

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI BECLOMETASONE DIPROPIONATO E
FORMOTEROLO FUMARATO ATC R03AK07
(FOSTER®)**

Presentata da Commissione Terapeutica provinciale Sassari

In data novembre 2008

Per le seguenti motivazioni:

Trattamento regolare dell'asma quando è appropriato l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta2-stimolante a lunga durata d'azione)

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'asma bronchiale è una malattia cronica delle vie aeree caratterizzata da ostruzione bronchiale più o meno accessionale solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia, da iperreattività bronchiale e da un accelerato declino della funzionalità respiratoria che può evolvere in alcuni casi in una ostruzione irreversibile delle vie aeree.

Nella patogenesi di queste alterazioni partecipano numerosi meccanismi, in particolare infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento delle vie aeree.

Clinicamente, si manifesta con dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica, la cui intensità varia in rapporto alla entità della ostruzione bronchiale ed al grado della sua percezione da parte del paziente.

L'attuale prevalenza di asma in Italia, benché inferiore a quella di molte altre nazioni, rappresenta una notevole fonte di costi sia sociali sia umani:

- Considerevole spesa sanitaria
- Costi diretti pari all'1-2% della spesa sanitaria totale
- Costi indiretti rappresentano oltre il 50% della spesa totale
- Costi simili a quelli degli altri Paesi industrializzati

I dati internazionali e nazionali dimostrano che, nonostante la diffusione delle Linee Guida, il controllo dell'asma è ancora insufficiente. Solo una minoranza dei pazienti asmatici viene vista dallo specialista, e molti non vengono mai visitati da un medico. Il controllo è migliore nei soggetti che effettuano la spirometria e che posseggono un piano scritto di gestione dell'asma e delle riacutizzazioni

L'asma viene suddivisa in livelli di gravità basati sull'intensità dei sintomi, sull'ostruzione bronchiale e sulla variabilità della funzione respiratoria in quattro categorie: Intermittente, Lieve Persistente, Moderato Persistente, o Grave Persistente.

Questa classificazione è di grande importanza in occasione della valutazione iniziale del paziente per la gestione della patologia. La gravità non è una caratteristica immodificabile, ma può modificarsi nel corso dei mesi o degli

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

anni successivi. A causa di queste considerazioni, la classificazione della gravità dell'asma non è più suggerita come basilare per decidere il trattamento, ma può mantenere il suo valore come mezzo per caratterizzare gruppi di pazienti con asma che non sono in trattamento.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'obiettivo principale del trattamento è ottenere il "controllo" dell'asma, ed è realisticamente raggiungibile in una alta percentuale di pazienti.

La prevenzione delle riacutizzazioni è un obiettivo prioritario, specie nei pazienti più gravi, poiché queste possono condizionare la qualità di vita e il decorso dell'asma.

I farmaci per trattare l'asma possono essere classificati come farmaci di fondo o sintomatici. I **farmaci di fondo** vengono assunti giornalmente per un lungo periodo di tempo, per tenere l'asma sotto controllo clinico attraverso l'effetto antinfiammatorio. Questa categoria comprende i glucocorticosteroidi per via inalatoria e per via sistemica, gli antileucotrienici, i broncodilatatori β 2-agonisti a lunga durata d'azione in associazione con glucocorticosteroidi inalatori, la teofillina a lento rilascio, i cromoni, le anti-IgE ed altre terapie sistemiche, che permettono il risparmio di steroidi. Ad oggi, i glucocorticosteroidi inalatori sono i più efficaci farmaci per il controllo dell'asma e sono raccomandati per l'asma persistente ad ogni livello di gravità.

I **farmaci sintomatici** sono quelli che sono usati al bisogno e agiscono per alleviare la broncocostrizione e i sintomi acuti che l'accompagnano. Questa classe comprende il broncodilatatori β 2-agonisti a rapida azione, gli anticolinergici inalatori, la teofillina a rapida insorgenza d'azione, i broncodilatatori β 2-agonisti a rapida insorgenza d'azione, somministrati per via orale.

Nei pazienti con asma lieve intermittente e con sintomi occasionali può essere assunto un β 2-agonista a breve durata d'azione per alleviare la sintomatologia. Nei pazienti a rischio di sporadiche ma gravi riacutizzazioni, un trattamento regolare deve essere considerato.

Nei pazienti con asma lieve persistente e/o sintomi non quotidiani e funzione polmonare nella norma, le basse dosi di corticosteroidi inalatori sono più efficaci delle altre opzioni terapeutiche.

