

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ACLIDINIO BROMURO ATC R03BB  
(EKLIRA GENUAIR®, BRETARIS GENUAIR®)**

**Presentata da** Dott. Giovanni Paolo Ligia 4° U.O. Pneumologia P.O. Binaghi, Cagliari

**In data** ottobre 2013

**Per le seguenti motivazioni:**

*L'acclidinio bromuro ha mostrato una bassa biodisponibilità sistemica, tale caratteristica è predittiva di una buona tollerabilità a livello sistemica. Il farmaco presenta un regime di somministrazione bi-giornaliera che permette una migliore copertura nelle 24 ore rispetto ai farmaci con mono somministrazione. Questo ha trovato conferma nel controllo della sintomatologia, nel corso del periodo di trattamento di 15 giorni, l'acclidinio bromuro ha significativamente ridotto dispnea, tosse e i punteggi relativi ai sintomi notturni.*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) comprende tre entità nosologiche (bronchite cronica, enfisema polmonare e asma bronchiale cronico), che possono manifestarsi singolarmente o in varia associazione tra loro. Queste entità nosologiche sono accomunate dalla stessa alterazione funzionale (ostruzione cronica al flusso aereo espiratorio scarsamente o non completamente reversibile dopo inalazione di broncodilatatore), ma si diversificano per storia clinica, fattori di rischio, meccanismi biologici e patogenetici, caratteristiche anatomo patologiche, risposta alla terapia e prognosi.

Posta la diagnosi di BPCO, gli esami di funzione respiratoria vengono usati ai fini della stadiazione funzionale della BPCO stessa. Secondo le linee guida GOLD (aggiornamento del 2013), si possono distinguere quattro stadi di progressiva compromissione funzionale:

- I stadio, lieve, con FEV1 post broncodilatatore  $\geq$  80% del predetto;
- II stadio, moderata, con FEV1 post broncodilatatore compreso tra 50-79% predetto;
- III stadio, grave, con FEV1 post broncodilatatore compreso tra 49-30% del predetto;
- IV stadio, molto grave con FEV1 post broncodilatatore  $<$ 30% del predetto.

Gli obiettivi del trattamento della BPCO sono i seguenti:

- prevenire la progressione della malattia;
- migliorare i sintomi;
- migliorare la tolleranza allo sforzo;
- migliorare lo stato di salute;
- prevenire e curare le riacutizzazioni;
- prevenire e trattare le complicanze;
- produrre i minimi effetti collaterali;
- ridurre la mortalità.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Nella BPCO è possibile attenuare i sintomi e le limitazioni funzionali permettendo al paziente una migliore qualità di vita. Il trattamento della BPCO stabile è caratterizzato da un progressivo incremento della terapia in relazione alla gravità della malattia.

Ampi studi recenti hanno suggerito che il trattamento farmacologico possa rallentare la progressione della malattia e aumentare la sopravvivenza.

### 2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Lo standard terapeutico attuale della BPCO stabile secondo le linee guida GOLD (aggiornamento 2013) prevede il trattamento con farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione (long acting  $\beta$ 2 agonist e i long acting muscarinic antagonist) in monoterapia o in associazione.

Il ricorso al trattamento con farmaci corticosteroidi, comunque in associazione ai broncodilatatori a lunga durata, è raccomandato nel caso di frequenti riacutizzazioni.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

Eklira Genuair è indicato come trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

#### Somministrazione

La dose raccomandata è pari a un'inalazione di 322  $\mu$ g di aclidinio due volte al giorno.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

#### Studio M/34273/34

Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli controllato con placebo per valutare efficacia e sicurezza di due dosi di bromuro di aclidinio rispetto al placebo, quando somministrato a pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva da moderata a grave.

I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 1:1:1 e assegnati ai tre bracci di trattamento: bromuro di aclidinio alla dose di 200 mcg due volte al giorno (280 pazienti), bromuro di aclidinio alla dose di 400 mcg due volte al giorno (272 pazienti) o placebo (276 pazienti). La durata del trattamento è stata di 24 settimane.

L'endpoint primario di efficacia è rappresentato dal cambiamento del FEV<sub>1</sub> mattutino pre-dose rispetto al basale alla 24<sup>a</sup> settimana. Gli endpoint secondari sono il cambiamento del picco di FEV<sub>1</sub> rispetto al basale, l'indice di dispnea transitoria (TDI), lo stato di salute misurato mediante il questionario "St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) e il numero di riacutizzazioni.

