

**Paweł Śliwiński<sup>1</sup>, Adam Antczak<sup>2</sup>, Adam Barczyk<sup>3</sup>, Adam J. Białas<sup>4</sup>, Karina Jahnz-Różyk<sup>5</sup>, Marek Kulus<sup>6</sup>, Piotr Kuna<sup>7</sup>, Maciej Kupczyk<sup>7</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>Zakład Patobiologii Chorób Układu Oddechowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>5</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

<sup>6</sup>Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>7</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie nowych złożonych leków wziewnych w leczeniu astmy. Aktualizacja 06/2021

### Wstęp

Astma jest chorobą heterogenną, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Definiuje ją występowanie objawów ze strony układu oddechowego, takich jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej, kaszel o zmiennej częstości i nasileniu, a także utrudnienie wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe o zmiennym nasileniu [1].

Astma jest znaczącym problemem dla światowego zdrowia publicznego. Chorobowość w 2019 roku szacowano na 262 (95% UI: 224–309) milionów przypadków. Choroba ta była odpowiedzialna za 21,6 (95% UI: 17,1–27,0) milionów lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY, *disability adjusted life-years*). W tym samym roku, u obydwu płci odnotowano wskaźnik zgonów z jej powodu na poziomie 504,3 (95% UI: 400,6–633,3) na 100 000 [2].

Według Polskiego Narodowego Programu Wczesnej Diagnostyki i Terapii Astmy (POLASTMA), szacuje się, że w Polsce na astmę choruje 12% populacji (4,5 miliona osób) [3].

Co roku Globalna Inicjatywa dla Astmy (GINA) publikuje uaktualnienie Raportu dotyczącego Światowej Strategii dla Leczenia i Zapobiegania Astmie (*Global Strategy for Asthma*

*Management and Prevention*). Na przestrzeni czasu obserwujemy dynamiczne zmiany m.in. w zakresie leczenia tej choroby, które są rezultatem intensywnych badań. Jedną z takich zmian było tegoroczne rozszerzenie obecnej wcześniej w schemacie terapeutycznym możliwości dołączenia bromku tiotropium o możliwość zastosowania całej grupy długodziałających antagonistów muskarynowych (LAMA) [1].

Nowe możliwości terapeutyczne wywołały postępowanie technologiczne pozwoliły także na łączenie pojedynczych substancji czynnych w jednym inhalatorze. Najpierw były to leki dwuskładnikowe — długo działający  $\beta$ 2-agoniści (LABA, *long acting  $\beta$ 2-agonists*) w połączeniu z LAMA bądź wziewnym glikokortykosteroidem (wGKS), a obecnie dostępne są także leki trójskładnikowe — LAMA/LABA/wGKS, których dotyczy niniejszy dokument. Warto podkreślić, że skuteczność terapii złożonych, łączących substancje w jednym inhalatorze jest dodatkowo wyższa niż kilku substancji podawanych jednocześnie z kilku różnych inhalatorów, co potwierdzają dane kliniczne [4].

W roku 2020 opublikowano wspólne stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie nowych złożonych leków wziewnych — LABA/wGKS. Dokładniej, publikacja dotyczy

Adres do korespondencji: Paweł Śliwiński, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa, e-mail: p.sliwinski@wp.pl

Otrzymano: 26.06.2021

Copyright © 2021 PTChP

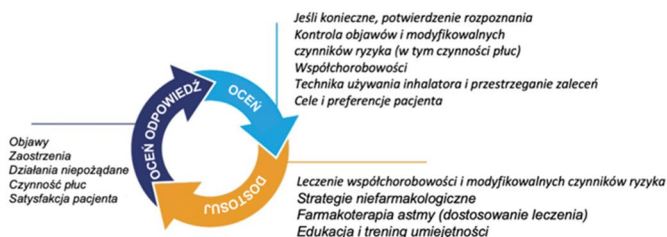
ISSN 2719-2881, e-ISSN 2719-9002



## Dorośli i młodzież ≥ 12 roku życia

### Personalizowane leczenie astmy

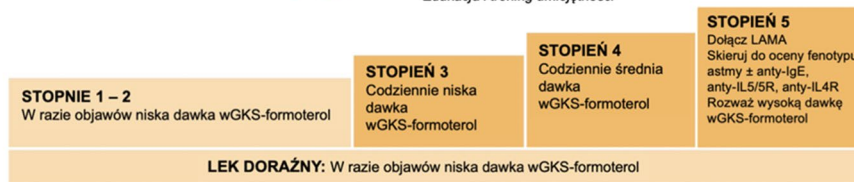
Oceń, dostosuj leczenie, oceń odpowiedź w odniesieniu do indywidualnych potrzeb pacjenta



