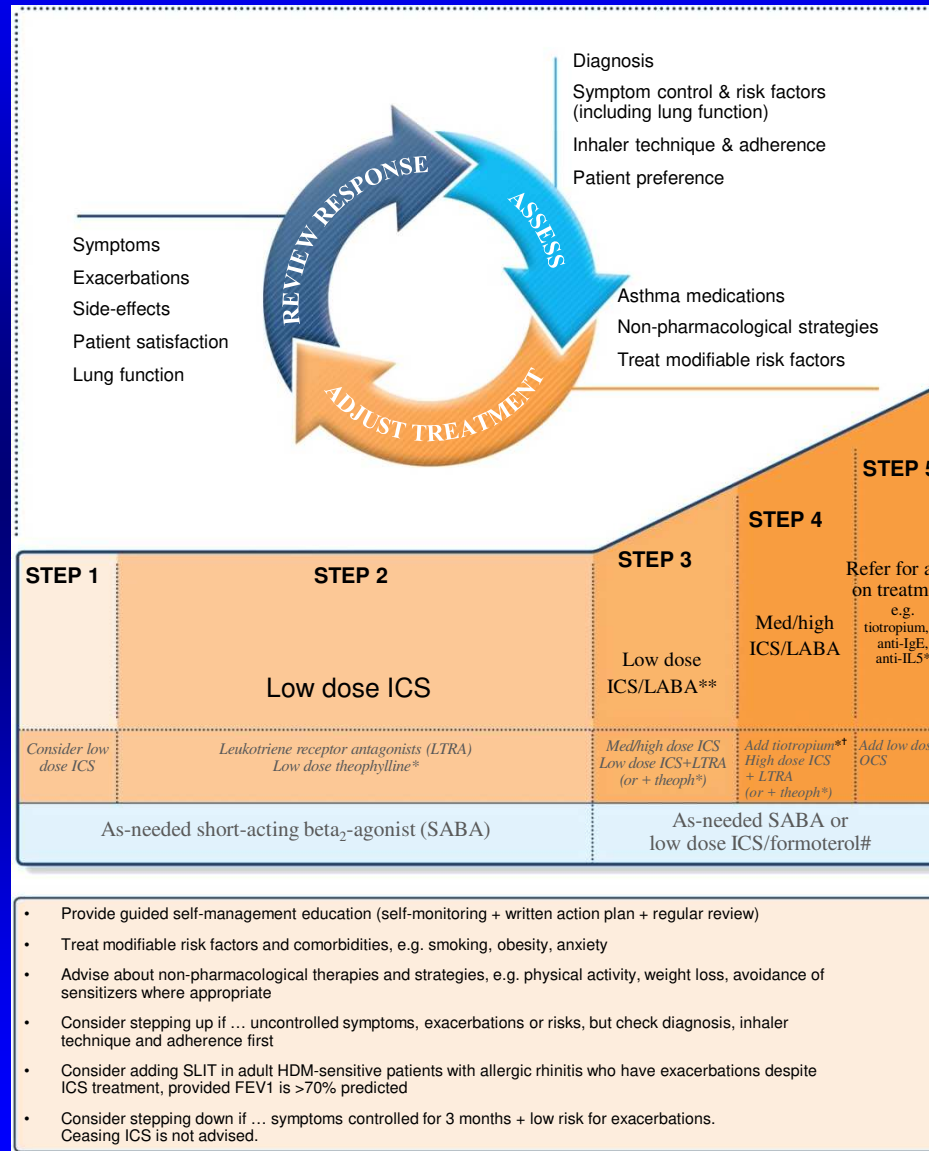
**COPD:  
FIXED  
OBSTRUCTION**

**COPD  
STILL  
REVERSIBLE**

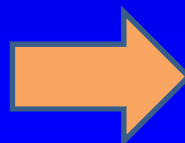
**ASTHMA  
FIXED  
OBSTRUCTION**

**ASTHMA:  
REVERSIBLE  
OBSTRUCTION**

# Stepwise approach to control asthma symptoms and reduce risk



SLIT added as an option



| MOLECOLA                                 | NOME  | DITTA                                     | DEVICE   | DOSE/INAL *  | TIMING     | INDICAZIONE ** |
|--|---|---|--|--|------------|----------------|
| <b>LONG-ACTING BETA2 AGONISTS (LABA)</b> |   |   |  |  |            |                |
| Salmeterolo                              | Serevent<br>Salmeterol<br>Salmeterol        | GSK<br>Menarini                           | Diskus/MDI<br>Diskus/MDI                           | 50/25<br>50  | Bid<br>Bid | A/B<br>A/B     |
| Formoterolo                              | Foradil                                     | Novartis                                  | MDI/DPI  | 50   | Bid        | A/B            |
| Indacaterolo                             | Hirobriz<br>Onbrez                          | Novartis<br>Novartis                      | Breezhaler capsule                                 | 150/300<br>150/300                                   | Od<br>Od   | B<br>B         |
| Olodaterolo                              | Striverdi (1)                               | Boehringer I                              | Respimat   | 2.5  | 2/Od       | B              |
| <b>LONG ACTING ANTIMUSCARINIC (LAMA)</b> |   |   |  |  |            |                |
| Tiotropio                                | Spiriva                                     | Boehringer                                | DPI (capsule)<br>handihaler<br>Mist respihaler     | 18<br>9  | Od<br>Od   | B<br>B         |
| Glicopirronio                            | Seebri<br>Tovanor                           | Novartis                                  | Breezhaler<br>Breezhaler                           | 44<br>44   | Od<br>Od   | B<br>B         |
| <b>ICS+LABA</b>                          |   |   |  |  |            |                |
| Fluticasone+salmeterolo                  | Seretide<br>Aliflus                         | GSK<br>Menarini                           | Diskus e MDI                                       | 100/50;<br>250/50; 500/50<br>50/25; 125/25<br>250/25 | Bid        | A/B            |
| Fluticasone + vilanterolo                | Relvar<br>Revinty                           | GSK<br>Menarini                           | DPI  | 92/22  | Bid        | A/B            |
| Beclometasone+ formoterolo               | Foster<br>Formodual<br>Inuver               | Chiesi<br>Chiesi<br>Novartis              | DPI, MDI<br>DPI<br>DPI                             | 100/6  | Bid        | A              |
| Budesonide + formoterolo                 | Symbicort<br>Sineptic<br>Assieme<br>Duoresp | Astrazeneca<br>Sigmatau<br>Simesa<br>Teva | Turbuhaler<br>Turbuhaler<br>Turbuhaler<br>Respimax | 160/4.5<br>320/9<br>160/4.5                          | Bid        | A/B            |
| Fluticasone + formoterolo                | Abriff<br>Flutiformo                        | Mundifarma                                | DPI<br>DPI   | 125/5; 250/10  | Bid        | A/B            |

\* mcg/dose; \*\* A= asma, B= BPCO; (1) necessario piano terapeutico

## FEW CLASSES OF STANDARD (SYNTHETIC) DRUGS:

- Bronchodilators (SABA, SAMA, LABA, LAMA, Theo)
- Inhaled corticosteroids (ICS)
- Antileukotrienes (LTRA)

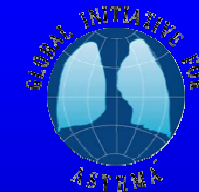
## FLOOR FOR IMPROVEMENT?

- More favourable pharmacodynamic/kynetic (new molecules, with higher potency and longer duration of action)
- More effective and targeted formulations (e.g. lower airways)
- Easier to use devices (acceptance, avoidance of errors)
- Simplified administration (compliance)
- Information/Education (compliance)

## THE BIOLOGICALS

- Limited to well-defined severe asthma (cost/benefit)
- Only two molecules currently available (Xolair, Nucala)

# Linee guida GINA: Step 3



| Adults and adolescents (12 years and older) |                  |            |       |
|---|------------------|------------|-------|
| Drug  | Daily dose (mcg) |            |       |
|   | Low              | Medium     | High  |
| Beclometasone dipropionate (CFC)*           | 200–500          | >500–1000  | >1000 |
| Beclometasone dipropionate (HFA)            | 100–200          | >200–400   | >400  |
| Budesonide (DPI)                            | 200–400          | >400–800   | >800  |
| Ciclesonide (HFA)                           | 80–160           | >160–320   | >320  |
| Fluticasone furoate (DPI)                   | 100              | n.a.       | 200   |
| Fluticasone propionate (DPI)                | 100–250          | >250–500   | >500  |
| Fluticasone propionate (HFA)                | 100–250          | >250–500   | >500  |
| Mometasone furoate                          | 110–220          | >220–440   | >440  |
| Triamcinolone acetonide                     | 400–1000         | >1000–2000 | >2000 |



# Linee guida GINA: Step 4



FARMACI DI CONTROLLO DI PRIMA SCELTA



| Adults and adolescents (12 years and older) |                  |            |       |
|---|------------------|------------|-------|
| Drug  | Daily dose (mcg) |            |       |
|   | Low              | Medium     | High  |
| Beclometasone dipropionate (CFC)*           | 200–500          | >500–1000  | >1000 |
| Beclometasone dipropionate (HFA)            | 100–200          | >200–400   | >400  |
| Budesonide (DPI)                            | 200–400          | >400–800   | >800  |
| Ciclesonide (HFA)                           | 80–160           | >160–320   | >320  |
| Fluticasone furoate (DPI)                   | 100              | n.a.       | 200   |
| Fluticasone propionate (DPI)                | 100–250          | >250–500   | >500  |
| Fluticasone propionate (HFA)                | 100–250          | >250–500   | >500  |
| Mometasone furoate                          | 110–220          | >220–440   | >440  |
| Triamcinolone acetonide                     | 400–1000         | >1000–2000 | >2000 |



# MART nei Documenti Ufficiali



## **STEP 3: One or two controllers plus as-needed reliever medication**

*Preferred option (adults/adolescents): combination low dose ICS/LABA as maintenance treatment plus as-needed SABA OR combination low dose ICS/formoterol (budesonide or beclometasone) as both maintenance and reliever treatment*

In at-risk patients, the ICS/formoterol maintenance and reliever regimen significantly reduces exacerbations and provides similar levels of asthma control at relatively low doses of ICS, compared with a fixed dose of ICS/LABA as maintenance treatment or a higher dose of ICS, both with as-needed SABA<sup>174-178</sup> (Evidence A).

## **STEP 4: Two or more controllers plus as-needed reliever medication**

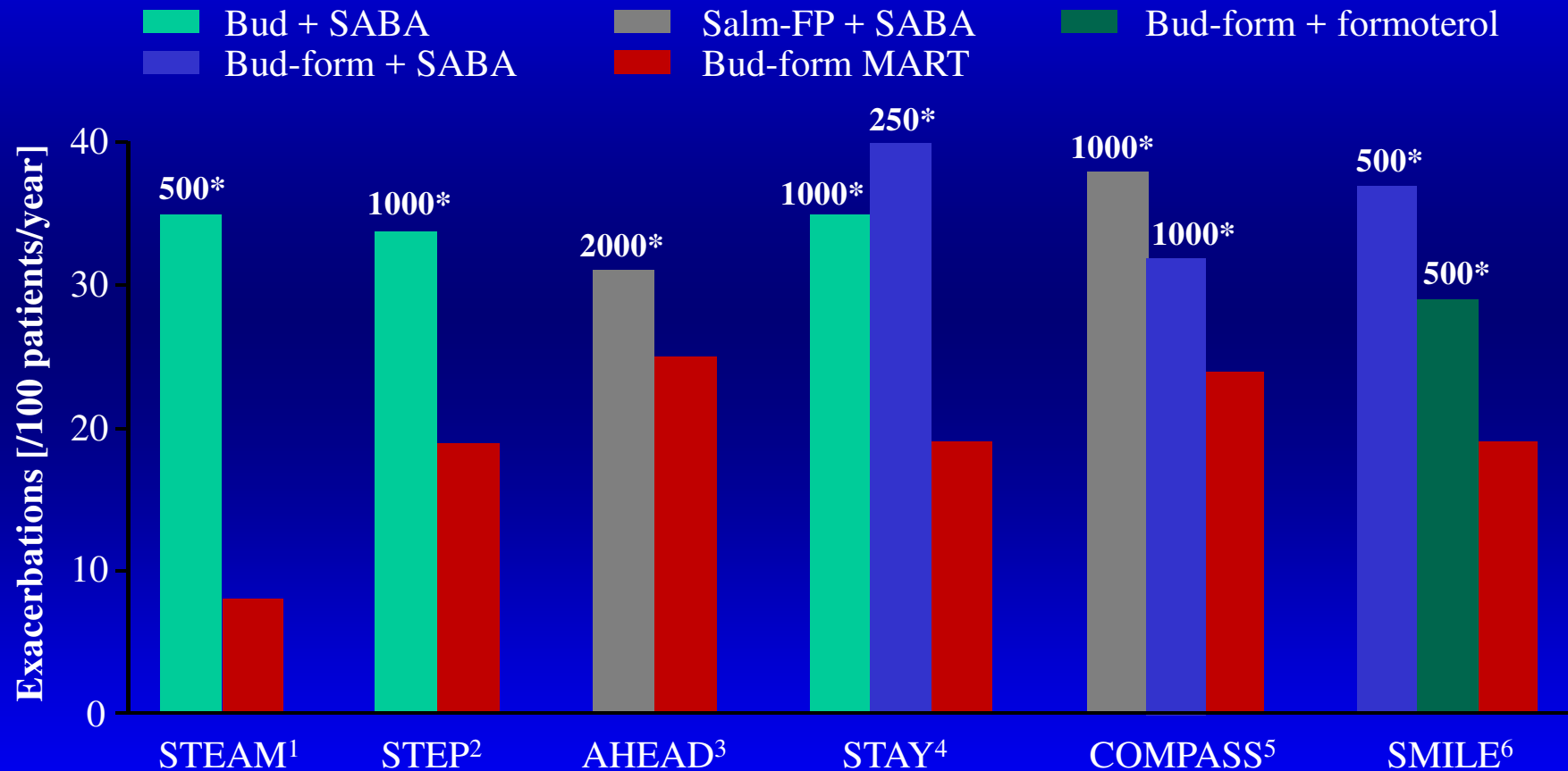
For adult and adolescent patients with  $\geq 1$  exacerbations in the previous year, combination low dose ICS/formoterol as maintenance and reliever treatment is more effective in reducing exacerbations than the same dose of maintenance ICS/LABA or higher doses of ICS<sup>178</sup> (Evidence A). This regimen can be prescribed with low dose budesonide/formoterol