#### Risultati

##### Endpoint primario

Alla 24<sup>a</sup> settimana il bromuro di aclidinio a entrambe le dosi ha mostrato una superiorità rispetto al placebo statisticamente significativa (tabella 1). In particolare, alla dose di 200 mcg si è osservato un miglioramento di 99 ml e alla dose di 400 mcg di 128 ml (gli autori dichiarano che la minima differenza clinicamente importante è compresa tra 100 e 140 ml)

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

<b>Studio M/34273/34 (Intent to treat)</b>			
Gruppo di trattamento	Placebo	Acildinio 200 mcg 2 volte die	Acildinio 400 mcg 2 volte die
Numero di pazienti	273	277	269
LS mean* (litri)	-0,073	0,026	0,055
Errore standard	0,016	0,016	0,016
	LS* mean (litri) rispetto al placebo	0,099	0,128
	IC al 95%	0,057, 0,141	0,085, 0,170
	p value	<0,0001	<0,0001
*LS: Least squares = Metodo dei minimi quadrati			
* Intervallo di confidenza			

Tabella 1: endpoint primario studio M/34273/34

### Endpoints secondari

Uno degli endpoints secondari principali in entrambi gli studi è l'indice di dispnea transitorio che valuta il cambiamento della dispnea rispetto al basale, in cui la minima differenza clinicamente rilevante è un miglioramento del punteggio di 1 unità. Il trattamento con il bromuro di acildinio ha mostrato una variazione alla dose di 200 mcg di 0,6 (Intervallo di confidenza al 95%: 0,03, 1,17) e alla dose di 400 mcg di 1 punto (IC 95%: 0,43, 1,57). Un altro endpoint secondario rilevante è il punteggio del questionario SGRQ dopo 24 settimane, in cui il miglioramento clinicamente rilevante prevede un abbassamento del punteggio di almeno 4 unità. Il trattamento con il bromuro di acildinio ha mostrato, alla dose di 200 mcg, una variazione di -3,57 (Intervallo di confidenza al 95%: -5,69, -1,46) e alla dose di 400 mcg una variazione di -4,29 (IC 95%: -6,42, -2,16) punto.

Lo studio non è stato disegnato con potenza sufficiente per poter valutare il numero di esacerbazioni, inoltre il campione selezionato non prevedeva un numero sufficiente di pazienti con storia di esacerbazioni frequenti come mostra la modesta frequenza di esacerbazioni nel gruppo con placebo. Tale obiettivo clinico deve essere ulteriormente studiato con degli studi clinici randomizzati controllati disegnati ad hoc.

### Studi a supporto dello studio principale

Due studi randomizzati, a gruppi paralleli, controllati con placebo, in doppio cieco (LAS-MD-33 e LAS- MD-38, parte A) sono stati condotti per fornire dati di supporto allo studio principale. Tuttavia, la breve durata del trattamento (12 settimane) non ha permesso di delineare ulteriormente il rapporto rischi benefici del farmaco.

<b>Studio LAS-MD-33</b>			
Gruppo di trattamento	Placebo	Acildinio 200 mcg 2 volte die	Acildinio 400 mcg 2 volte die
Numero di pazienti	185	184	190
LS mean* (litri) alla 12° settimana	-0,025	0,062	0,099
	LSMD	0,086	0,124
	IC al 95%	0,05, 0,13	0,08, 0,16
	p value	<0,0001	<0,0001
<b>Studio LAS-MD-38 Parte A</b>			

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Gruppo di trattamento	Placebo	Acidinio 200 mcg 2 volte die	Acidinio 400 mcg 2 volte die
Numero di pazienti	182	182	177
LS mean* (litri) alla 12° settimana	-0,008	0,043	0,064
	LSMD	0,051	0,072
	IC al 95%	0,01, 0,09	0,03, 0,12
	p value	<0,0001	<0,0001
*LS: Least squares = Metodo dei minimi quadrati LSMD = least squares mean difference * Intervallo di confidenza			

Tabella 2: end point degli studi LAS-MD-33 e LAS-MD-38 Parte A

### Aggiornamento novembre 2013

È stato presentato lo studio Beir J et al., si tratta di una sperimentazione di fase III, randomizzata, in doppio cieco per valutare l'efficacia broncodilatatoria nell'arco delle 24 ore dell'acidinio rispetto a placebo e tiotropio.

L'endpoint principale è il cambiamento rispetto al basale del FEV1 AUC nell'arco delle 24 ore dopo la somministrazione mattutina del farmaco alla 6° settimana (il tiotropio è stato somministrato una volta al giorno al mattino, l'acidinio due volte al giorno al mattino e alla sera).