Objawy  
Zaostrzenia  
Działania niepożądane  
Czynność płuc  
Sytuacja pacjenta

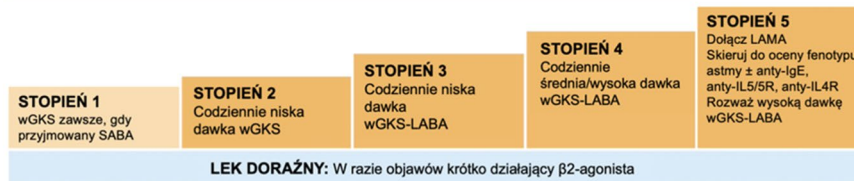
#### PREFEROWANY LEK KONTROLUJĄCY i DORAŻNY

(Tor 1). Używając wGKS-formoterol jako leku dorażnego redukuje ryzyko zaostrzeń w porównaniu z użyciem SABA

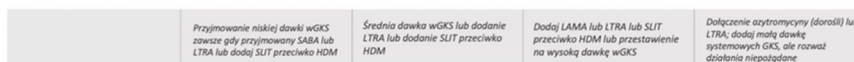


#### PREFEROWANY LEK KONTROLUJĄCY i ALTERNATYWNY LEK DORAŻNY

(Tor 2). Przed rozważeniem schematu z SABA jako leku stosowanego doraźnie, sprawdź czy pacjent jest w stanie dostosować się do codziennego przyjmowania leku kontrolującego



Inne możliwości użycia leków kontrolujących



GINA ©2021 Global Initiative for Asthma, reprinted with permission. Available from [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

**Rycina 1.** Algorytm leczenia dorosłych i młodzieży ≥ 12. roku życia w zależności od kontroli objawów astmy. W stopniu leczenia 4. i 5. zalecane jest między innymi dodanie LAMA. HDM — roztocze kurzu domowego; LABA — długo działający β<sub>2</sub>-agonista; LTRA — lek przeciwleukotrienny, SABA — krótko działający β<sub>2</sub>-agonista; SLIT — immunoterapia podjęzykowa; wGKS — wziewny glikokortykosteroid

ła połączenia indakaterolu (IND) z furoinianem mometazonu (MF) oraz terapii trójskładnikowej — LABA/LAMA/wGKS, gdzie jako trzeci preparat, do wyżej wymienionych, dodano bromek glikopironiowy (GLY). Preparaty te zarejestrowane są pod nazwami handlowymi odpowiednio Ateectura® oraz Enerzair® [5]. Jednakże, od czasu powstania tego stanowiska opublikowano nowe badania dotyczące terapii trójskładnikowej w astmie, a także wprowadzono istotne zmiany w omawianym kontekście w uaktualnieniu raportu GINA na rok 2021. Dodatkowo, w okresie tym zarejestrowano także kolejny preparat trójskładnikowy — połączenie dwupropionianu beklometazonu (BDP), fumaranu formoterolu (FF) oraz GLY, w inhalatorze pMDI HFA Modulite® pod nazwą handlową Trimbow® [6]. Fakty te zadecydowały o potrzebie aktualizacji wspomnianego wyżej stanowiska [5].

### Omówienie zmian raportu GINA na rok 2021 w kontekście wziewnej terapii trójskładnikowej

Długoterminowe cele leczenia astmy definiowane są przez osiągnięcie dobrej kontroli objawów choroby, minimalizację ryzyka zaostrzeń, śmiertelności związanej z astmą, utrwalonej obturacji dróg oddechowych oraz skutków

ubocznych terapii. Podkreśla się rolę potrzeb i preferencji pacjenta, jego edukacji, a także samej relacji lekarz-pacjent w efektywnej terapii astmy, które stanowią integralny element cyklu oceny, dostosowania leczenia oraz kontroli odpowiedzi na leczenie.

W aktualizacji raportu GINA — na rok 2021, schemat leczenia astmy uległ znaczącej modyfikacji (ryc. 1). Najistotniejszą w kontekście przedstawionego dokumentu jest zmiana na stopniu 5 leczenia, a w ścieżce alternatywnych możliwości zastosowania leków kontrolujących — na stopniu 4. Dotyczą one zastosowania LAMA. Ta klasa leków rozszerzających oskrzela była obecna już we wcześniejszych algorytmach leczenia astmy, jednakże jedynie przez możliwość zastosowania jednego leku z tej grupy — tiotropium. Najnowsze rekomendacje pozwalają na zastosowanie także innych leków z grupy LAMA.