The combination of rapid-onset LABA (formoterol) and low dose ICS (budesonide or beclometasone) in a single inhaler as both the controller and the reliever medication is effective in improving asthma control,<sup>146</sup> and in at-risk patients, reduces exacerbations requiring OCS, and hospitalizations<sup>174-177</sup> (Evidence A). The combination ICS/formoterol inhaler may be taken up to a maximum total formoterol dose of 72 mcg in a day (Evidence A). The benefit of this regimen in preventing exacerbations appears to be due to intervention at a *very early stage* of worsening asthma.<sup>177</sup>



# Mart riduce le riacutizzazioni

6 double-blind studies (n=14,351)



\*ICS dose of comparator (BDP equivalents)

1. Rabe K, et al. Chest 2006;129:246–56; 2. Scicchitano R, et al. Curr Med Res Opin .2004;20:1403–18;
3. Bousquet J, et al. Respir Med. 2007;101:2437–46; 4. O'Byrne P, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:129–36;
5. Kuna P, et al. Int J Clin Pract. 2007;61:725–36; 6. Rabe K, et al. Lancet 2006;368:744–53.

## FEW CLASSES OF STANDARD (SYNTHETIC) DRUGS:

- Bronchodilators (SABA, SAMA, LABA, LAMA, Theo)
- Inhaled corticosteroids (ICS)
- Antileukotrienes (LTRA)

## FLOOR FOR IMPROVEMENT?

- More favourable pharmacodynamic/kynetic (new molecules, with higher potency and longer duration of action)
- More effective and targeted formulations (e.g. lower airways)
- Easier to use devices (acceptance, avoidance of errors)
- Simplified administration (compliance)
- Information/Education (compliance)

## THE BIOLOGICALS

- Limited to well-defined severe asthma (cost/benefit)
- Only two molecules currently available (Xolair, Nucala)



Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijpharm](http://www.elsevier.com/locate/ijpharm)

### Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: An *in-vitro* comparison of Spiromax with Turbuhaler

Henry Chrystyn<sup>a,\*</sup>, Guilherme Safioti<sup>b</sup>, Johan René Keegstra<sup>c</sup>, Gokul Gopalan<sup>d,1</sup>

<sup>a</sup> Inhalation Consultancy Ltd, Yeadon, Leeds, UK

<sup>b</sup> Medical Affairs, Teva Pharmaceuticals, Helsingborg, Sweden

<sup>c</sup> Global Respiratory R&D, Teva Pharmachemie, Haarlem, The Netherlands

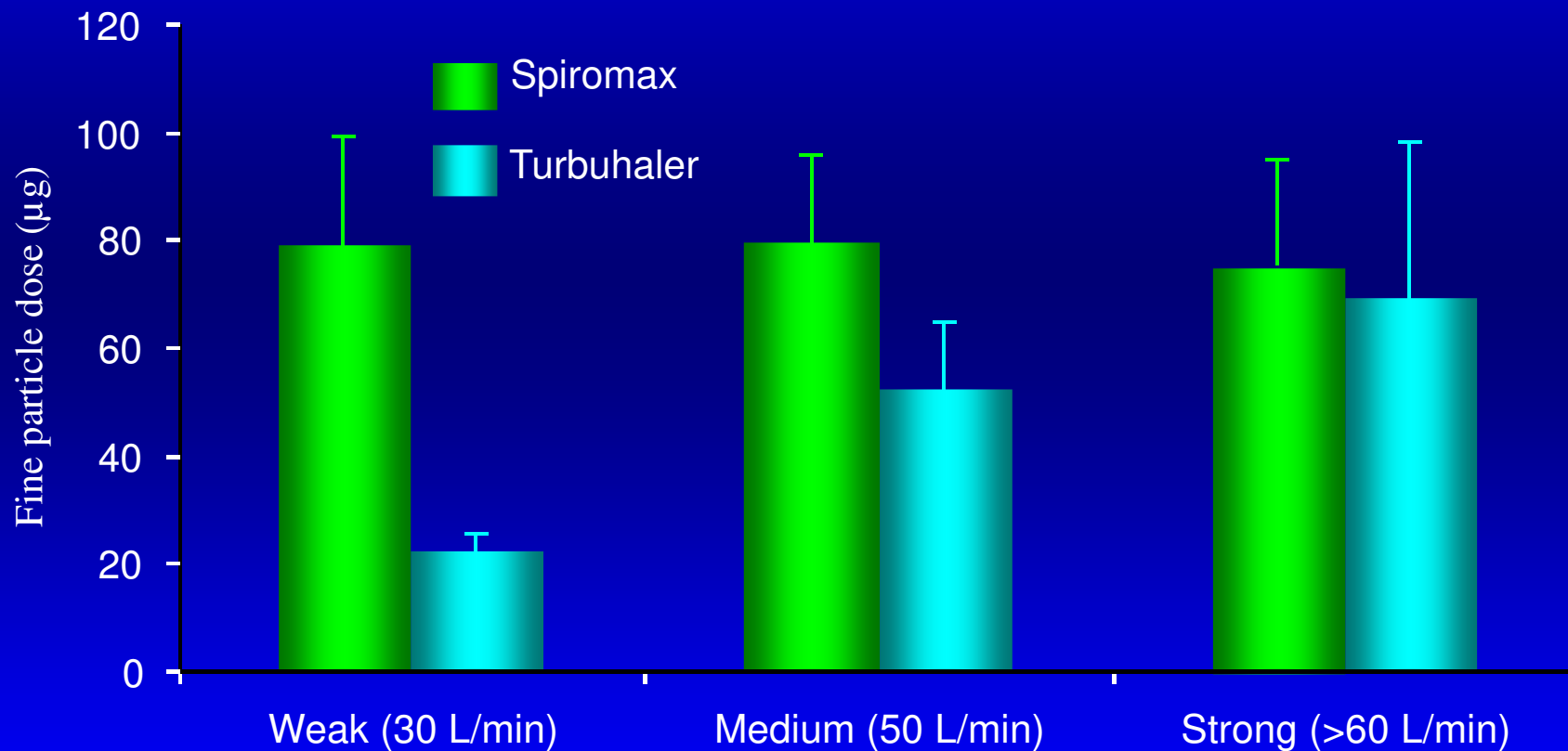
<sup>d</sup> Global Medical Affairs, Teva Pharmaceuticals, Malvern, PA, USA

#### **Obiettivo:**

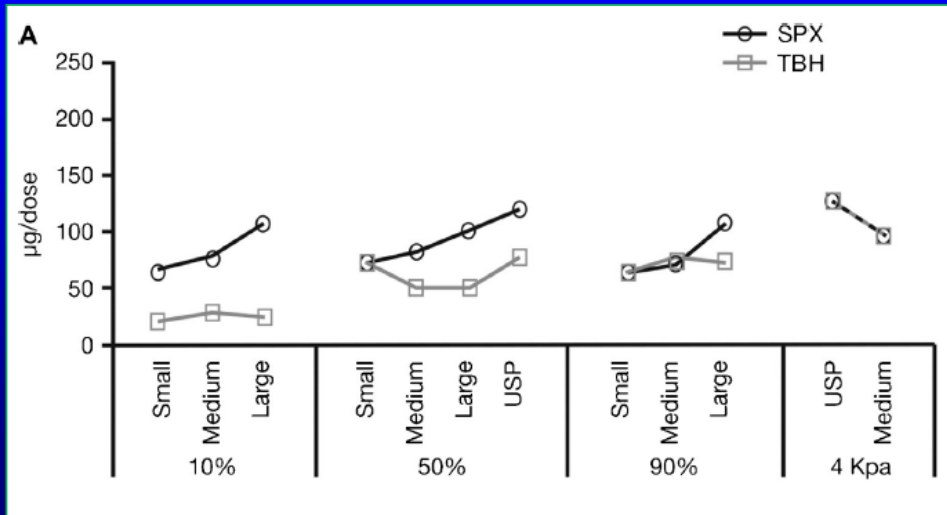
Valutare l'effetto del profilo inalatorio e della geometria della gola sulla deposizione polmonare di Budesonide e Formoterolo emessi da Spiromax e Turbohaler, utilizzando il profilo inalatorio di pazienti con BPCO.

# Fine Particle Dose (FDP) di Budesonide

Emissione di particelle fini (media + SD) dopo inalazione di Budesonide utilizzando diversi profili inalatori

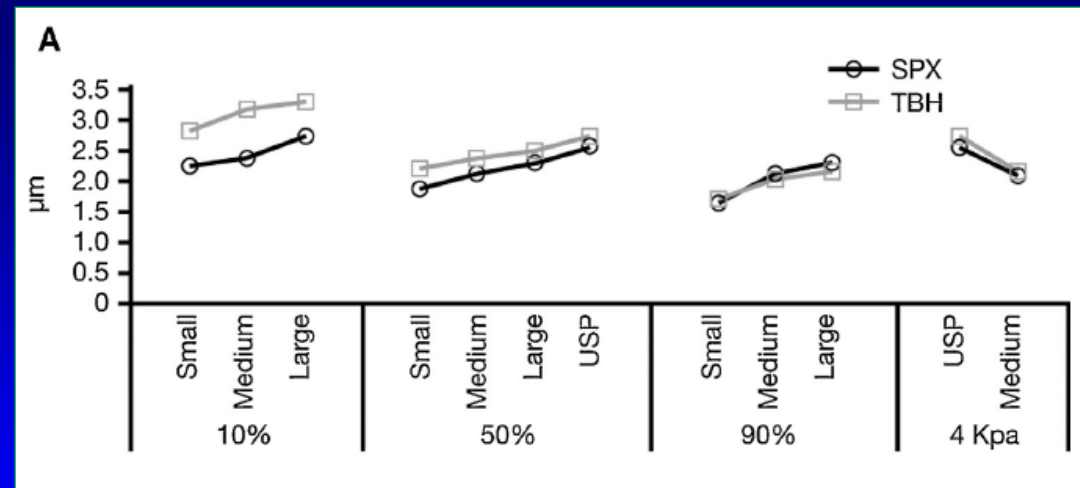


# Indipendenza dal flusso inalatorio



L'emissione di particelle fini (FPD) di Budesonide che si ottiene con Spiromax è più costante e quindi meno influenzata dal profilo inalatorio

MMAD che si ottiene con Spiromax (1.98-2.53 µm) è più costante e quindi meno influenzato dal profilo inalatorio rispetto a quello che si ottiene con Turbohaler (1.95-3.05 µm)





Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Pulmonary Pharmacology & Therapeutics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ypupt](http://www.elsevier.com/locate/ypupt)