Tra gli endpoints secondari sono riportati: cambiamento rispetto al basale del FEV1 AUC nel periodo notturno (dalle 12 alle 24) dopo la somministrazione mattutina del farmaco alla 6° settimana, cambiamento rispetto al basale del FEV1 AUC nell'arco delle 12 ore prima della somministrazione mattutina del farmaco, il picco di FEV1 e la capacità vitale forzata (CVF).

Dei 485 pazienti valutati, 414 sono stati randomizzati (85: placebo, 171: acidinio 400 microgrammi due volte al dì e 158: tiotropio 18 microgrammi una volta al giorno), trattati e inclusi nell'analisi dello studio. È stata osservata una percentuale di uscita dallo studio del 5,9% nel gruppo con placebo (per mancanza di efficacia ed eventi avversi), del 2,9% nel gruppo con acidinio (per eventi avversi e richiesta del paziente) e del 2,5% nel gruppo con il tiotropio (per eventi avversi e richiesta del paziente).

### Risultati studio Beir

L'analisi dell'endpoint primario mostra un miglioramento dei pazienti trattati con acidinio rispetto al placebo ( $p < 0,0001$ ), mentre l'effetto dell'acidinio e del tiotropio sono simili (vedi figura 1). Anche se si osserva un miglioramento numerico dell'acidinio rispetto al tiotropio nel FEV1 AUC 12-24 e del tiotropio rispetto all'acidinio nel FEV1 AUC 0-12, non emergono differenze statisticamente significative tra i due trattamenti (rispettivamente  $p = 0,12$  e  $p = 0,48$ ).

Tuttavia, nonostante l'acidinio mostri un miglioramento dei sintomi notturni, l'impatto dell'acidinio su tali sintomi è stato valutato tramite uno strumento non validato e non mediante metodiche apposite (sleep laboratory setting). L'eventuale vantaggio dell'acidinio sui sintomi notturni deve essere valutato ulteriormente utilizzando appositi strumenti.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

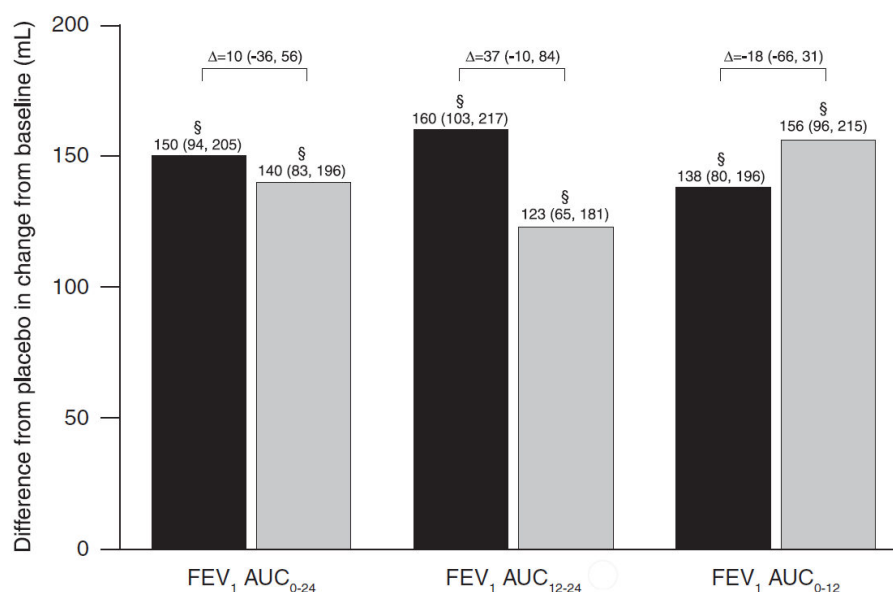


Figura 1: End point primario alla 6° settimana

### Studio D'Urzo

È disponibile lo studio D'Urzo (estensione dello studio ACCORD COPD I). Si tratta di uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli della durata di 52 settimane per valutare efficacia e sicurezza a lungo termine dell'acilidinio ai dosaggi di 200 e 400 microgrammi due volte al giorno. I risultati dello studio mostrano che non esistono differenze nel profilo di sicurezza tra le due dosi. Tuttavia, dalla popolazione in studio sono stati esclusi i pazienti con patologie cardiovascolari clinicamente significative o patologie cardiache instabili, per questo motivo una valutazione del profilo di sicurezza cardiaco richiede ulteriori studi.