Dodanie LAMA do terapii wGKS/LABA możliwe jest obecnie przy przejściu ze stopnia 4. na 5. — do średniej dawki wGKS w postępowaniu preferowanym bądź do średniej/wysokiej dawki wGKS w postępowaniu alternatywnym [1]. Tabela 1 przedstawia sytuacje kliniczne, w których pacjenci mogą odnieść korzyść z terapii dodanej w postaci LAMA.

**Tabela 1. Sytuacje kliniczne, w których pacjenci mogą odnieść korzyść z terapii dodanej w postaci LAMA**

Sytuacje kliniczne, w których pacjenci mogą odnieść korzyść z terapii dodanej w postaci LAMA
Astma, współistnienie astmy i POChP
Brak kontroli astmy — pacjenci z objawami choroby pomimo intensywnego leczenia farmakologicznego wysokimi dawkami wGKS i LABA
Częste zaostrzenia choroby, częste infekcje dolnych dróg oddechowych
Postępujące zmniejszanie się parametrów wentylacyjnych płuc

LABA — długo działający  $\beta_2$ -agonista; LAMA — długo działający cholinolityk; POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc; wGKS — wziewny glikokortykosteroid

Sugerowane dobowe dawki niskie, średnie i wysokie wGKS wg GINA 2021 przedstawiono na rycinie 2.

Warty podkreślenia jest fakt, że aktualnie dostępne są trzy wGKS będące prolekiem — cyklozonid, MF oraz BDP. Celem zastosowania takiego rozwiązania farmakokinetycznego jest redukcja działań niepożądanych — podrażnienia krtani prowadzącego do dysfonii czy zwiększonego ryzyka infekcji [7]. Aktualnie MF i BDP są dostępne w połączeniach trójskładnikowych.

**Podsumowanie dowodów dotyczących terapii trójskładnikowej w leczeniu astmy prezentowanych we wcześniejszym stanowisku**

Poprzednie stanowisko omawiało wyniki dwóch badań wspierających zastosowanie terapii trójskładnikowej w leczeniu astmy — IRIDIUM [8] oraz ARGON [9, 10]. Wyniki badania IRIDIUM

wykazały, że terapia trójskładnikowa IND/GLY/MF znacząco poprawiała wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ( $FEV_{1,forced\ expiratory\ volume\ in\ 1\ second}$ ) mierzonej rano, przed inhalacją leków, w porównaniu z dwoma terapiami dwuskładnikowymi, IND/MF oraz salmeterol (SAL)/flutikazon (FLU), w których wGKS stosowano w dawkach wysokich. Terapia trójskładnikowa wykazała także wysoką i klinicznie istotną zmianę wyniku kwestionariusza *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)-7 pod względem wartości wyjściowej w porównaniu z obydwoma analizowanymi preparatami terapii dwuskładnikowej. Dodatkowo, zastosowanie terapii trójskładnikowej IND/GLY/MF związane było z 36–42% redukcją rocznej liczby zaostrzeń umiarkowanych/ciężkich a także tylko ciężkich w porównaniu z SAL/FLU w 52. tygodniu obserwacji oraz 15–22% redukcją w porównaniu z IND/MF [8]. Z kolei w badaniu ARGON oceniano skuteczność terapii trójskładnikowej IND/GLY/MF w porównaniu z terapią trójlekową, na którą składały się SAL/FLU (wGKS w wysokiej dawce) w jednym inhalatorze oraz tiotropium (TIO) w drugim inhalatorze pod kątem wpływu na jakość życia, parametry spirometryczne oraz częstość zaostrzeń. Wykazano porównywalny, korzystny efekt obydwu połączeń na jakość życia ocenianą kwestionariuszem *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) po 24 tygodniach terapii. Dodatkowo, u pacjentów otrzymujących IND/GLY/MF zaobserwowano większą poprawę  $FEV_1$  w 24 tygodniu leczenia oraz zmniejszenie liczby umiarkowanych zaostrzeń astmy o 43% w porównaniu z SAL/FLU + TIO przy podobnym profilu bezpieczeństwa obu form terapii [9, 10].

