

Documento PTR n. 208 relativo a:

# **GLICOPIRRONIO**

Marzo 2014

## GLICOPIRRONIO

**Indicazioni registrate:** Terapia broncodilatatrice di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

ATC R03BB06

Regime di fornitura: ricetta ripetibile (RR)

Classe di rimborsabilità: A

Procedura registrazione: centralizzata EMA

### Confezioni disponibili e Prezzo

30 capsule contenenti polvere per inalazione orale. Ciascuna dose erogata (la dose rilasciata dal bocchaglio dell'inalatore) contiene 55 •g di glicopirronio bromuro (equivalenti a 44 •g di glicopirronio) € 48,26 € \*

\*prezzo al pubblico (al netto degli sconti -5%, -5% praticati a farmacie e grossisti) (GU n.62 del 14-3-2013)

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia respiratoria che si sviluppa in genere dopo i 40 anni in soggetti fumatori, caratterizzata da un deficit ventilatorio progressivo, il cui decorso è scarsamente modificabile con le terapie farmacologiche, ed in cui il grado di ostruzione è solo modestamente reversibile.

Con l'aumentare dell'ostruzione, si assiste ad una progressiva modificazione di alcuni parametri spirometrici fra cui, di particolare importanza, è il FEV<sub>1</sub>.<sup>a</sup> I trattamenti farmacologici cronici hanno l'obiettivo di ottenere il controllo dei sintomi e sono, a differenza di quanto avviene nel trattamento dell'asma, solo incrementali (terapia a scalini) in relazione alla gravità del quadro clinico.<sup>1</sup>

Tutte le principali Linee Guida internazionali sul trattamento della BPCO sono concordi nel raccomandare, in prima battuta per il controllo dei sintomi, un beta<sub>2</sub>-agonista a breve durata d'azione (SABA) al bisogno e, successivamente, in progressione, un beta<sub>2</sub>-agonista a lunga durata d'azione (LABA) o un antimuscarinico a lunga

durata d'azione (LAMA) in monoterapia, associati fra loro e/o associati ad un corticosteroide inalatorio (ICS).

### Meccanismo d'azione

Il glicopirronio bromuro è un anticolinergico inalatorio a lunga durata d'azione, antagonista competitivo e selettivo del recettore muscarinico. In particolare mostra una selettività 4 volte maggiore per i recettori M<sub>3</sub> (mediatori della contrazione del muscolo liscio delle vie respiratorie) rispetto ai recettori M<sub>2</sub>.

Legandosi selettivamente ai recettori muscarinici M<sub>3</sub>, blocca l'azione broncoconstrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari lisce delle vie aeree<sup>10</sup> provocando una broncodilatazione.

Il glicopirronio bromuro ha una rapida insorgenza d'azione, come dimostrato dai parametri cinetici di associazione/dissociazione e studi clinici.

La posologia standard giornaliera raccomandata, è di un'unica dose di 55 mcg di glicopirronio bromuro (equivalenti a 44 •g di glicopirronio) contenuta in una capsula.

L'inalazione del contenuto della capsula deve avvenire utilizzando il relativo inalatore Breezhaler®.

<sup>a</sup> FEV<sub>1</sub> = volume espiratorio massimo nel 1° secondo. E' il volume di aria che viene emesso nel 1° secondo di una manovra di espirazione forzata.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia e la sicurezza del glicopirronio sono state valutate nell'ambito di 2 studi clinici (RCT), di fase III (GLOW 1 e GLOW 2)<sup>7,8</sup>, di durata rispettivamente pari a 26 e 52 settimane, in pazienti con BPCO da moderata a grave. Nello studio GLOW 1, 822 pazienti sono stati randomizzati a ricevere glicopirronio 50 µg/die o placebo. Lo studio GLOW 2 ha randomizzato 1.066 pazienti a glicopirronio 50 µg/die oppure placebo o tiotropio 18 µg/die (quest'ultimo in aperto una volta al giorno); i risultati dello studio si riferiscono al confronto di entrambi i farmaci verso placebo mentre i due farmaci attivi vengono confrontati in modo indiretto.

In entrambi gli studi, l'obiettivo primario era quello di dimostrare la superiorità di glicopirronio rispetto al placebo in termini di FEV<sub>1</sub> a valle a 12 settimane dall'inizio del trattamento. Tra gli esiti secondari clinicamente rilevanti, sono stati valutati: il tempo alla prima riacutizzazione e la frequenza di riacutizzazioni (moderate e gravi).

In entrambi gli studi la dimensione campionaria è stata calcolata per rilevare una differenza di FEV<sub>1</sub> a valle tra glicopirronio e comparator di 120 mL, valore ritenuto clinicamente rilevante.

(Le principali caratteristiche degli studi ed i risultati sono illustrati in maggior dettaglio nelle tabelle delle evidenze in Allegato).