### Onset of action of budesonide/formoterol Spiromax<sup>®</sup> compared with budesonide/formoterol Turbuhaler<sup>®</sup> in patients with COPD

Mario Cazzola<sup>\*</sup>, Josuel Ora, Alessanda Di Paolo, Ermanno Puxeddu, Luigino Calzetta, Paola Rogliani

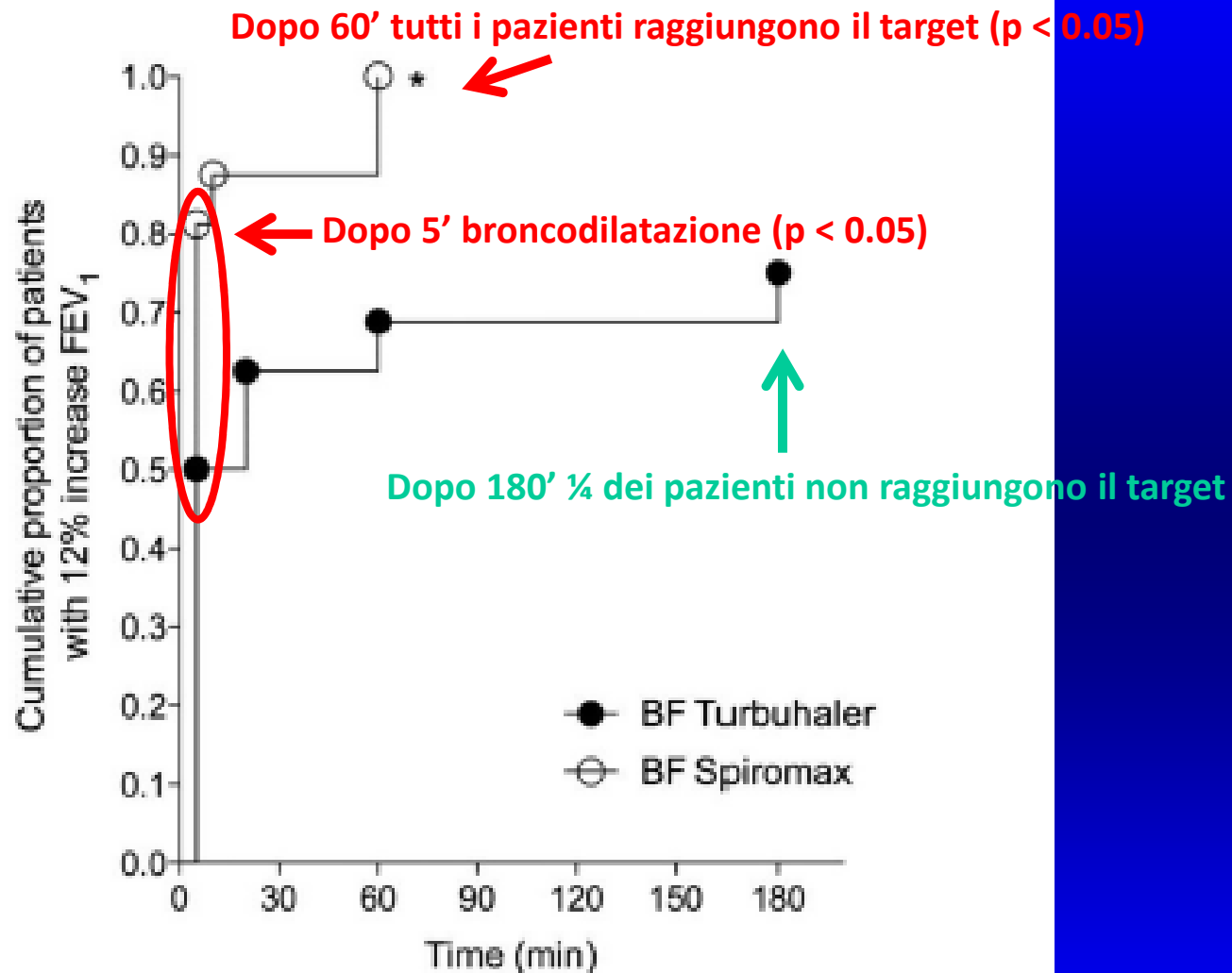
*University of Rome Tor Vergata, Department of Systems Medicine, Chair of Respiratory Medicine, Rome, Italy*

Volume 39, August 2016

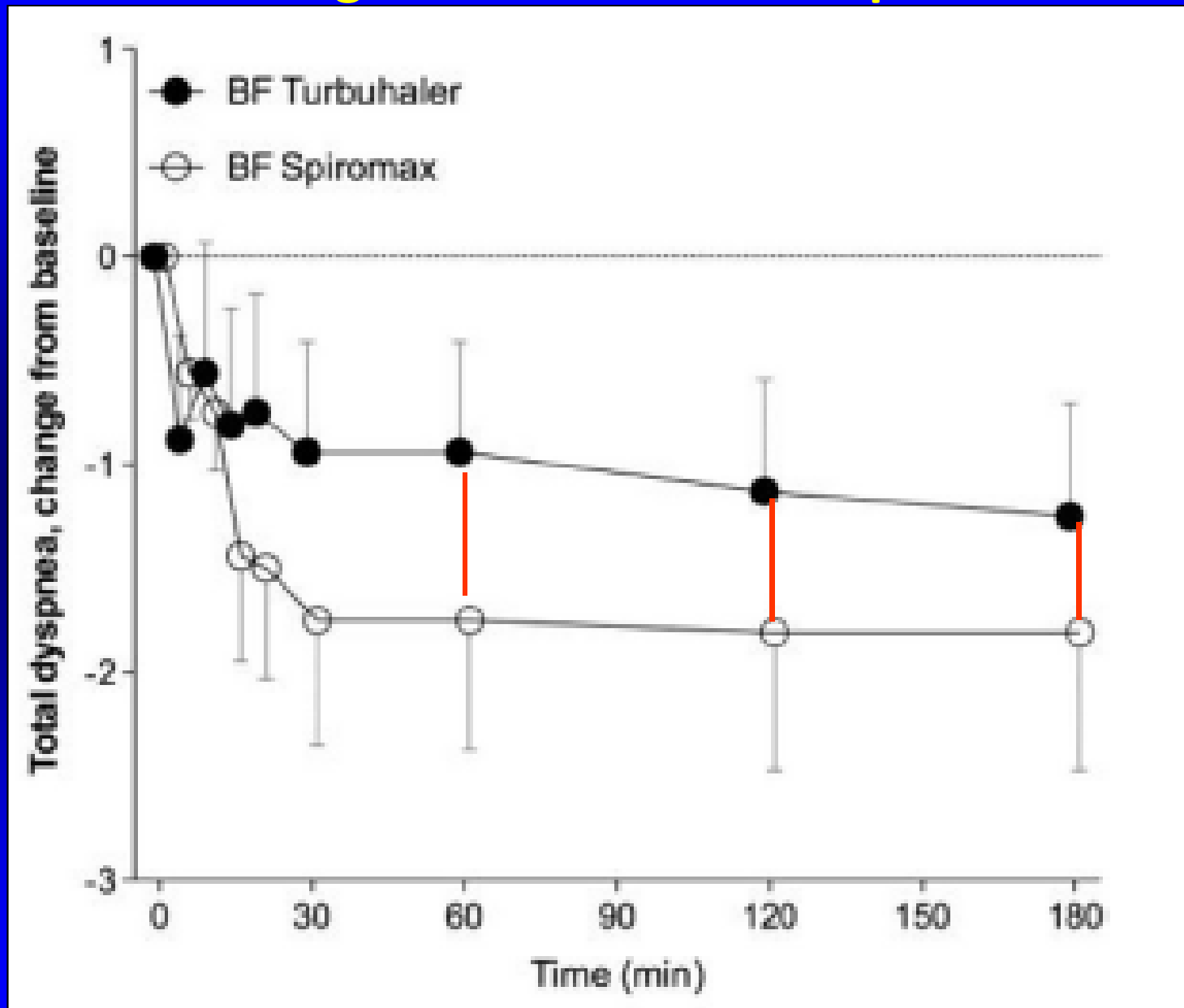
#### Obiettivo

Valutare un' eventuale differenza nell'insorgenza della broncodilatazione quando l'associazione Budesonide/Formoterolo viene erogata da Spiromax o da Turbohaler, in pazienti con BPCO stabile, di grado da moderato a grave

# Aumento del FEV<sub>1</sub> >12%



## Miglioramento della Dispnea





A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide–formoterol Spiromax<sup>®</sup> compared to budesonide–formoterol Turbuhaler<sup>®</sup> in adults and adolescents with persistent asthma

J. Christian Virchow<sup>1\*</sup>, Roberto Rodriguez-Roisin<sup>2</sup>, Alberto Papi<sup>3</sup>, Tushar P. Shah<sup>4</sup> and Gokul Gopalan<sup>4,5</sup>

**ASSET**

### **Obiettivo primario**

Stabilire la non inferiorità di Duoresp Spiromax (BF 160/4.5µg) vs Symbicort Turbohaler in pazienti con asma persistente

### **Obiettivo secondario**

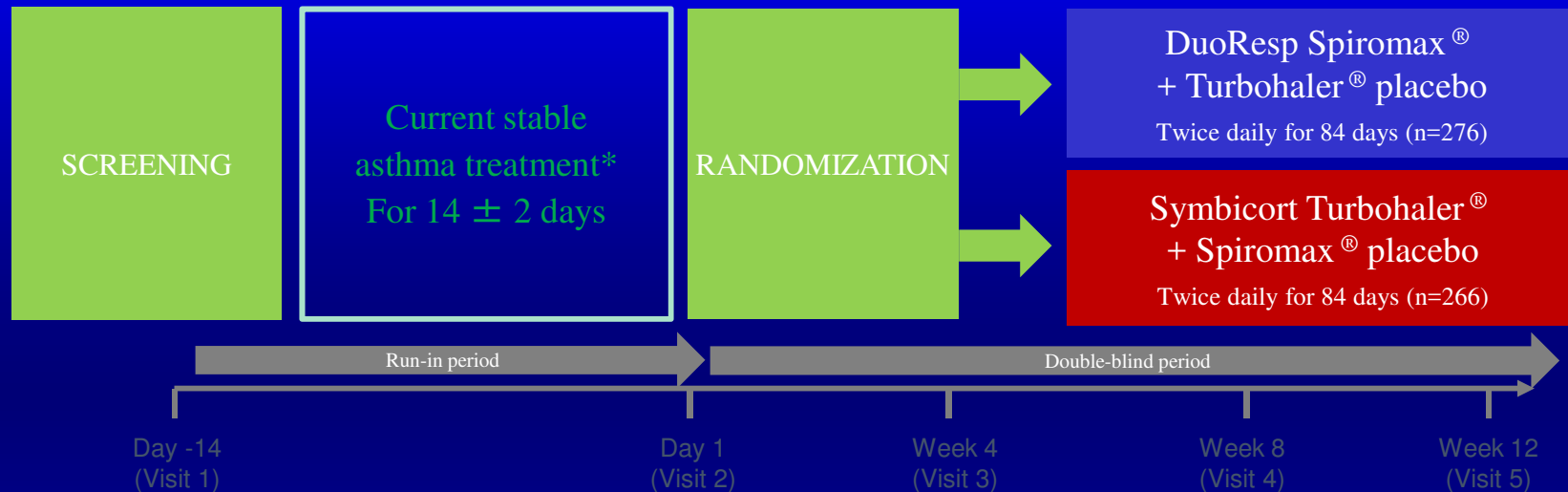
Valutare la preferenza / soddisfazione e facilità d'uso del device Spiromax rispetto al Turbohaler

Valutazione dei parametri di sicurezza nelle 12 settimane di trattamento

# ASSET



## Non-inferiority Phase 3b study



## RESULTS

**EFFICACY**  
DuoResp Spiromax<sup>®</sup>  
was non-inferior to  
Symbicort Turbohaler<sup>®</sup>

**SAFETY**  
No apparent differences  
between the two products  
in safety/tolerability

**BIOEQUIVALENCE**  
The two products are  
therapeutically equivalent

DuoResp Spiromax<sup>®</sup> was as effective as Symbicort Turbohaler<sup>®</sup>  
in asthma patients, with a similar safety profile