	niska	średnia	wysoka
Dipropionian beklometazonu (pMDI, standardowa cząsteczka, HFA)	200 – 500	>500 - 1000	> 1000
Dipropionian beklometazonu (DPI lub pMDI, drobna cząsteczka, HFA)	100 – 200	>200 - 400	> 400
Budezonid (DPI lub pMDI, standardowa cząsteczka, HFA)	200 – 400	>400 - 800	> 800
Cyklozonid (pMDI, drobna cząsteczka, HFA)	80 – 160	>160 - 320	> 320
Furoinian flutykazonu (DPI)	100		200
Propionian flutykazonu (DPI)	100 – 250	>250 - 500	> 500
Propionian flutykazonu (pMDI, standardowa cząsteczka, HFA)	100 – 250	>250 - 500	> 500
Furoinian mometazonu (DPI)	w zależności od DPI		
Furoinian mometazonu (pMDI, standardowa cząsteczka, HFA)	200 – 400		> 400

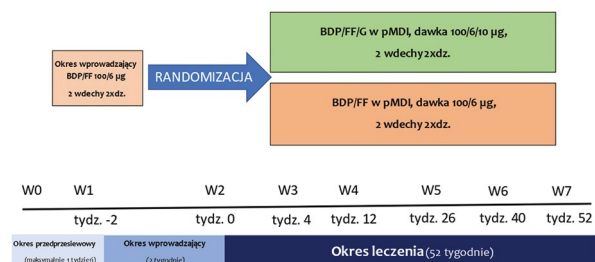
**Rycina 2.** Sugerowane dobowe dawki niskie, średnie i wysokie wziewnych glikokortykosteroidów wg GINA 2021. Zmodyfikowano na podstawie [1]. DPI — inhalator suchego proszku; HFA — tetrafluoroetan; pMDI — inhalator ciśnieniowy dozujący

## Nowe badania dotyczące wziewnej terapii trójskładnikowej w leczeniu astmy

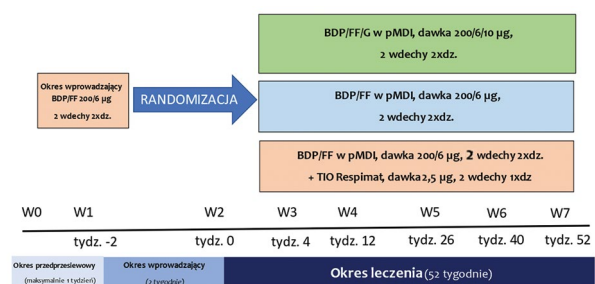
Od czasu publikacji poprzedniego stanowiska jesienią 2020 roku [5] ukazały się wyniki kolejnego programu badań klinicznych III fazy dotyczące zastosowania połączenia BDP/FF/GLY w leczeniu astmy, który obejmował dwa randomizowane, 52-tygodniowe badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną. Podstawową różnicą w tym projekcie było to, że w jednym z badań (TRIMARAN) zastosowano wGKS w średniej dawce (BDP 100 µg), a w drugim (TRIGGER) podawano wGKS w wysokiej dawce (BDP 200 µg) [11].

Do obu badań włączano pacjentów pomiędzy 18. a 75. rokiem życia, z udokumentowanym wywiadem astmy przez co najmniej 1 rok przed skriningiem oraz zdiagnozowanej przed 40 rokiem życia. Kryterium włączenia była także FEV<sub>1</sub> mniejsza niż 80% wartości należnej przed podaniem leku bronchodylatoryjnego oraz dodatni wynik próby rozkurczowej. Dodatkowo, astma musiała spełniać kryterium braku jej kontroli (ACQ-7 ≥ 1,5); musiało być obecne co najmniej jedno zaostrzenie wymagające leczenia steroidem systemowym lub potrzeba zgłoszenia się do pomocy doraźnej bądź potrzeba hospitalizacji w ostatnich 12 miesiącach. Pacjent powinien otrzymywać stabilne dawki wGKS/LABA przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania. Podstawowymi kryteriami wyłączenia były: wywiad astmy bliskiej zgonu lub wcześniejsze przyjęcie do oddziału intensywnej terapii, które zwiększa takie ryzyko, ciężkie zaostrzenie w 4 tygodniach poprzedzających włączenie do badania lub w okresie wprowadzającym, jakkolwiek inna znacząca choroba płuc, która mogłaby wpłynąć na badane parametry, aktywny nikotynizm lub nieaktywny z 10 lub więcej paczko-latami przy zaprzestaniu palenia rok lub krócej od skriningu; aktualna terapia biologiczna; klinicznie znaczące choroby sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości laboratoryjne; albo niestabilna współchorobowość, która mogłaby zaburzyć efektywność bądź bezpieczeństwo leczenia.

