

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI GLICOPIRRONIO BROMURO R03BB06 (SEEBRI BREEZHALER®)**

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

**In data** maggio 2013

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*Il glicopirronio è un LAMA (Long-acting Muscarinic Antagonists) con rapida insorgenza d'azione broncodilatatrice persistente nell'arco delle 24 ore con una somministrazione giornaliera. Inoltre, il glicopirronio ha un buon profilo di sicurezza.*

### **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 e ridurre la mortalità.

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.

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

Inoltre, nel caso di pazienti a basso rischio e con pochi sintomi è previsto l'utilizzo di anticolinergici a breve durata di azione e beta 2 agonisti a breve durata.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

Il glicopirronio bromuro è indicato come terapia broncodilatatrice di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

#### Somministrazione

La dose raccomandata è l'inalazione del contenuto di una capsula una volta al giorno, usando l'inalatore Seebri Breezhaler.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Efficacie e sicurezza di glicopirronio bromuro sono state valutate in due studi principali di fase III (A2303 e A2304).

Studio	Obiettivo principale	Numero di pazienti	Durata del trattamento	Dose/die	End-point primario
A2303	Efficacia a lungo termine; sicurezza e tollerabilità	1.066	365 giorni	Tiotropio 18 µg Glicopirronio 50 µg	Valore di FEV1 alla settimana 12, TDI* alla settimana SGRQ** alla settimana 52
A2304	Efficacia a lungo termine; sicurezza e tollerabilità	822	183 giorni	Placebo Glicopirronio 50 µg	Valore di FEV1 alla settimana 12, TDI* e SGRQ** alla settimana 26
* Mancanza di respiro valutata mediante l'indice di dispnea transitorio (Transition Dyspnoea Index - TDI)					
** Stato di salute misurato con il questionario "St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)"					

Lo studio A2303 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in aperto con tiotropio, a gruppi paralleli, condotto per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento della durata di 52 settimane con il glicopirronio in pazienti con broncopneumopatia ostruttiva cronica.

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento in doppio cieco con il glicopirronio alla dose di 50 mcg o con il placebo, oppure al braccio di trattamento in aperto con il tiotropio alla dose di 18 mcg in un rapporto di 2: 1: 1.

Si sottolinea che lo studio non è stato disegnato con una potenza tale da poter mostrare una superiorità statistica del glicopirronio rispetto al tiotropio.

Lo studio Studio A2304 è uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli condotto per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento della durata di 26 settimane con il glicopirronio in pazienti con broncopneumopatia ostruttiva cronica.

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento in doppio cieco con il glicopirronio alla dose di 50 mcg o con il placebo in un rapporto di 2:1, per un periodo di trattamento di 26 settimane.

Entrambi gli studi avevano la stessa popolazione target di uomini e donne (età 40 anni ed oltre) con una diagnosi clinica di BPCO stabile da moderata a grave (grado II o III in accordo alle linee guida GOLD 2008) e una storia di abitudine al fumo di almeno 10 anni.

Gli endpoints erano gli stessi per entrambi gli studi:

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

**Endpoint primario:** il *trough* FEV<sub>1</sub> (alla 23° h e 15 minuti e alla 23° h e 45 minuti dopo la dose) dopo 12 settimane di trattamento (visita 9). La stessa misurazione della funzione polmonare è stata ripetuta alla 4°, 9°, 13° e 18° visita (quest'ultima solo nello studio A2303).

Salvo diversa indicazione, sono state esclusi i valori di *trough* FEV<sub>1</sub> presi entro 6 ore dall'uso di farmaci di salvataggio o entro 7 giorni di impiego di corticosteroidi sistemici. La misurazione del FEV<sub>1</sub> al basale è definito come la media dei valori misurati 45 e 15 minuti prima della prima dose di farmaco al giorno 1.

**Endpoints secondari:** indice di dispnea transitorio (Transition Dyspnoea Index - TDI), punteggio nel questionario "St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)", tempo alla prima esacerbazione di BPCO, numero di riacutizzazioni, uso di farmaci di salvataggio, valori di FEV<sub>1</sub> dopo 24 ore, sintomi della BPCO raccolti tramite il diario del paziente. Per la misurazione dell'indice di dispnea transitorio i pazienti sono stati intervistati da un valutatore esperto indipendente che ha classificato il grado di deterioramento dovuto alla dispnea alla Visita 3 (indice di dispnea al basale - BDI) e alle Visite 8, 12 e 17 (quest'ultima solo per lo studio A2303), così come il TDI. Il punteggio del questionario St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) è stato utilizzato per fornire un punteggio sulla qualità della vita correlata alla salute del paziente. Il punteggio è suddiviso in tre componenti, in cui più basso è 0 e più alto 100, la minima differenza clinicamente rilevante è 4.

Per lo studio A2303 in totale, sono stati valutati 1.993 pazienti e ne sono stati randomizzati 1.066 pazienti, di cui 810 (76,0%) hanno completato lo studio come pianificato. Le ragioni più frequenti di screening negativo sono stati il non rispetto dei criteri diagnostici/gravità e i risultati non positivi dei test (551 pazienti). Le due ragioni più frequenti per la sospensione del trattamento sono state la revoca del consenso informato e gli eventi avversi (le interruzioni per eventi avversi si sono verificate più frequentemente nel gruppo).

