

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ACLIDINIO BROMURO ATC R03BB05  
(Eklira Genuair<sup>®</sup>, Bretaris Genuair<sup>®</sup>)**

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

**In data** *maggio 2013*

**Per le seguenti motivazioni:**

*L'aclidinio bromuro ha mostrato un'efficacia complessiva sovrapponibile al tiotropio bromuro, con una broncodilatazione ottimale su tutto l'arco delle 24 ore e una copertura più adeguata delle ore notturne e con miglioramento della sintomatologia notturna e al risveglio. Inoltre, l'aclidinio bromuro ha evidenziato un miglioramento significativo della sintomatologia e della qualità della vita dei pazienti unitamente ad un profilo ottimale di sicurezza e tollerabilità.*

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

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) comprende tre entità nosologiche (bronchite cronica, enfisema polmonare e asma bronchiale cronica), 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 anatomiche 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.

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

### 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

Acildinio bromuro 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 acildinio due volte al giorno.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

#### Studio M/34273/34

E' uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli controllato con placebo per valutare efficacia e sicurezza di due dosi di bromuro di acildinio 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 acildinio alla dose di 200 mcg due volte al giorno (280 pazienti), bromuro di acildinio 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° settimana. Gli end point 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.

Alla 24° settimana il bromuro di acildinio 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)

Studio M/34273/34 (Intent to treat)			
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: end point primario studio M/34273/34

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

Uno degli endpoints secondari principali 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 aclidinio 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 aclidinio 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.

Sono stati condotti, 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). 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	Aclidinio 200 mcg 2 volte die	Aclidinio 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>			
Gruppo di trattamento	Placebo	Aclidinio 200 mcg 2 volte die	Aclidinio 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

È disponibile uno studio di confronto dell'aclidinio con il tiotropio, è uno studio di fase IIa, randomizzato, in doppio cieco, crossover. I pazienti hanno ricevuto aclidinio alla dose di 400 mcg (29 pazienti) tiotropio alla dose di 18 mcg (28 pazienti) o placebo (30 pazienti). 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.

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

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.

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

È disponibile uno studio di confronto dell'acilidinio con il tiotropio, i risultati 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.

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

Gli studi disponibili 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 sufficiente 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 acilidinio su tali sintomi è stata valutata nello studio Fuhr et al. che ha carattere esplorativo e di conseguenza ha 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)
<b>Bromuro di acilidinio</b>	<b>45,85 € (30 giorni di terapia)</b>
Glicopirronio bromuro	48,27 € (30 giorni di terapia)
Salmeterolo	32,7 € (30 giorni di terapia)
Formoterolo	17,64 € (30 giorni di terapia)

\* CFO Farmadati

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

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

### MOTIVAZIONI

Le evidenze a favore del bromuro di acilidinio sono piuttosto limitate, gli endpoint pur raggiungendo la significatività statistica non sempre mostrano una rilevanza clinica, gli studi sono relativi a trattamenti di breve

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

durata (12 o 24 settimane). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza non sono disponibili dati sui pazienti con patologie cardiovascolari dal momento che sono stati esclusi dagli studi clinici

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