Równorzędnym punktem końcowym obu badań była wielkość porannej FEV<sub>1</sub> przed przyjęciem dawki leków rozszerzających oskrzela w 26. tygodniu oraz częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w ciągu 52. tygodni. Kluczowymi celami drugorzędowymi były zmiana pomiędzy wyjściowym i szczytowym FEV<sub>1</sub> w 26. tygodniu oraz poranny szczytowy przepływ wydechowy (PEF) u ciągu pierwszych 26. tygodni trwania



**Rycina 3.** Plan badania TRIMARAN. BDP (*beclomethasone dipropionate*) — dipropionian beklometazonu; FF (*formoterol fumarate dihydrate*) — fumaran formoterolu dwuwodny; GLY (*glycopyrronium*) — glikopironium; pMDI — inhalator ciśnieniowy typu MDI; 2 x dz. — dwa razy dziennie; W — wizyta



**Rycina 4.** Plan badania TRIGGER. BDP (*beclomethasone dipropionate*) — dipropionian beklometazonu; FF (*formoterol fumarate dihydrate*) — fumaran formoterolu dwuwodny; GLY (*glycopyrronium*) — glikopironium; TIO — tiotropium; pMDI — inhalator ciśnieniowy typu MDI; 2 x dz. — dwa razy dziennie; W — wizyta

badania, a także częstość ciężkich zaostrzeń astmy na podstawie łączonej analizy danych z obu omawianych badań, których schematy przedstawiono kolejno na rycinach 3. i 4.

W porównaniu z grupą przyjmującą BDP/FF, w grupie BDP/FF/GLY, FEV<sub>1</sub> przed przyjęciem leków w 26. tygodniu uległa poprawie o 57 ml (95% CI: 15–99; p = 0,008) w badaniu TRIMARAN oraz o 73 ml (95% CI: 26–120; p = 0,003) w badaniu TRIGGER. W badaniu TRIMARAN zaobserwowano także znamienne obniżenie częstości umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń — o 15% (stosunek ocen 0,85, 95% CI: 0,73–0,99; p = 0,03). Natomiast w badaniu TRIGGER — o 12% (0,88, 95% CI: 0,75–1,03), które okazało się nieistotne statystycznie (p = 0,11). U czterech pacjentów zaobserwowano poważne zdarzenia niepożądane — u jednego w badaniu TRIMARAN, w grupie BDP/FF/GLY oraz u trzech w badaniu TRIGGER — u jednego w grupie BDP/FF/GLY i u dwóch w grupie BDP/FF. U trzech pacjentów w grupie BDP/FF/GLY w badaniu TRIMARAN oraz u dwóch pacjentów w badaniu TRIGGER — po jednym

w grupie BDP/FF/GLY i BDP/FF zgłoszono zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, ale żaden z nich nie został uznany za związany ze stosowanym leczeniem [11].

Wyniki badań pokazują, że dodanie LAMA do wGKS/LABA u pacjentów z niekontrolowaną astmą poprawia parametry wentylacyjne płuc i redukuje częstość zaostrzeń choroby.

Na uwagę zasługują także dwie analizy *post-hoc* badań TRIMARAN i TRIGGER. Pierwsza z nich, opublikowana przez Singh i wsp. wykazała, że na względną skuteczność BDP/FF/GLY w porównaniu z BDP/FF nie miało wpływu na szereg cech klinicznych. Jednak pewne podgrupy pacjentów odniosły dodatkowe korzyści ze stosowania BDP/FF/GLY w przypadku niektórych punktów końcowych. W szczególności, w przypadku zaostrzeń względna skuteczność BDP/FF/GLY była większa u pacjentów, u których obserwowano wyższego stopnia odwracalność obturacji [12]. Natomiast Papi i wsp. wskazali, że stosowanie BDP/FF/GLY zmniejsza sezonowe szczyty umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń. Wyniki tej analizy również wspierają użyteczność dodania LAMA do wGKS/LABA w leczeniu astmy [13].

### Podsumowanie

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 zwiększaniu dawki wGKS do wysokiej. Dotyczy to szczególnie pacjentów, którzy mogą odnieść dodatkowe korzyści z podwójnego leczenia bronchodylatacyjnego. Wydaje się, że warto także rozważyć dodanie LAMA pacjentom leczonym jak w stopniu 4. wg GINA, u których pomimo takiej terapii nadal stwierdza się istotne obniżenie wskaźników spirometrycznych.