Per lo studio A2304 in totale, sono stati valutati 1.324 pazienti dai 128 centri, di cui 822 sono stati randomizzati ai due gruppi di trattamento e 502 non hanno superato la fase di screening. Sul totale di 822 pazienti randomizzati al trattamento, 662 (80,5%) hanno completato lo studio come pianificato. Il motivo principale per lo screening negativo è stato il non rispetto dei criteri diagnostici/gravità. Le due ragioni più frequenti per la sospensione del trattamento sono state la revoca del consenso informato e gli eventi avversi.

In entrambi gli studi il *through* FEV<sub>1</sub> alla 12° settimana è stato significativamente più alto nei pazienti trattati con il glicopirronio rispetto al placebo, è stata osservata una differenza assoluta del *through* FEV<sub>1</sub> rispetto al placebo di 97 mL (studio A2303) e di 108 mL (studio A2304) tabella 1).

Studio A2303 (Full analysis set)			
Gruppo di trattamento	Glicopirronio 50 µg/die	Placebo	Tiotropio 18 µg/die
Numero di pazienti	513	245	253
through FEV <sub>1</sub> alla 12° settimana, LS mean* (litri)	1,469	1,372	1,455
SE	0,0141	0,0173	0,0170
	Gruppi di confronto	Glicopirronio vs Placebo	
	LS mean (litri)	0,097	
	SE	0,0167	
	p value	<0,001	
	Gruppi di confronto	Tiotropio vs Placebo	
	LS mean (litri)	0,083	
	SE	0,0193	
	p value	<0,001	
*LS: Least squares = Metodo dei minimi quadrati			

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

Studio A2304 (Analisi per protocollo)		
Gruppo di trattamento	Glicopirronio 50 µg/die	Placebo
Numero di pazienti	512	243
through FEV <sub>1</sub> alla 12° settimana, LS mean* (litri)	1,408	1,301
SE	0,0105	0,0137
	Gruppo di confronto	Glicopirronio vs Placebo
	LS mean (litri)	0,108
	SE	0,0148
	p value	<0,001
*LS: <i>Least squares</i> = Metodo dei minimi quadrati		

Tabella 1: risultati dell'analisi statistica rispetto all'endpoint primario degli studi A2303 e A2304

Uno degli endpoints secondari principali in entrambi gli studi è l'indice di dispnea transitorio che valuta il cambiamento della dispnea rispetto al basale, considerando che la minima differenza clinicamente rilevante è un miglioramento del punteggio di 1 unità. In entrambi gli studi è stata osservata una riduzione statisticamente significativa alla settimana 26 di tale indice in seguito al trattamento con il glicopirronio rispetto al placebo (differenza di 0,81 per lo studio A2303 e di 1,04 per lo studio A2304).

L'altro endpoint secondario rilevante è il punteggio del questionario SGRQ dopo 26 settimane, in cui il miglioramento clinicamente rilevante prevede un abbassamento del punteggio di almeno 4 unità. La differenza del punteggio alla settimana 26 tra il trattamento con il glicopirronio e il placebo è stata di - 2,81 per lo studio A2304 e alla settimana 52 per lo studio A2303 di - 3,32 unità.

Secondo il CHMP nei due studi (A2303 e A2304) non sono stati utilizzati i criteri clinici più robusti per escludere i pazienti affetti da asma. Tuttavia, il CHMP ha ritenuto che i criteri di inclusione e di esclusione utilizzati si possano considerare sufficienti a garantire che il campione selezionato rifletta una popolazione generale di pazienti con BPCO moderata-grave.

Inoltre, il CHMP afferma che alcuni dati limitati suggeriscono che l'inalazione di una dose di 25 mcg due volte al giorno invece che di 50 mcg una sola volta possa avere dei vantaggi in termini di sicurezza ed efficacia. Di conseguenza il CHMP ha chiesto uno studio clinico post-autorizzazione per caratterizzare ulteriormente la pianificazione ottimale del dosaggio del glicopirronio.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Non sono disponibili studi di confronto diretto per valutarne efficacia e sicurezza rispetto al gold standard. Lo studio A2303, in cui è previsto un braccio di trattamento con il tiotropio (in aperto), la dimensione campionaria non è stata calcolata per poter dimostrare la superiorità del glicopirronio rispetto al tiotropio.

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

Le evidenze basate sui dati degli studi clinici mostrano come il glicopirronio possa migliorare la funzionalità polmonare.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo	Prezzo al pubblico (confezione per 30 giorni di terapia)
Tiotropio bromuro	€ 50,80
Bromuro di Aclidinio	€ 45,85
Glicopirronio bromuro	€ 46,27
Salmeterolo	€ 32,7
Formoterolo	€ 17,64

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

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

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

### MOTIVAZIONI

Ha dimostrato negli studi esaminati efficacia clinica e tollerabilità sovrapponibile ai competitor e un costo inferiore.

### 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 Seebri Breezhaler (sito EMA);
6. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. Eur Respir J. 2012 Nov;40(5):1106-14. doi: 10.1183/09031936.00040712. Epub 2012 Jul 26;
7. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. Respir Res. 2011 Dec 7;12:156. doi: 10.1186/1465-9921-12-156.