PEF: peak expiratory flow

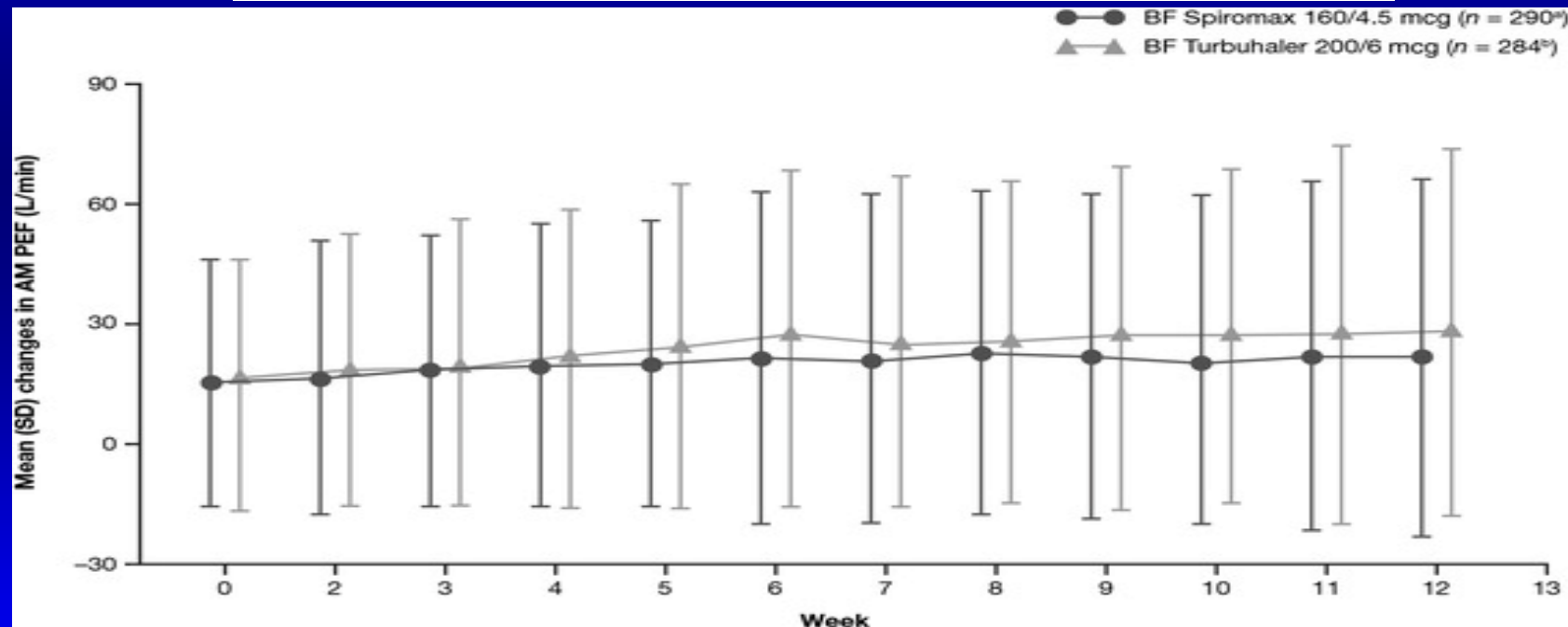
J. Christian Virchow, Papi A. et al\_ BMC Pulmonary Medicine (2016) 16:42



# A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide–formoterol Spiromax<sup>®</sup> compared to budesonide–formoterol Turbuhaler<sup>®</sup> in adults and adolescents with persistent asthma



J. Christian Virchow<sup>1\*</sup>, Roberto Rodriguez-Roisin<sup>2</sup>, Alberto Papi<sup>3</sup>, Tushar P. Shah<sup>4</sup> and Gokul Gopalan<sup>4,5</sup>



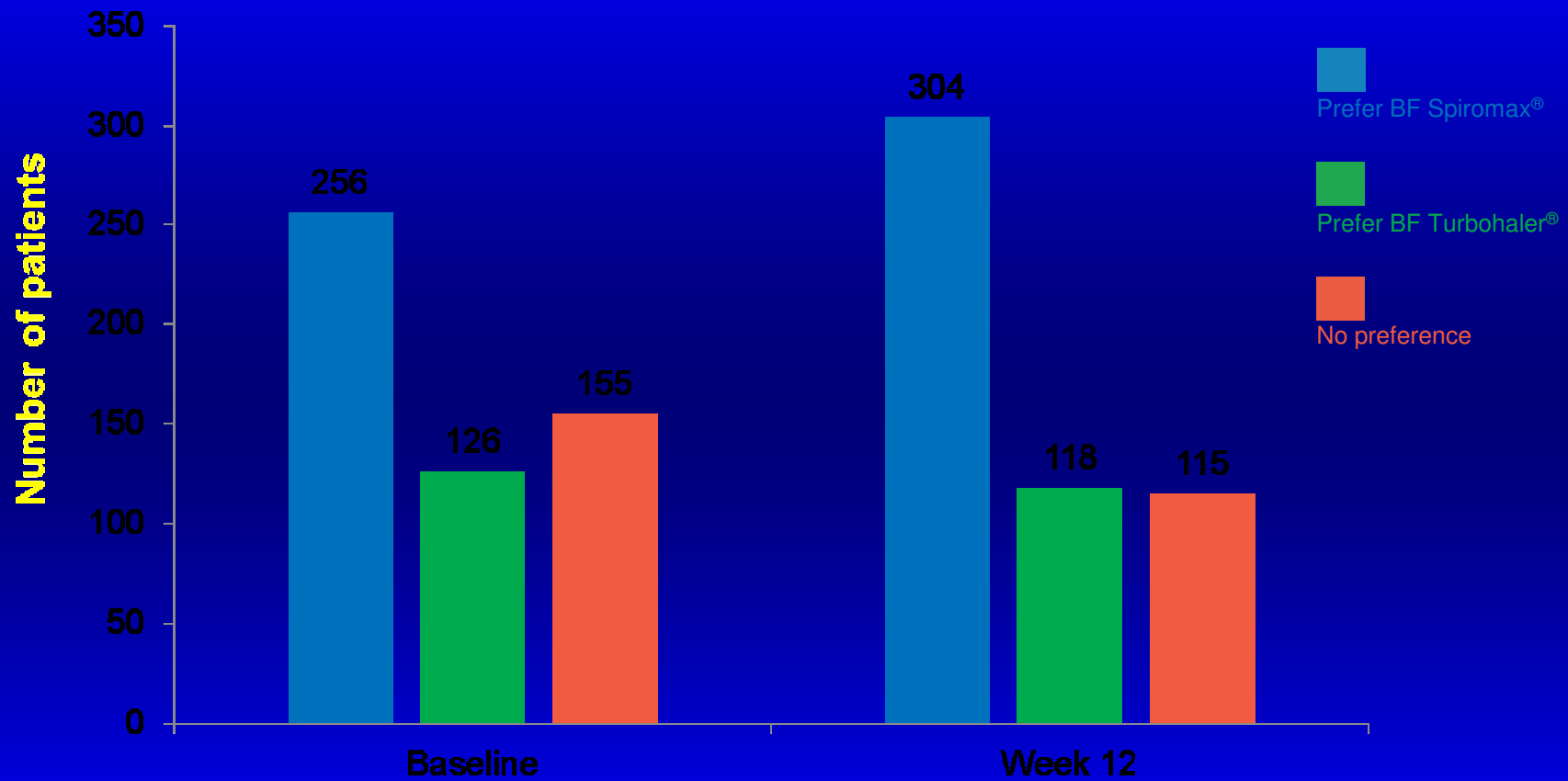
This study demonstrates the non-inferiority of BF Spiromax vs BF Turbuhaler in patients ( $\geq 12$  years) with asthma. More patients preferred the Spiromax device over Turbuhaler for its performance, and were willing to continue therapy with BF Spiromax beyond the 12-week study period.

# ASSET: Secondary endpoint – PASAPQ

|         | Domain      |             | Question                | Description                 |
|---------|-------------|-------------|-------------------------|-----------------------------|
| Part I  | Total score | Performance | Q1                      | Overall feeling of inhaling |
|         |             |             | Q2                      | Inhaled dose goes to lungs  |
|         |             |             | Q3                      | Amount of medication left   |
|         |             |             | Q4                      | Works reliably              |
|         |             |             | Q5                      | Ease of inhaling a dose     |
|         |             |             | Q10                     | Using the inhaler           |
|         |             | Convenience | Q11                     | Speed medicine comes out    |
|         |             |             | Q6                      | Instructions for use        |
|         |             |             | Q7                      | Size of inhaler             |
|         |             |             | Q8                      | Durability of inhaler       |
|         |             |             | Q9                      | Ease of cleaning inhaler    |
|         |             |             | Q12                     | Ease of holding during use  |
|         |             |             | Q13                     | Convenience of carrying     |
|         |             |             | Q14                     | Overall satisfaction        |
| Part II | Stand alone | *           | Preference              |                             |
|         |             | *           | Willingness to continue |                             |

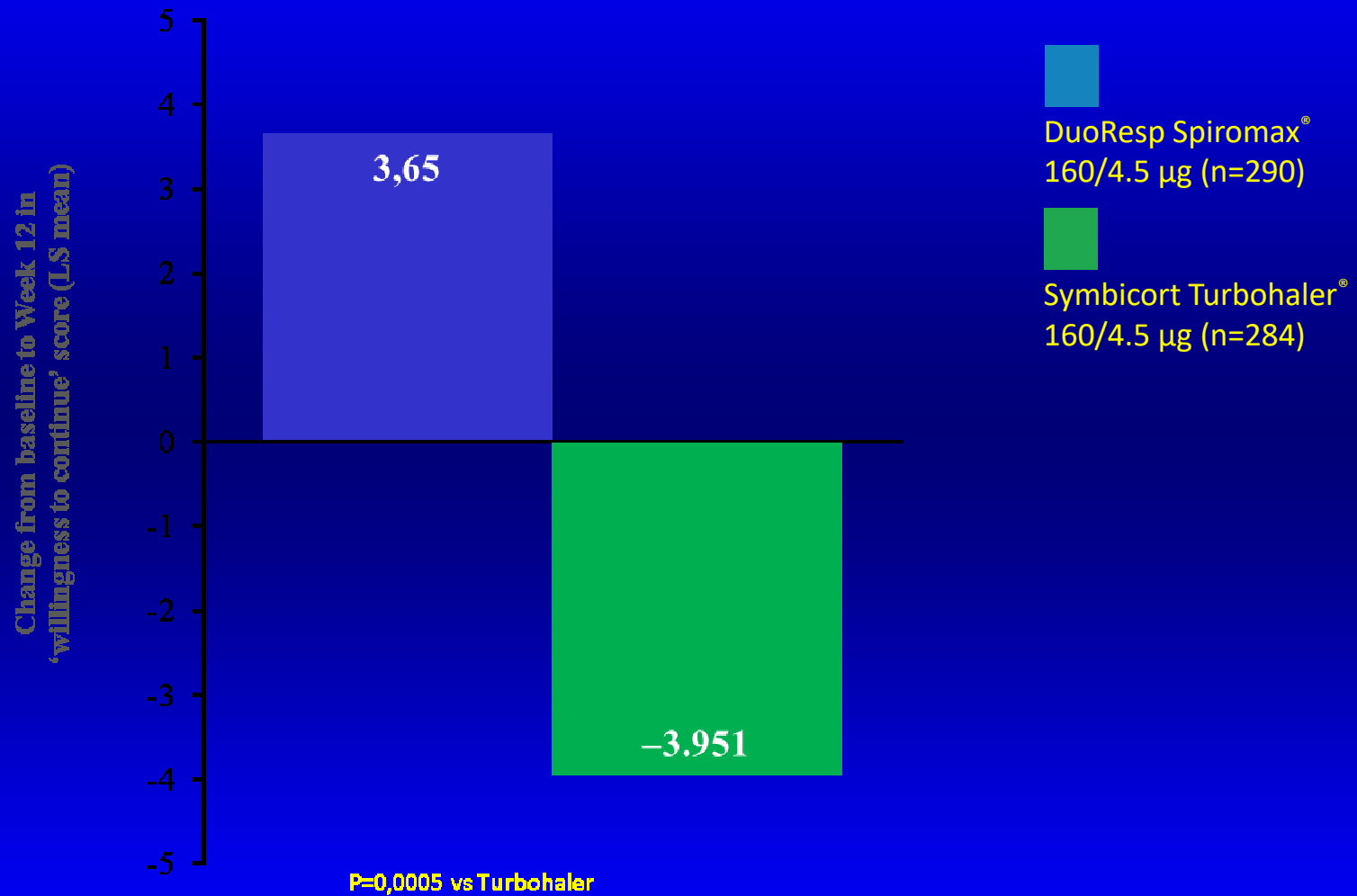
- PASAPQ, Patient Satisfaction and Preference Questionnaire

# ASSET: preferenza dei pazienti



\* $P < 0.0001$  vs. BF Turbohaler<sup>®</sup> and vs. no preference

# Willingness to continue DuoResp Spiromax



## Conclusioni

This study demonstrates the non-inferiority of BF Spiromax vs BF Turbuhaler in patients ( $\geq 12$  years) with asthma. More patients preferred the Spiromax device over Turbuhaler for its performance, and were willing to continue therapy with BF Spiromax beyond the 12-week study period



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

DRUG THERAPY

## Adherence to Medication

Lars Osterberg, M.D., and Terrence Blaschke, M.D.