### Konflikt interesów

PŚ otrzymał honoraria za wykłady od: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, MSD, Novartis oraz konsultacje dla: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, MSD, Novartis, Roche, Sanofi.

AA otrzymał honoraria za wykłady od: Adamed, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Celon Pharma, Chiesi, LEK-AM, Novartis oraz konsul-

tacje dla: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Chiesi, GSK, Novartis, Teva.

AB otrzymał honoraria za wykłady od: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Polpharma, Pfizer, Roche, Takeda oraz za konsultacje dla: Adamed, AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, MSD, Novartis i Teva.

AJB otrzymał honoraria za wykłady od: Chiesi, Grupy Rx oraz za konsultacje dla: Chiesi oraz granty szkoleniowe od: Chiesi, Boehringer Ingelheim, Roche.

KJ-R otrzymała honoraria za wykłady oraz konsultacje od: Abbvie Polska Sp.z o.o., CSL Behring, Allergopharma&CoKG, Baxter Polska, Baxalta International, Takeda, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Teva, Roche Pharma Holding, Lekam, Sanofi-Pasteur, Novartis, 90-Consulting, G-Pharma Consulting, Unique Work, Pharma Solution Group, Fundacji Pro-Medicina, Fundacji Watch Healthcare, Uczelnie Łazarskiego, HTA-Consulting, Silvermedia.

MK otrzymał honoraria za wykłady oraz konsultacje od: AstraZeneca, Chiesi, GSK, Novartis, Lekam, Alvogen, Emma, Nexter, Teva Unique Work, Uczelnie Łazarskiego, Berlin Chemie.

PK otrzymał honoraria za wykłady od: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis oraz za konsultacje dla: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis.

MK otrzymał honoraria za wykłady od: Adamed, Allergopharma Nexter, Alvogen, AstraZeneca, Berlin-Chemie, Celon Pharma, Chiesi, EMMA, GSK, LEK-AM, Novartis oraz za konsultacje dla: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Chiesi, GSK, Novartis, Sanofi, Teva.

### Piśmiennictwo:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2021. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258): 1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9, indexed in Pubmed: 33069326.
3. Kuna P, Kupczyk M, Kupryś-Lipińska I. POLASTMA--the Polish National Programme of Early Diagnosis and Therapy of Asthma. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014; 82(6): 597-607. doi: 10.5603/PiAP.2014.0079, indexed in Pubmed: 25339572.
4. Marceau C, Lemièrre C, Berbiche D, et al. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(3): 574-581. doi: 10.1016/j.jaci.2006.06.034, indexed in Pubmed: 16950273.
5. Śliwiński P, Antczak A, Barczyk A, et al. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie nowych złożonych leków wziewnych IND/

- MF i IND/GLY/MF w leczeniu astmy. *Pneumonol Pol.* 2020; 1: 186–194.
6. Trimbow® Charakterystyka produktu leczniczego.
  7. Biggadike K, Uings I, Farrow SN. Designing corticosteroid drugs for pulmonary selectivity. *Proc Am Thorac Soc.* 2004; 1(4): 352–355, doi: [10.1513/pats.200409-048TA](https://doi.org/10.1513/pats.200409-048TA), indexed in Pubmed: [16113457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16113457/).
  8. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et al. IRIDIUM trial investigators. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(10): 1000–1012, doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30190-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9), indexed in Pubmed: [32653074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653074/).
  9. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med.* 2020; 170: 106021, doi: [10.1016/j.rmed.2020.106021](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106021), indexed in Pubmed: [32843164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32843164/).
  10. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Corrigendum to „Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON)” [*Respir. Med.* 170 (Aug-Sep 2020) 106021]. *Respir Med.* 2020; 175: 106186, doi: [10.1016/j.rmed.2020.106186](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106186), indexed in Pubmed: [33082033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082033/).
  11. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 394(10210): 1737–1749, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9), indexed in Pubmed: [31582314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31582314/).
  12. 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/).
  13. Papi A, Virchow JC, Singh D, et al. Extrafine triple therapy and asthma exacerbation seasonality: TRIMARAN and TRIGGER post hoc analyses. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148(1): 262–265.e2, doi: [10.1016/j.jaci.2021.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.007), indexed in Pubmed: [33485959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485959/).