Nei pazienti con asma persistente di media gravità la combinazione tra corticosteroidi inalatori a dosi medio-basse + un beta2-agonista a lunga durata d'azione si è dimostrata più efficace rispetto alle altre opzioni su vari indicatori di controllo dell'asma. Le combinazioni precostituite disponibili sono: FP/Salm, Bud/Form, BDP/Form in formulazione HFA-extrafine.

L'aggiunta di antileucotrieni a basse dosi di corticosteroidi inalatori è efficace quanto dosi più alte di corticosteroidi inalatori, e più efficace di queste ultime nei soggetti con asma e concomitante rinite allergica.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta2-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato: in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta2-agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione usati al bisogno oppure in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta2-agonisti a lunga durata d'azione.

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

Nota: Foster non e' indicato per il trattamento degli attacchi acuti di asma.

Somministrazione per uso inalatorio. Dosaggio raccomandato per adulti dai 18 anni in su: 1 o 2 inalazioni 2 volte al giorno. La dose giornaliera massima e' di 4 inalazioni. Dosaggio raccomandato per bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni: non c'e' esperienza di utilizzo di Foster nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni. Pertanto fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati non e' raccomandato l'uso di Foster.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Due studi clinici entrambi di non inferiorità, hanno portato alla registrazione.

In uno studio controllato di fase III, multinazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e a gruppi paralleli a due bracci, dopo un run-in di 2 settimane, 228 pazienti affetti da asma da moderato a grave sono stati randomizzati ad un trattamento di 12 settimane con beclometasone 100 µg + formoterolo 6 µg o con fluticasone 125 µg + salmeterolo 25 µg, entrambi somministrati in due inalazioni b.i.d. mediante inalatore pressurizzato.

L'inalazione di salbutamolo al bisogno e stata sempre consentita tranne che nelle 6 ore precedenti le prove di funzionalità respiratoria (PFR). Nella valutazione dei risultati, la variabile primaria e stata il PEF precedente la dose mattutina, misurato dai pazienti nelle ultime 2 settimane del periodo di trattamento (settimane 11 e 12). In conformità con la procedura standard, le PFR sono state effettuate ad ogni visita prima dell'assunzione del farmaco in studio e non meno di 12 ore dopo la dose serale precedente.

I pazienti registravano il punteggio relativo ai sintomi dell'asma e l'assunzione di salbutamolo al bisogno, due volte al giorno (alla mattina, per le ore notturne ed alla sera, per le ore diurne), in un diario

Gli eventi avversi (EA) sono stati monitorati per tutto il periodo dello studio. Alla visita 2 (basale) ed alla visita finale, è stata effettuata la raccolta delle urine delle 12 ore notturne in un sottogruppo di pazienti per la misurazione del rapporto cortisolo/creatinina urinario.

Per quanto riguarda il parametro di valutazione principale, ossia il PEF mattutino non è emersa alcuna differenza significativa tra gruppi.

Il confronto dei valori medi corretti relativi alle ultime 2 settimane di trattamento dei punteggi relativi ai sintomi, ai giorni liberi da sintomi ed all'uso di salbutamolo al bisogno, non ha dimostrato alcuna differenza significativa tra gruppi.

Riacutizzazioni di asma si sono verificate in 20 pazienti, 8 (7,0%) nel gruppo beclometasone/formoterolo e 12 (10,7%) nel gruppo fluticasone/salmeterolo. Riacutizzazioni gravi sono state rilevate in due pazienti del gruppo beclometasone/formoterolo e sei pazienti del gruppo fluticasone/salmeterolo; i corticosteroidi per via orale sono stati usati rispettivamente in uno ed in due casi.

Eventi avversi sono stati rilevati in 21 (18,3%) pazienti del gruppo beclometasone/formoterolo e 16 (14,2%) del gruppo fluticasone/salmeterolo. Non sono state osservate differenze significative tra gruppi per quanto riguarda la percentuale di pazienti in cui si sono verificati eventi avversi e reazioni farmacologiche avverse; per tutto il

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

periodo dello studio, non sono stati osservati eventi avversi gravi e nessun paziente è dovuto uscire dallo studio a causa di eventi avversi.

Eccettuata una lieve riduzione, clinicamente non rilevante, della pressione diastolica osservata al termine del trattamento nel gruppo beclometasone/formoterolo ($-1,85 \pm 6,94$ mmHg; 95% IC: da $-3,14$ a $-0,57$; $P=0,005$), in nessuno dei due gruppi sono state rilevate modifiche della frequenza cardiaca o della pressione sistolica. Per quanto riguarda l'ECG, in nessuno dei due gruppi vi è stata evidenza di prolungamento dell'intervallo QTc; soltanto per un paziente del gruppo fluticasone/salmeterolo, i valori dell'ECG sono risultati normali al basale e fuori norma alla visita finale.