*Drugs don't work in patients who don't take them.*

—C. Everett Koop, M.D.

**A**DHERENCE TO (OR COMPLIANCE WITH) A MEDICATION REGIMEN IS generally defined as the extent to which patients take medications as prescribed by their health care providers. The word “adherence” is preferred by many health care providers, because “compliance” suggests that the patient is passively following the doctor’s orders and that the treatment plan is not based on a therapeutic alliance or contract established between the patient and the physician. Both terms are imperfect and uninformative descriptions of medication-taking behavior. Unfortunately, applying these terms to patients who do not consume every pill at the desired time can stigmatize these patients in their future relationships with health care providers. The language used to describe how patients take their medications needs to be reassessed, but these terms are still commonly used.<sup>1</sup> Regardless of which word is preferred, it is clear that the full benefit of the many effective medications that are available will be achieved only if patients follow prescribed treatment regimens reasonably closely.

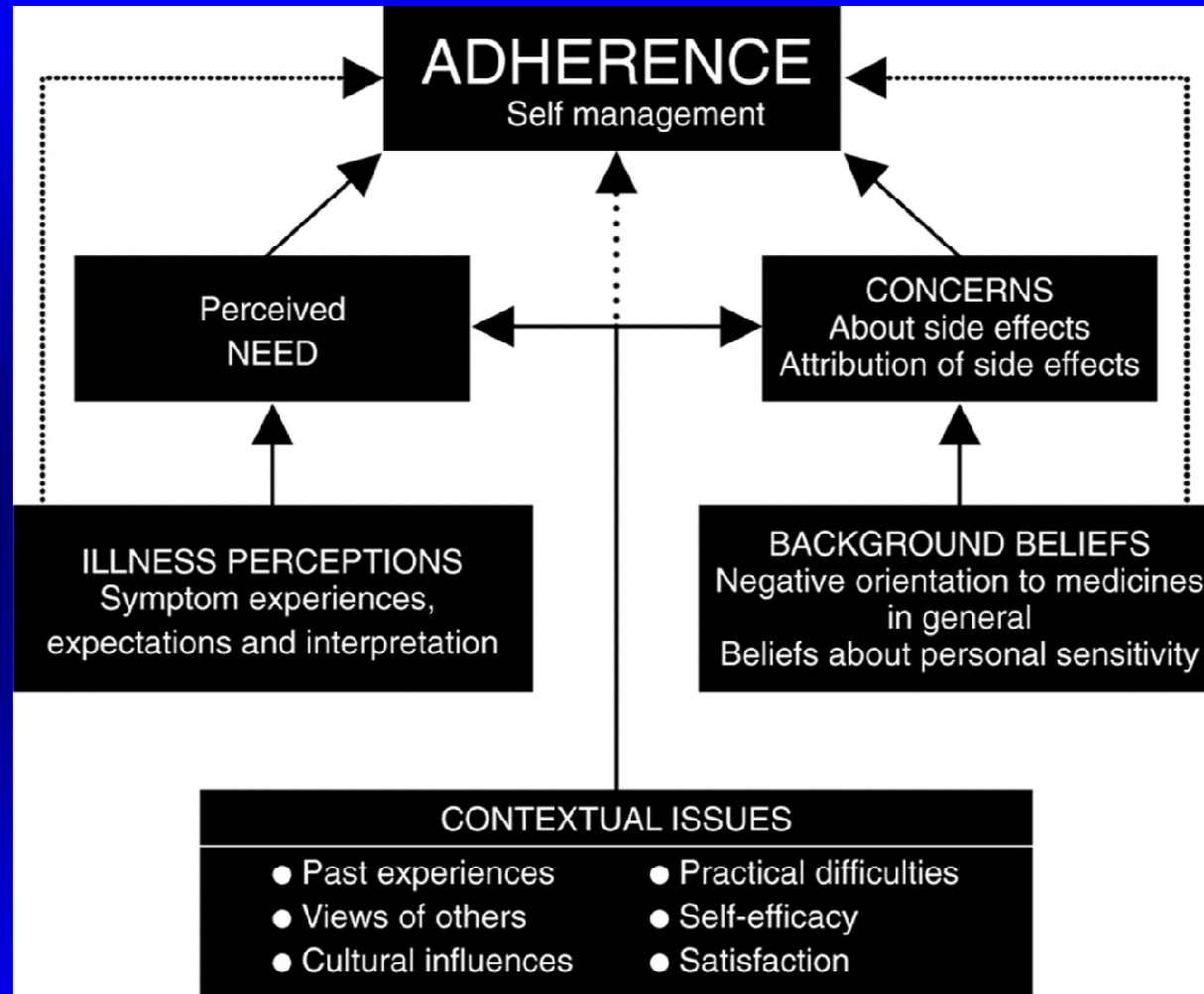
Rates of adherence for individual patients are usually reported as the percentage of the prescribed doses of the medication actually taken by the patient over a specified

From the General Medicine Division, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, Palo Alto (L.O.); and the Division of Clinical Pharmacology, Stanford University Medical Center, Stanford (T.B.) — both in California. Address reprint requests to Dr. Osterberg at the VA Palo Alto Health Care System, 3801 Miranda Ave., Palo Alto, CA 94304, or at [larso@stanford.edu](mailto:larso@stanford.edu).

N Engl J Med 2005;353:487-97.

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.





**Patient adherence to medication is influenced by a number of factors relating to how the individual judges the necessity of their treatment relative to their concerns.**

# POSSIBILI RAGIONI DI UNO SCARSO CONTROLLO

**Non compliance**  
**Trattamento sub-ottimale**  
**Scorretto uso inalatori**

**Diagnosi errata**

Vasculiti  
Aspergillosi  
BPCO  
Vocal cord dysfunction  
Polmoniti Eosinofile

**Comorbilità**

Sinusite  
Infezioni  
GERD  
Obesità

| MOLECOLA                                 | NOME  | DITTA                                     | DEVICE   | DOSE/INAL *  | TIMING     | INDICAZIONE ** |
|--|---|---|--|--|------------|----------------|
| <b>LONG-ACTING BETA2 AGONISTS (LABA)</b> |   |   |  |  |            |                |
| Salmeterolo                              | Serevent<br>Salmeterol                      | GSK<br>Menarini                           | Diskus/MDI<br>Diskus/MDI                           | 50/25<br>50  | Bid<br>Bid | A/B<br>A/B     |
| Formoterolo                              | Foradil                                     | Novartis                                  | MDI/DPI  | 50   | Bid        | A/B            |
| Indacaterolo                             | Hirobriz<br>Onbrez                          | Novartis<br>Novartis                      | Breezhaler capsule                                 | 150/300<br>150/300                                   | Od<br>Od   | B<br>B         |
| Olodaterolo                              | Striverdi (1)                               | Boehringer I                              | Respimat   | 2.5  | 2/Od       | B              |
| <b>LONG ACTING ANTIMUSCARINIC (LAMA)</b> |   |   |  |  |            |                |
| Tiotropio                                | Spiriva                                     | Boehringer                                | DPI (capsule)<br>handihaler<br>Mist respihaler     | 18<br>9  | Od<br>Od   | B<br>B         |
| <b>ICS+LABA</b>                          |   |   |  |  |            |                |
| Fluticasone+salmeterolo                  | Seretide<br>Aliflus                         | GSK<br>Menarini                           | Diskus e MDI                                       | 100/50;<br>250/50; 500/50<br>50/25; 125/25<br>250/25 | Bid        | A/B            |
| Fluticasone + vilanterolo                | Relvar<br>Revinty                           | GSK<br>Menarini                           | DPI  | 92/22  | Bid        | A/B            |
| Beclometasone+ formoterolo               | Foster<br>Formodual<br>Inuver               | Chiesi<br>Chiesi<br>Novartis              | DPI, MDI<br>DPI<br>DPI                             | 100/6  | Bid        | A              |
| Budesonide + formoterolo                 | Symbicort<br>Sineptic<br>Assieme<br>Duoresp | Astrazeneca<br>Sigmatau<br>Simesa<br>Teva | Turbuhaler<br>Turbuhaler<br>Turbuhaler<br>Respimax | 160/4.5<br>320/9<br>160/4.5                          | Bid        | A/B            |
| Fluticasone + formoterolo                | Abriff<br>Flutiformo                        | Mundifarma                                | DPI<br>DPI   | 125/5; 250/10  | Bid        | A/B            |

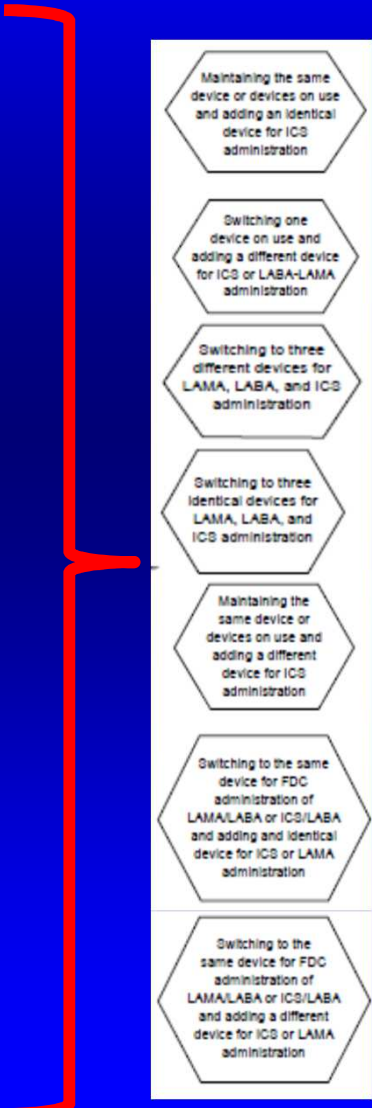
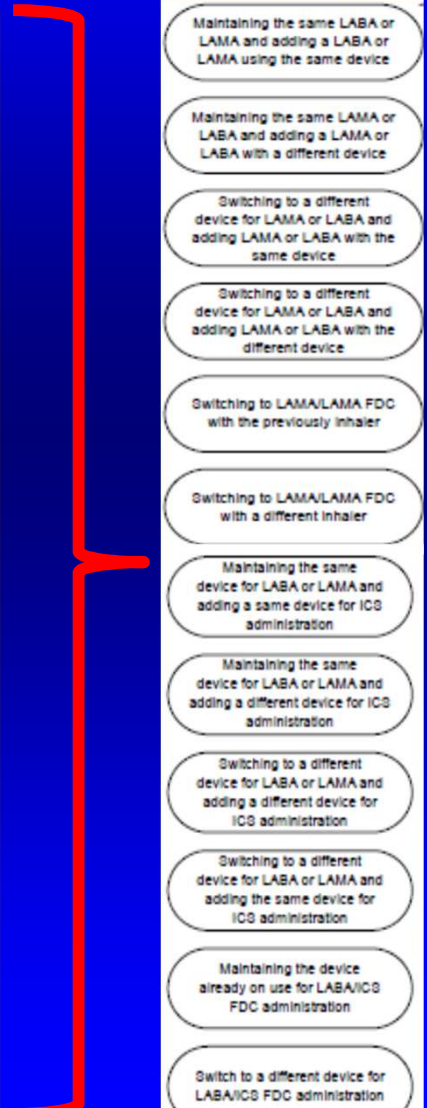
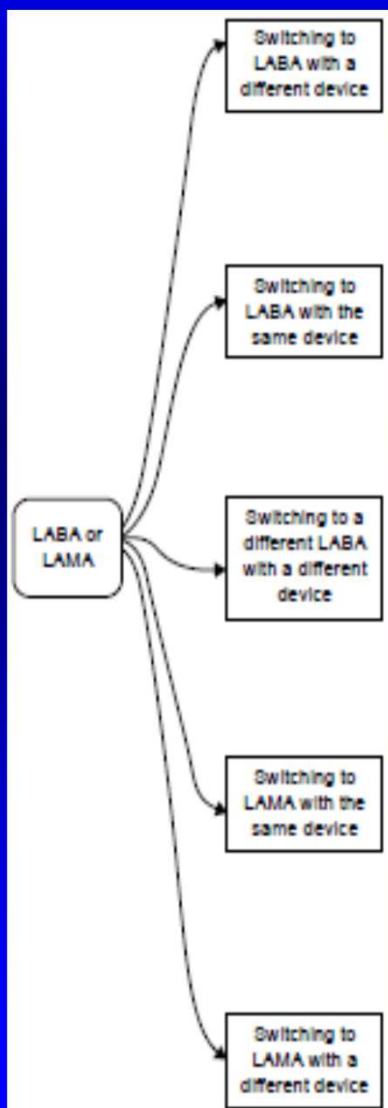
\* mcg/dose; \*\* A= asma, B= BPCO; (1) necessario piano terapeutico