In termini di efficacia, i pazienti che hanno ricevuto un trattamento continuo con acilidinio alla dose di 200 o 400 microgrammi hanno mostrato un miglioramento della broncodilatazione che si è mantenuto fino alla 64° settimana dello studio. Tuttavia, bisogna tenere in considerazione uno dei possibili limiti dello studio che è quello legato al possibile bias di selezione dei pazienti, dal momento che sono stati inclusi solo i pazienti che hanno terminato lo studio ACCORD COPD I e che hanno deciso di parteciparvi. Questo potrebbe aver portato a selezionare una popolazione dei cosiddetti "healthy survivors", fenomeno che si verifica tipicamente negli studi a lunga durata nei quali i pazienti più gravi tendono a uscire prematuramente dallo studio.

### Studio ACCORD COPD II

Si tratta di uno studio di fase III, a gruppi paralleli, in doppio cieco, randomizzato, della durata di 12 settimane, per valutare efficacia e tollerabilità di acilidinio alla dose di 200 o 400 microgrammi in pazienti affetti da BPCO moderata-grave.

L'endpoint primario è il cambiamento rispetto al basale del FEV1 prima della somministrazione mattutina del farmaco alla 12° settimana (valore di valle). L'endpoint secondario principale è il cambiamento rispetto al basale

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

del FEV1 al picco (definito come la FEV1 massima osservata dopo  $\leq 3$  ore dopo la dose del mattino) alla 12° settimana (valore di picco) oltre all'endpoint di sicurezza.

Sono stati randomizzati 544 pazienti, di questi 542 hanno ricevuto almeno un a dose del trattamento assegnato e 454 (83,5%) hanno terminato lo studio.

L'acilidinio è stato migliore del placebo nel raggiungimento dell'endpoint primario di efficacia alla 12° settimana a entrambe le dosi. Il farmaco è stato ben tollerato, gli eventi avversi anticolinergici sono stati poco frequenti, così come quelli cardiaci che si sono verificati in meno del 2% dei pazienti.

I dati dello studio sono in linea con quelli degli studi precedenti, lo studio non è stato disegnato per valutare l'impatto delle esacerbazioni della BPCO.

### Dati di sicurezza basati sugli studi clinici

I dati di sicurezza si basano principalmente su tre studi controllati, in doppio cieco di confronto con placebo (M/34273/34, LAS-MD-33 e LAS-MD-38 parte A), in cui i pazienti con BPCO da moderata a grave hanno ricevuto l'acilidinio bromuro (200 mg o 400 mg) o placebo per un massimo di 12 o 24 settimane (popolazione pilota). Questa popolazione è stata scelta per la valutazione sulla sicurezza dal momento che i disegni dei tre studi sono simili. I dati a sostegno dei precedenti provengono da altri tre studi a lungo termine (LAS-MD-35, LAS-MD-36 e LAS-MD-38 parte B) condotti in pazienti con BPCO moderata o grave (popolazione a lungo termine), in cui i pazienti sono stati esposti ad acilidinio bromuro alla dose di 200 mg o 400 mg due volte al giorno per un massimo di 52 settimane.

I dati suggeriscono che nel lungo termine la sicurezza dell'acilidinio possa peggiorare nel tempo. Infatti, nei trattamenti a lungo termine sono stati osservati degli incrementi delle percentuali dei pazienti che hanno interrotto la terapia a causa di eventi avversi, che hanno avuto eventi avversi gravi e la percentuale dei decessi.

### **5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI**

È disponibile un solo studio di confronto dell'acilidinio con il tiotropio, i dati suggeriscono una efficacia comparabile tra i due farmaci, tuttavia il numero esiguo di pazienti non permette di trarre conclusioni definitive. Sono necessari studi di fase III con un campione più ampio e una durata sufficiente.

È disponibile uno studio di fase IIb (M/34273/29) in doppio cieco, crossover in cui era previsto un braccio di trattamento con formoterolo, tuttavia lo studio non è stato disegnato per dimostrare l'efficacia dell'acilidinio rispetto al formoterolo.

Nello studio Beir J et al., una sperimentazione di fase III, randomizzata, in doppio cieco per valutare l'efficacia broncodilatatoria nell'arco delle 24 ore dell'acilidinio rispetto a placebo e tiotropio, si osserva un miglioramento numerico dell'acilidinio rispetto al tiotropio nel FEV1 AUC 12-24 e del tiotropio rispetto all'acilidinio nel FEV1 AUC 0-12, ma le differenze rilevate non sono statisticamente significative (rispettivamente  $p=0,12$  e  $p=0,48$ ).