La misurazione del rapporto cortisolo/creatinina relativo alle urine delle 12 ore notturne è stata effettuata in 54 pazienti del gruppo beclometasone/formoterolo e 53 del gruppo fluticasone/salmeterolo sia al basale che al termine dello studio. Le variazioni medie dal basale alla visita finale sono risultate di $4,72 \pm 80,2$ $\mu\text{g/g} \cdot 12$ h (95% IC: da $-17,2$ a $26,6$) nel gruppo beclometasone/formoterolo e di $-2,16 \pm 67,55$ $\mu\text{g/g} \cdot 12$ h (95% IC: da $-20,8$ a $16,46$) nel gruppo fluticasone/salmeterolo; la differenza tra gruppi non è stata statisticamente significativa ($P=0,767$).

Un secondo studio di Fase III multicentrico, in doppio-cieco, randomizzato a 2 bracci paralleli è stato condotto su 219 pazienti con asma da moderato a grave, che sono stati randomizzati a ricevere per 12 settimane beclometasone 200 μg /formoterolo 12 μg b.i.d. o budesonide 400 μg /formoterolo 12 μg b.i.d.

L'endpoint primario era il valore della PEF misurato almeno 12 h dopo l'ultima dose serale di farmaco, nelle ultime 2 settimane.

I pazienti registravano il punteggio relativo ai sintomi dell'asma e l'assunzione di salbutamolo al bisogno, due volte al giorno (alla mattina, per le ore notturne ed alla sera, per le ore diurne), in un diario. Sono state valutate le esacerbazioni dell'asma e classificate in lievi, moderate o gravi.

Gli eventi avversi sono stati riportati durante tutta la durata dello studio.

Per quanto riguarda l'esito primario, ossia il PEF prima della somministrazione mattutina del farmaco, non vi sono state differenze significative tra i due bracci.

Anche per quanto concerne i sintomi clinici non vi sono state differenze significative tra i due gruppi; vi sono state esacerbazioni dell'asma in 17 (15,9%) nel gruppo trattato con BDP/F e 12 (!!) nel gruppo trattato con BUD/F.

Reazioni avverse sono state riportate in 15 (13,8%) pazienti nel gruppo BDP/F e in 18 (16,5%) pazienti nel gruppo BUD/F, ma nessuna di queste è stata severa. Solo un paziente nel gruppo BUD/F interruppe la terapia per mal di gola, palpitazioni e tremore delle mani. Non sono state rilevate variazioni della pressione sanguigna in nessuno dei due bracci. È stato rilevato un aumento della frequenza cardiaca nel gruppo BUD/F alla visita 3.

Non sono state rilevate alterazioni dell'ECG o prolungamenti dell'intervallo QTc.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Il farmaco dimostra la stessa efficacia e tollerabilità dei farmaci attualmente impiegati per le stesse indicazioni.

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

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

Il farmaco ha un costo minore rispetto ai farmaci della stessa classe attualmente in commercio, pertanto vista la pari efficacia e tollerabilità costituisce un vantaggio dal punto di vista economico.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

SPECIALITA'	PREZZO AL PUBBLICO/ fl	COSTO TERAPIA ANNUALE
Beclometasone/Formoterolo 120D 100/6 µg	€ 51,39	€ 616,68
Fluticasone/Salmeterolo 120D 125/25 µg	€ 57,75	€ 693,00
Budesonide/Formoterolo 120D 160/4,5 µg	€ 65,70	€ 788,40

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Dall'esame degli studi scientifici non emergono differenze significative rispetto alle altre associazioni già presenti in PTR (fluticasone/salmeterolo e budesonide/formoterolo) sia per quanto riguarda l'efficacia terapeutica che gli effetti collaterali mentre da un esame comparativo dei costi per la terapia annuale l'associazione Beclometasone/Formoterolo è risultata più conveniente.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. Goodman e Gilman – Le basi farmacologiche della terapia 11°ed. – McGraww-Hill
3. Linee Guida GINA (**G**lobal **I**nitiative for **A**sthma) – Aggiornamento 2009
4. A.Papi, P. Paggiaro, G. Nicolini, A.M. Vignola, L.M. Fabbri – Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma – Allergy 2007;62:1182-1188
5. A.Papi, P. Paggiaro, G. Nicolini, A.M. Vignola, L.M. Fabbri – Beclomethasone/formoterol *versus* budesonide/formoterolo combination therapy in asthma - Eur Respir J 2007;29:682-689
6. G.Cremonesi,L. Pradelli – Profilo farmacologico, clinico ed economico dell'associazione fissa di beclometasone dipropionato e formeterolo in formulazione extra-fine nella terapia di pazienti con asma bronchiale - Profili in Farmacoeconomia N°7/2008