# Switching treatments in COPD: implications for costs and treatment adherence

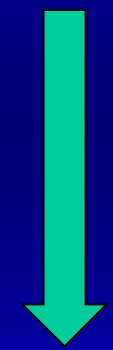
17 November 2015

International Journal of COPD

Fulvio Braido<sup>1</sup>  
 Federico Lavorini<sup>2</sup>  
 Francesco Blasi<sup>3</sup>  
 Ilaria Baiardini<sup>1,\*</sup>  
 Giorgio Walter Canonica<sup>1</sup>



- 41 different brands
- 13 different inhalers



**HUNDREDS  
 POTENTIAL  
 SWITCHES !**

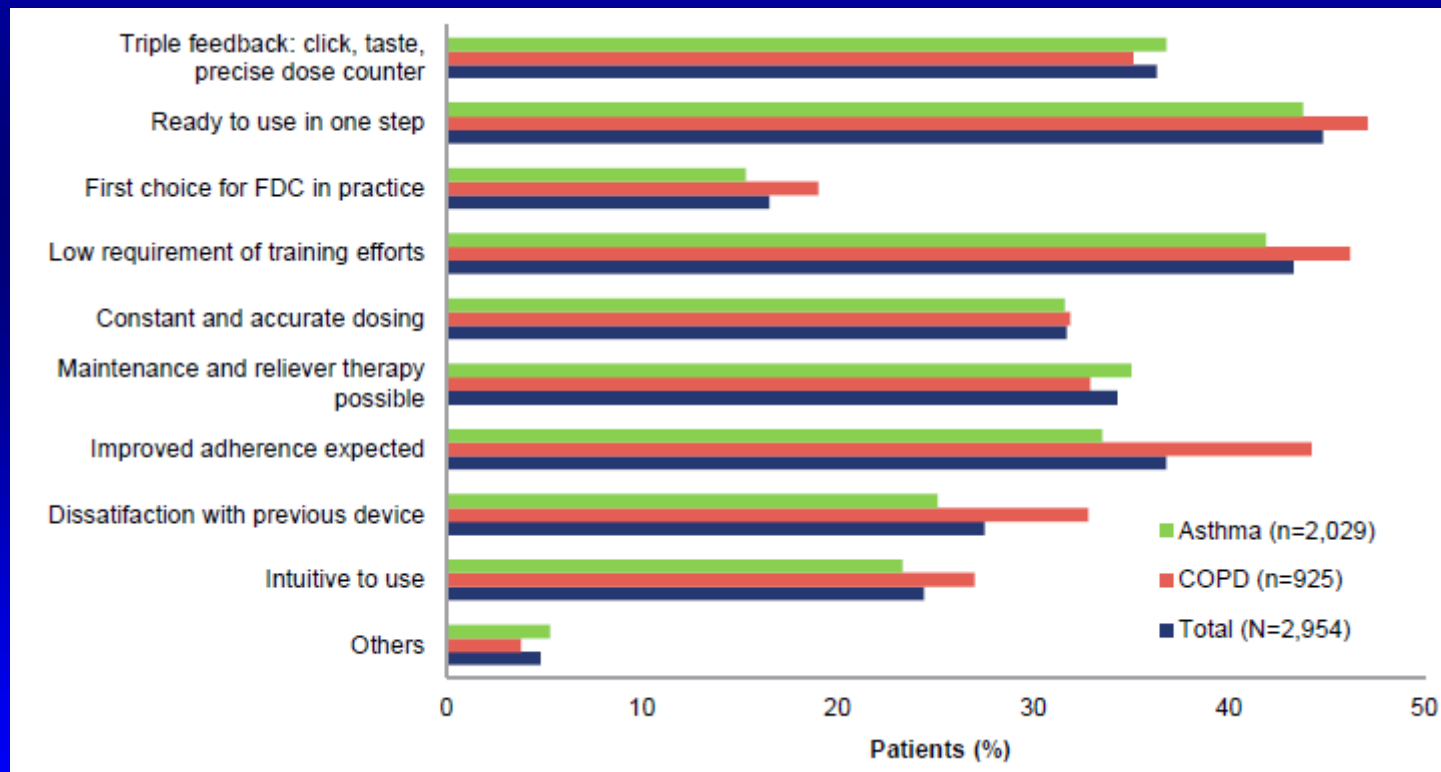
# Duoresp Spiromax: Real-world experience

|   |  |
|---|--|
| <b>Disegno dello studio</b>   | Studio osservazionale, in aperto , prospettico, multicentrico , non interventistico, di fase 4.  |
| <b>Obiettivo</b>  | 1- Soddisfazione, preferenza e facilità d' utilizzo dei pazienti nell'utilizzo di Duoresp Spiromax nei confronti dei precedenti inalatori<br>2- Raccolta dati sull'efficacia clinica   |
| <b>Pazienti</b>   | 2954 Pazienti adulti con asma o BPCO , nei quali era indicata una combinazione ICS/LABA  |
| <b>Trattamenti</b>  | Duoresp Spiromax 160/4,5µg - 320/9µg   |
| <b>Durata dello studio</b>  | 12 settimane   |
| <b>Endpoint Poster</b><br>Real-world experience:<br>patient satisfaction,<br>preference and ease of use | Questionario di soddisfazione e preferenza (SWIP) alla prima visita dove si è valutato il precedente e l'attuale inalatore, lo stesso questionario è stato somministrato alla terza visita dove si è valutato solo Duoresp Spiromax. |
| <b>Endpoints Poster</b><br>Clinical effectiveness:<br>observations in real-world<br>medical practice    | FEV <sub>1</sub><br>capacità vitale,<br>uso di farmaci al bisogno  |

# Real-world experience: patient satisfaction, preference and ease of use

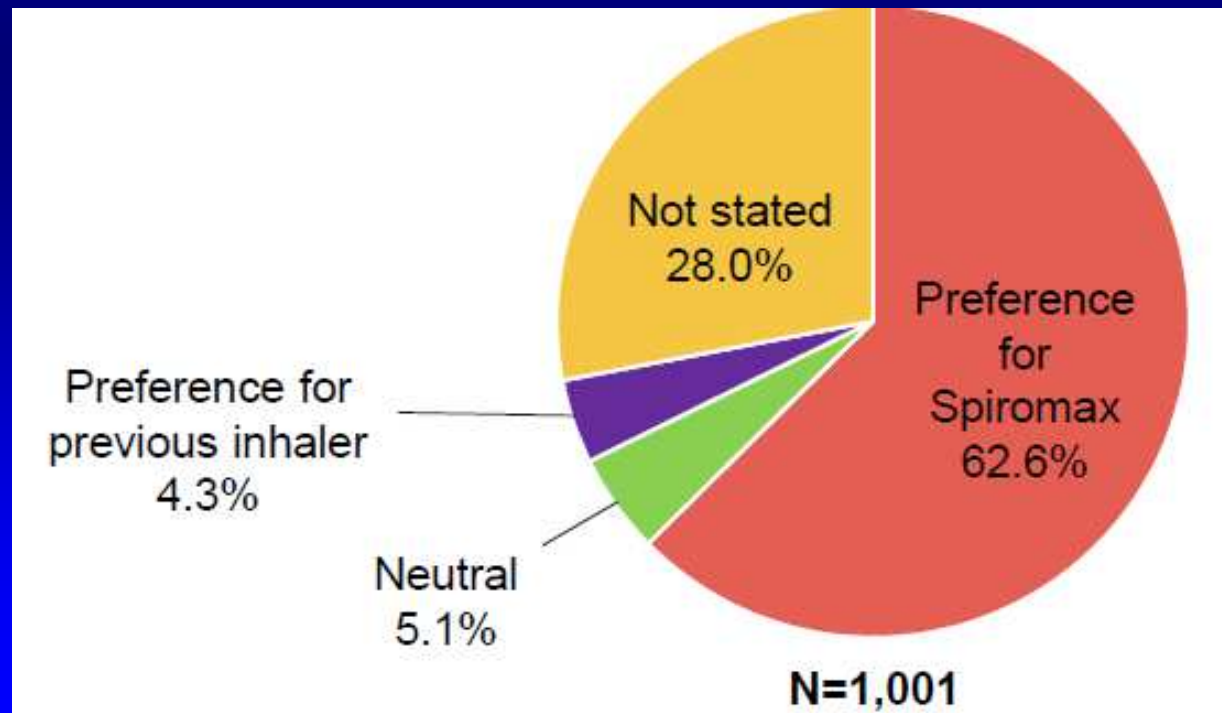
## Le motivazioni per lo switch a BF Spiromax sono state:

- inalazione e preparazione del dispositivo in un solo passaggio ➤ 45 %
- la minima necessità di training ➤ 43%
- miglioramento atteso in termini di aderenza ➤ 37 %



## Real-world experience: patient satisfaction, preference and ease of use

- Alla 12 settimana, il **62,6 %** dei pazienti ha preferito **Duoresp Spiromax** rispetto al loro vecchio inalatore
- 2/3 dei pazienti, su circa 3000 , hanno indicato una preferenza per Duoresp Spiromax rispetto al loro inalatore precedente. Gli errori più frequenti con Duoresp Spiromax non erano legati al device, ma ad un'espirazione parziale prima dell'inalazione.



## Clinical effectiveness: observations in real-world medical practice

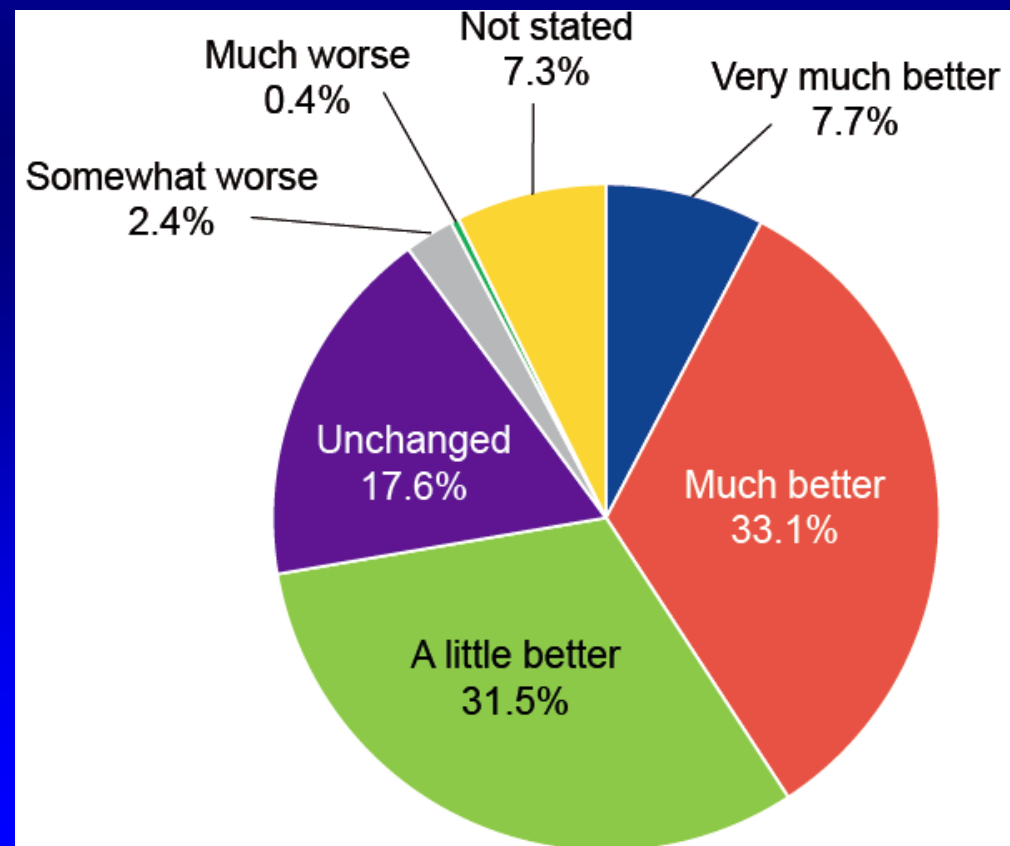
- Sono stati somministrati alcuni questionari come ACT , il CAT ed è stato valutato dai clinici il controllo e il livello di severità della patologia con la scala CGI
- capacità vitale aumenta da una media di 82 % nella prima settimana al 85% alla quarta e dodicesima settimana.
- Il **FEV1** è migliorato da una media di 74 % nella prima settimana al 77% nella quarta e dodicesima settimana. I pazienti con BPCO hanno avuto un miglioramento più evidente rispetto a quelli con asma
- **L'utilizzo giornaliero dei farmaci al bisogno** nei pazienti asmatici è diminuito dal 26 % nella prima settimana al 10 % nella quarta settimana fino all'8 % alla dodicesima settimana
- Nei pazienti asmatici , il **controllo dei sintomi** è migliorato passando dal 34,5 % nella prima settimana al 60,7% nella dodicesima settimana, con un incremento di circa il 75% .
- La gravità della malattia è migliorata nei pazienti con BPCO passando dal 30,4% valutato come ' grave ' o ' molto grave ' alla prima settimana rispetto al 27,0 % alla dodicesima settimana.