### **6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:**

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

I risultati dello studio M/34273/34, hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo del trattamento con il bromuro di aclidinio alla dose di 400 mcg due volte al giorno rispetto al placebo relativamente alla variazione di FEV<sub>1</sub> pre-dose rispetto al basale.

I risultati dei due studi di fase III, LAS-MD-33 e MD-LAS-38 parte A, hanno fornito dati limitati a supporto dell'efficacia dal momento che la durata del trattamento era solo di 12 settimane anziché di 24 settimane come raccomandato dalle linee guida dell'Agenzia Europea dei Medicinali per la conduzione degli studi clinici sui farmaci per il trattamento della BPCO (CPMP/EWP/562/98). Entrambi gli studi hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo per entrambi i dosaggi rispetto al placebo nel parametro della funzione polmonare e del punteggio TDI, anche se non sempre è stata raggiunta la rilevanza clinica. Inoltre, per il punteggio totale SGRQ è stata dimostrata una differenza significativa solo nel primo studio e non nel secondo. È possibile che un periodo di trattamento di 12 settimane non sia sufficientemente per dimostrare un miglioramento in questo punteggio nei pazienti con BPCO.

Infine, non è disponibile uno strumento validato per valutare l'effetto dei farmaci antimuscarinici a lunga durata d'azione sui sintomi notturni della BPCO. L'efficacia del bromuro di aclidinio su tali sintomi è stata valutata nello studio Fuhr e nello studio Beir che hanno diversi limiti: ridotto campione arruolato, breve durata dello studio e uso di un questionario non validato per la valutazione dei sintomi notturni.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Farmaco	Prezzo minimo al pubblico
Tiotropio bromuro	50,80 € (30 giorni di terapia)
Bromuro di aclidinio	45,85 € (30 giorni di terapia)
Glicopirronio bromuro	48,27 € (30 giorni di terapia)
Salmeterolo	32,7 € (30 giorni di terapia)
Formoterolo	17,64 € (30 giorni di terapia)

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Attualmente è disponibile un solo studio di confronto dell'aclidinio con il tiotropio, i dati suggeriscono una efficacia comparabile tra i due farmaci, tuttavia il numero esiguo di pazienti non permette di trarre conclusioni definitive. Sono necessari studi di fase III con un campione più ampio e una durata sufficiente.

Nell'estensione dello studio ACCORD COPD I (durata 52 settimane) i risultati mostrano che non esistono differenze nel profilo di sicurezza tra le due dosi. Tuttavia si rileva che dalla popolazione in studio sono stati



## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

esclusi i pazienti con patologie cardiovascolari clinicamente significative o patologie cardiache instabili, per questo motivo una valutazione del profilo di sicurezza cardiaco richiede ulteriori studi.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Petty TL. Definitions in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 1990; 11: 363-73., Burrows B et al. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction: a clinicopathological study of patients in London and Chicago. Lancet 1966; i: 830-5., American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: s77-120
2. Tashkin DP et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008, 359: 1543-54
3. Calverley PM et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007; 356: 775-89
4. Celli BR et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 332-8
5. RCP Eklira Genuair (sito EMA)
6. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. Eur Respir J. 2012 Oct;40(4):830-6. Epub 2012 Mar 22.]
7. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, et al. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). COPD. 2012 Apr;9(2):90-101. doi: 10.3109/15412555.2012.661492.
8. Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, et al Efficacy of aclidinium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. Chest. 2012 Mar;141(3):745-52. doi: 10.1378/chest.11-0406. Epub 2011 Sep 8
9. Singh D, Magnussen H, Kirsten A, et al. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. Pulm Pharmacol Ther. 2012 Jun;25(3):248-53. doi: 10.1016/j.pupt.2012.03.008. Epub 2012 Apr 4.
10. Beir J, Kirsten AM., Mroz R. et al. Efficacy and safety of Aclidinium Bromide Compared with placebo and Tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: result from 6-week, randomized, controlled phase IIIb study. COPD 00:1-12, 2013
11. D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, Gil EG, Caracta C. One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. COPD. 2013 Aug;10(4):500-10. doi: 10.3109/15412555.2013.791809. Epub 2013 May 16.
12. Rennard SI, Scanlon PD, Ferguson GT, Rekeda L, Maurer BT, Garcia Gil E, Caracta CF. ACCORD COPD II: A Randomized Clinical Trial to Evaluate the 12-Week Efficacy and Safety of Twice-Daily Aclidinium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. Clin Drug Investig. 2013 Oct 2. [Epub ahead of print]



## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

13. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Settembre 2012
14. Farmadati