## Clinical effectiveness: observations in real-world medical practice

- La gravità della malattia è migliorata nei pazienti con BPCO passando dal 30,4% valutato come 'grave' o 'molto grave' alla prima settimana rispetto al 27,0 % alla dodicesima settimana.
- In base alla scala CGI , la percentuale di pazienti valutati come 'molto malati' è scesa dal 23,9 % nella prima settimana al 15,0 % alla dodicesima settimana.

Dopo 12 settimane di trattamento , il 72,3% dei pazienti sono stati valutati: ' un po' meglio ', ' molto meglio ' o' decisamente molto meglio ' nello stato di salute generale rispetto al momento in cui hanno iniziato la terapia Duoresp Spiromax



## Clinical effectiveness: observations in real-world medical practice

**Questi dati “real word” mostrano come Duoresp Spiromax abbia :**

- migliorato la funzione polmonare
- migliorato il controllo dell'asma e la gravità della BPCO
- ~ 3/4 dei pazienti con asma e BPCO hanno dato segni di miglioramento secondo la scala CGI
- la % di pz con asma che utilizzano farmaci al bisogno quotidianamente è diminuito di oltre 2/3 , dopo 12 settimane di terapia con Duoresp Spiromax.

## Evaluation of inhaler handling-errors, inhaler perception and preference with Spiromax, Easyhaler and Turbuhaler devices among healthy Finnish volunteers: a single site, single visit crossover study (Finhaler)

Niklas Sandler,<sup>1</sup> Jenny Holländer,<sup>1</sup> Disa Långström,<sup>1</sup> Pekka Santtila,<sup>2</sup>  
Anni Saukkonen,<sup>3</sup> Saku Torvinen<sup>4</sup>

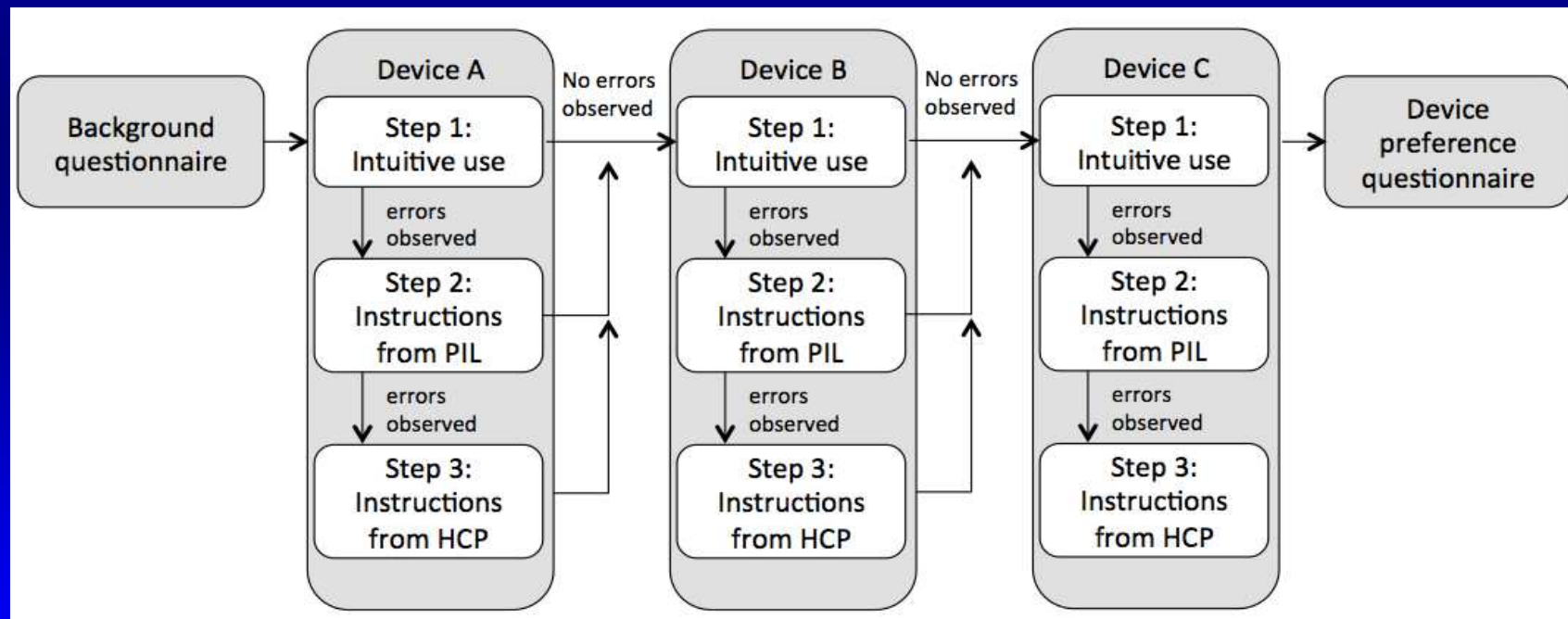
### Razionale

- ✓ L'efficacia terapeutica e la rilevanza clinica della combinazione Budesonide/Formoterolo nel trattamento di pazienti con asma sono ben definite
- ✓ L'efficacia di questa terapia dipende però dal corretto utilizzo dell'inalatore da parte dei pazienti
- ✓ Sono disponibili poche informazioni sulle differenze tra gli inalatori riguardo: facilità d'uso, intuitività, passi necessari per raggiungere la padronanza del device (assenza di errori nell'utilizzo) e preferenza dei pazienti sul tipo di inalatori che vengono loro prescritti

# Disegno dello Studio

L'uso di ogni device è stato monitorato in 3 Steps:

- ✓ **Step 1: uso intuitivo** (senza ricevere alcuna informazione sulla modalità di utilizzo)
- ✓ **Step 2: dopo lettura del foglietto illustrativo**
- ✓ **Step 3: dopo training da parte di personale specializzato**



# Endpoints

## Endpoint primario

- ✓ La percentuale di pazienti che ha raggiunto la padronanza dell'uso del device utilizzando Spiromax rispetto a Easyhaler (Step 2)

## Endpoint secondari

- ✓ La percentuale di pazienti che ha raggiunto la padronanza dell'uso del device nei 3 step
- ✓ Il numero ed il tipo di errori nell'utilizzo dell'inalatore
- ✓ la preferenza dei partecipanti tra gli inalatori utilizzati:

- Easyhaler
- Turbohaler
- Spiromax



# Risultati

## Valutazione della padronanza del device intesa come assenza di errori durante l'uso

**Table 1.** Proportion (%) of participants who were able to use Spiromax, Easyhaler or Turbuhaler without observed errors in steps 1–3

|        | Spiromax | Easyhaler | Turbuhaler | Spiromax vs Easyhaler, p value | Spiromax vs Turbuhaler, p value | Easyhaler vs Turbuhaler, p value |
|--------|----------|-----------|------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Step 1 | 37.5     | 0         | 9.2        | <0.001*                        | <0.001                          | <0.006*                          |
| Step 2 | 93.3     | 58.3      | 76.7       | <0.001                         | <0.001                          | <0.004                           |
| Step 3 | 99.2     | 95.8      | 99.2       | ns                             | ns                              | ns                               |

**Step 1: Uso intuitivo** del device Spiromax è il più intuitivo

**Step 2: 1 Endpoint** - Dopo lettura del foglietto illustrativo

# Preferenza del device



## Preferenza

- ✓ **73.1%** ha valutato Spiromax il device più facile da utilizzare
- ✓ **71.4%** preferirebbe utilizzare Spiromax se fosse prescritto un inalatore
- ✓ **12.6%** ha valutato Easyhaler il device più facile da utilizzare
- ✓ **16.8%** preferirebbe utilizzare Easyhaler se fosse prescritto un inalatore
- ✓ **14.3%** ha valutato Turbuhaler il device più facile da utilizzare
- ✓ **11.8%** preferirebbe utilizzare Turbuhaler se fosse prescritto un inalatore

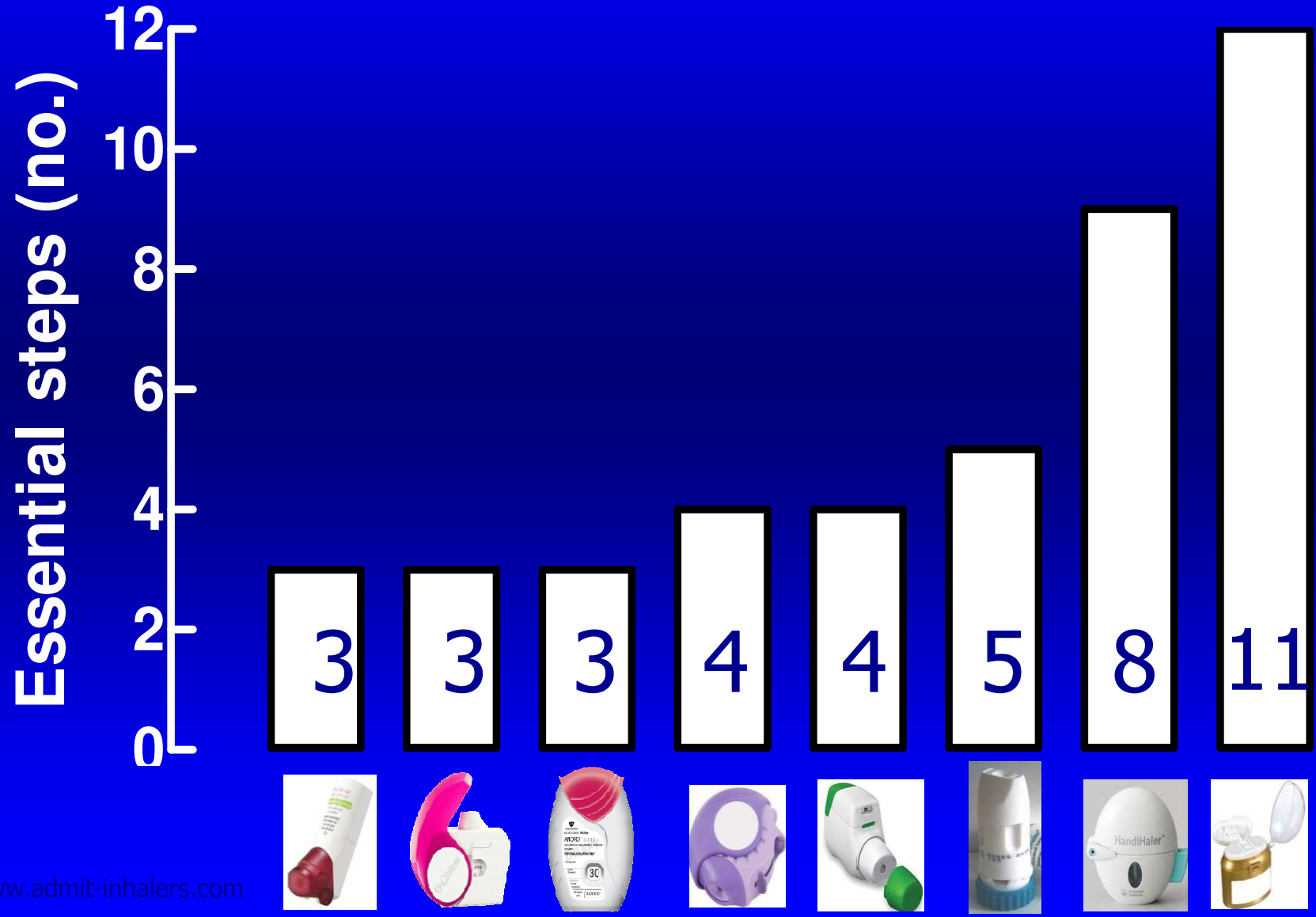
## Soddisfazione

- ✓ **Facilità d'uso**
- ✓ **Qualità del foglietto illustrativo**
- ✓ **Preparazione della dose**
- ✓ **Manovra inalatoria**
- ✓ **Chiarezza del contadosi**

**Spiromax è stato valutato il più soddisfacente**



# DPIs: essential steps for drug inhalation





# POSSIBILI RAGIONI DI UNO SCARSO CONTROLLO

**Non compliance**  
**Trattamento sub-ottimale**  
**Scorretto uso inalatori**

**Diagnosi errata**

Vasculiti  
Aspergillosi  
BPCO  
Vocal cord dysfunction  
Polmoniti Eosinofile

**Comorbilità**

Sinusite  
Infezioni  
GERD  
Obesità

## FEW CLASSES OF STANDARD (SYNTHETIC) DRUGS:

- Bronchodilators (SABA, SAMA, LABA, LAMA, Theo)
- Inhaled corticosteroids (ICS)
- Antileukotrienes (LTRA)

## FLOOR FOR IMPROVEMENT?

- More favourable pharmacodynamic/kynetic (new molecules, with higher potency and longer duration of action)

- More effective and targeted formulations (e.g. lower airways)
- Easier to use devices (acceptance, avoidance of errors)
- Simplified administration (compliance)

- Information/Education (compliance)

## THE BIOLOGICALS

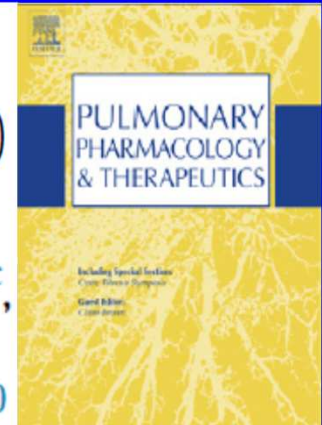
- Limited to well-defined severe asthma (cost/benefit)
- Only two molecules currently available (Xolair, Nu



Asthma and COPD: Interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) & Italian Society of Respiratory Medicine (SIMEr)

Federico Lavorini <sup>a, \*</sup>, Fulvio Braido <sup>b</sup>, Ilaria Baiardini <sup>b</sup>, Francesco Blasi <sup>c</sup>, Giorgio Walter Canonica <sup>b</sup>, on behalf of SIAAC-SIMER

Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 34 (2015) 25–30



**Assessment of inhaler technique is crucial !**

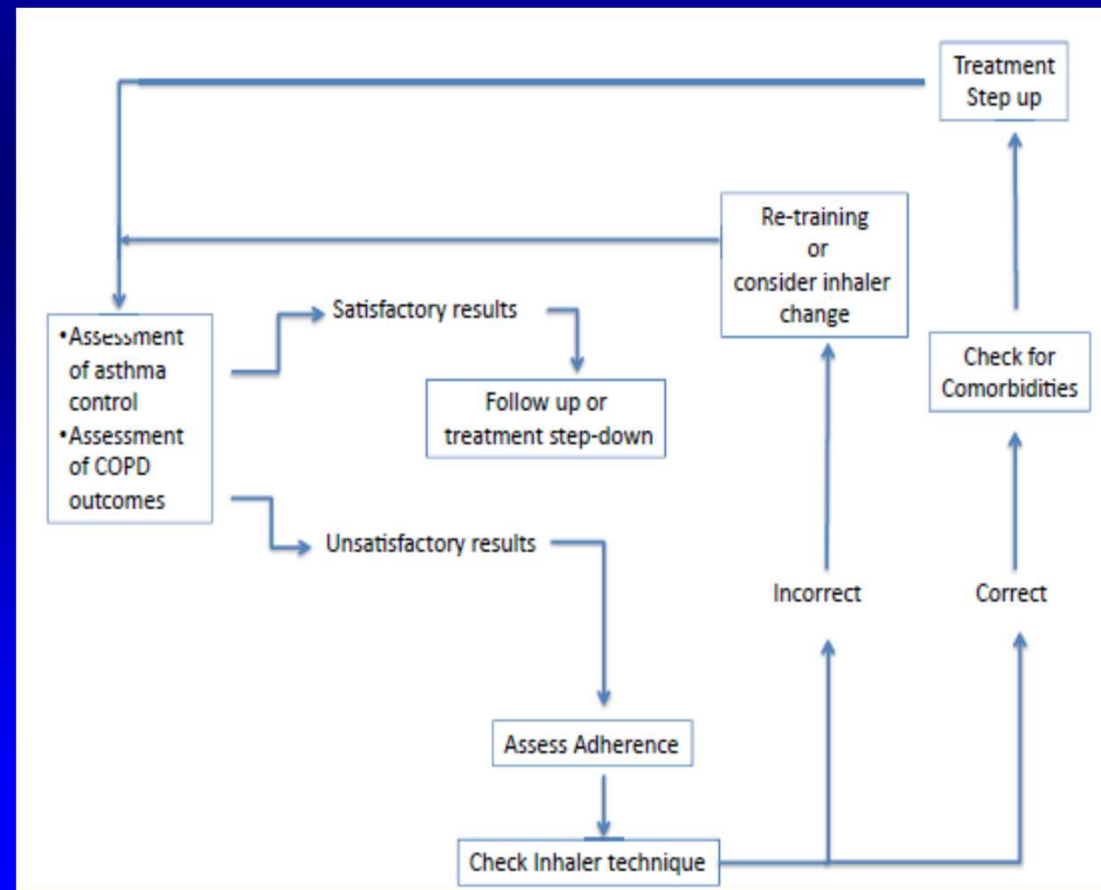
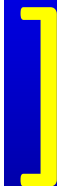


Table 1 | **Biological drugs in asthma treatment**

| Drug         | Mechanism of action                                     | Effects   | Development*          |
|--------------|---|---|-----------------------|
| Omalizumab   | Binds free IgE  | Reduces exacerbations, improves symptoms and quality of life  | FDA- and EMA-approved |
| Mepolizumab  | Blocks IL-5   | Decreases the number of eosinophils and frequency of exacerbations, as well as prednisone consumption | Phase II/III          |
| Reslizumab   | Blocks IL-5   | Decreases the number of sputum eosinophils and enhances FEV1  | Phase II              |
| Benralizumab | Inhibits binding of IL-5 to IL-5R $\alpha$              | Depletes the number of peripheral blood eosinophils   | Phase I/II            |
| Pascalizumab | Blocks IL-4   | No significant clinical efficacy  | Phase II              |
| Altrakcept   | Soluble IL-4R   | No significant clinical efficacy  | Phase II              |
| Pitrakinra   | Inhibits binding of IL-4 and/or IL-13 to IL-4R $\alpha$ | May prevent a decrease in FEV1 after allergen challenge   | Phase II              |
| Tralokinumab | Blocks IL-13  | Reduces airway eosinophilia   | Phase I/II            |
| Anrukizumab  | Blocks IL-13  | Inhibits allergen-induced late-phase asthmatic responses  | Phase II              |
| Lebrikizumab | Blocks IL-13  | Enhances FEV1 in patients with high serum levels of periostin   | Phase II              |
| MEDI-528     | Blocks IL-9   | Reduces airway inflammation and hyper-responsiveness in mice  | Phase II              |
| MT203        | Blocks GM-CSF   | Decreases survival and activation of eosinophils  | Phase II              |
| Secukinumab  | Blocks IL-17  | Data not yet available  | Phase II; NCT01478360 |
| Golimumab    | Blocks TNF $\alpha$                                     | May increase the risk of infections and malignancies  | Suspended             |
| Infliximab   | Blocks TNF $\alpha$                                     | Reduces PEF oscillations and asthma exacerbations   | Phase II              |
| Etanercept   | Soluble TNF $\alpha$ receptor                           | Conflicting data; see main text   | Phase II              |

\*Unless given in the table, details of ClinicalTrials.gov identifiers or publications are given in the main text. EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IgE, immunoglobulin E; IL-4, interleukin-4; IL-4R $\alpha$ , IL-4 receptor- $\alpha$ ; PEF, peak expiratory flow; TNF $\alpha$ , tumour necrosis factor- $\alpha$ .



IL 5



IL 13



IL 17

# Future scenario in Allergy & Asthma treatment

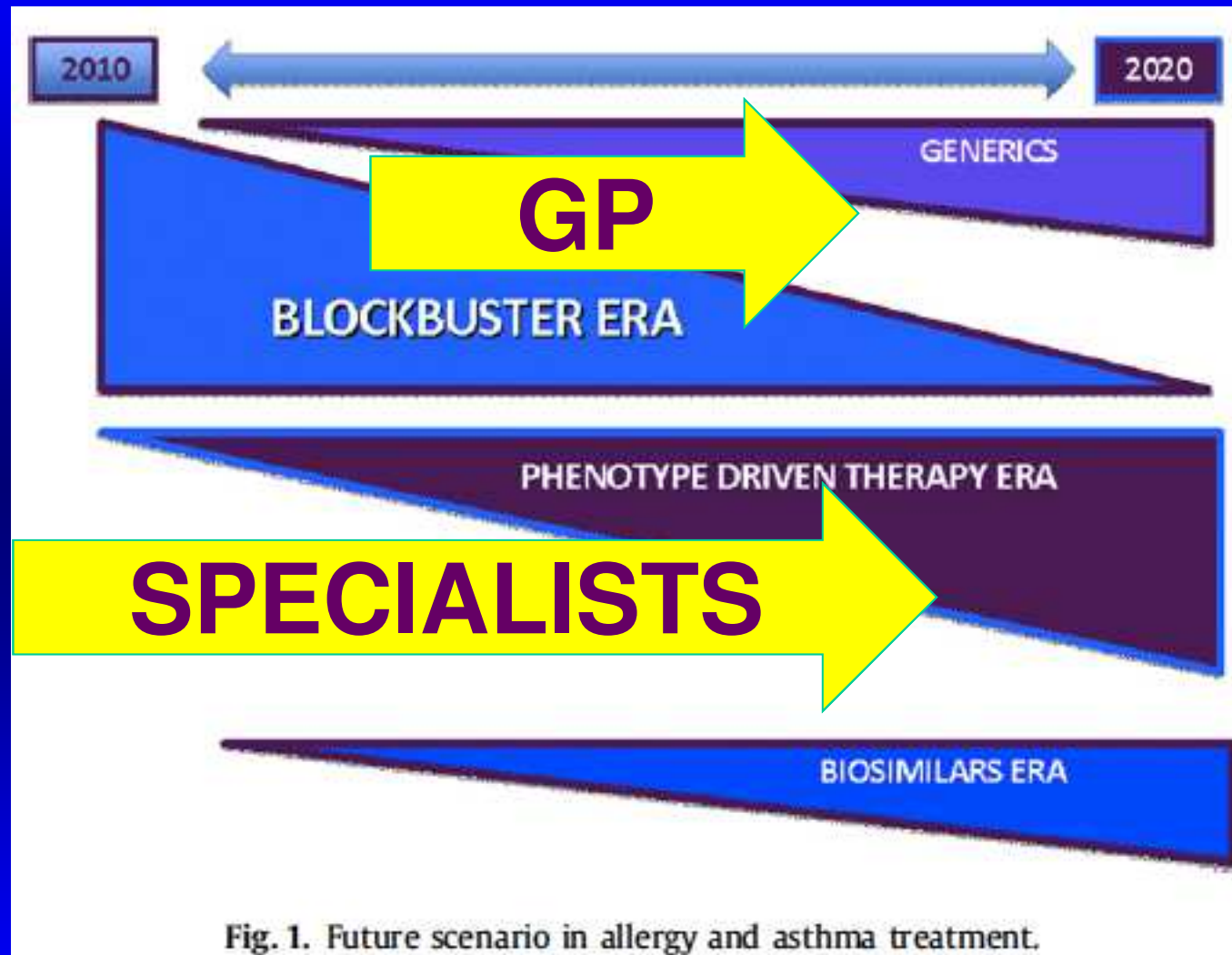


Fig. 1. Future scenario in allergy and asthma treatment.

*Braido, Holgate, Canonica. Pulm.Pharm.Ther. 2012*

**GRAZIE !!!**

**Per qualsiasi informazione  
Contatto:**

**[passalacqua@unige.it](mailto:passalacqua@unige.it)**