### Risultati

FEV<sub>1</sub>: in tutti e due gli studi registrativi, il glicopirronio è risultato superiore rispetto al placebo in termini di funzionalità polmonare, misurata tramite il FEV<sub>1</sub> a valle alla 12° settimana. Il miglioramento del FEV<sub>1</sub> registrato è stato rispettivamente di: 108 ± 14.8ml [IC95%: 79-137]<sup>9</sup> nel GLOW 1 e di 97 ± 16.7ml [IC95%: 65-130]<sup>9</sup> nel GLOW 2. Un simile miglioramento del FEV<sub>1</sub> si osserva nel GLOW 2 anche nel confronto fra tiotropio e placebo, con una differenza di 83 ± 19.3 ml [IC95%: 46-121]<sup>8</sup>

Tuttavia, tali differenze nei valori di FEV<sub>1</sub>, seppur statisticamente significative, sono inferiori a 120 mL, valore minimo di variazione del FEV<sub>1</sub> ritenuto percepibile da un paziente secondo l'ipotesi dello studio.

**Riacutizzazioni:** in entrambi gli studi, si osserva una riduzione con il glicopirronio rispetto al placebo della frequenza di riacutizzazioni moderate (che richiedono il trattamento con cortisonici sistemici o antibiotici) e, nel GLOW 1, anche di quelle gravi (che richiedono ospedalizzazione).

Nello studio GLOW 2, anche per il tiotropio si osserva rispetto al placebo una riduzione della frequenza relativa delle riacutizzazioni (moderate o gravi) che non risulta statisticamente significativa (RR: 0.80, IC95%: 0.59-1.01).

Occorre tenere presente che in entrambi gli studi sono stati arruolati pazienti:

- prevalentemente con BPCO di grado moderato (>60%),
- con una bassa frequenza di riacutizzazioni/anno (<1),

Inoltre, gli studi non avevano la potenza sufficiente per determinare una differenza statisticamente significativa sulle riacutizzazioni.

### Sicurezza

Le informazioni sul profilo di sicurezza del glicopirronio derivano principalmente dai due studi registrativi, in cui gli eventi avversi riportati più frequentemente sono quelli dovuti all'azione anticolinergica del farmaco, in particolare: secchezza delle fauci, disturbi gastrointestinali e infezioni delle vie urinarie.

I pazienti con cardiopatia ischemica instabile, insufficienza ventricolare sinistra, storia d'infarto miocardico, aritmia (eccetto la fibrillazione atriale cronica stabile), storia di sindrome del QT lungo o il cui QTc era prolungato (>450 ms per gli uomini o >470 ms per le donne) sono stati esclusi dagli studi clinici e pertanto i risultati degli studi non sono trasferibili a tali pazienti. La Commissione

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tecnico-scientifica (CHMP) dell'EMA, dato il potenziale rischio di eventi cardiovascolari legati al meccanismo d'azione dei farmaci LAMA, ha previsto uno studio post-marketing sulla sicurezza per monitorare gli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari.

### Considerazioni generali, limiti degli studi e loro trasferibilità

I 2 RCT in doppio cieco descritti, suggeriscono che il glicopirronio, nei pazienti con BPCO da moderato a grave, migliora in modo statisticamente significativo la funzionalità polmonare in termini di misura del FEV<sub>1</sub> a valle alla 12<sup>a</sup> settimana, con una differenza al di sotto della soglia considerata di rilevanza clinica (100 ml). Tale limite è riscontrabile anche per il tiotropio nello studio GLOW 2.

Gli autori dello studio GLOW 2 considerano i risultati in termini di efficacia e sicurezza fra i pazienti trattati con glicopirronio e quelli del

gruppo tiotropio paragonabili. Tuttavia lo studio non era stato programmato per confrontare in modo diretto i due LAMA aveva quindi una potenza insufficiente per eseguire tale confronto, inoltre il braccio tiotropio era in aperto.

**Costo della terapia** (elaborato con riferimento al prezzo al pubblico al netto degli sconti obbligatori -5%, -5% praticati a farmacie e grossisti)

Il costo annuo del trattamento con glicopirronio (44 •g/ die) è di 579,12 €.

Per confronto, il costo annuo di un trattamento con tiotropio (18 •g/die) è di 616 €.

### CONCLUSIONI

Negli studi clinici registrativi (GLOW 1 e 2), il glicopirronio è risultato più efficace del placebo in termini di capacità broncodilatatoria (misurata come FEV<sub>1</sub> a valle della somministrazione a 12 settimane di terapia), in pazienti con diagnosi certa di BPCO di grado moderato-grave (secondo LG GOLD); tuttavia la differenza registrata è al di sotto della soglia considerata di rilevanza clinica (100 ml). La frequenza di riacutizzazioni per paziente/anno è stata valutata in entrambi gli studi solo come esito secondario.

Non vi sono studi di confronto diretto tra il glicopirronio e altri broncodilatatori a lunga durata d'azione. Nell'unico studio disponibile (GLOW 2), che ha confrontato indirettamente il glicopirronio verso il tiotropio, i due farmaci mostrano risultati di efficacia paragonabile.

I dati disponibili per il glicopirronio ne documentano un profilo di efficacia e sicurezza sostanzialmente sovrapponibile a quello emerso per gli altri LAMA indicati nella BPCO e già disponibili nel PTR.

La Commissione Regionale del Farmaco esprime pertanto parere favorevole all'inserimento del glicopirronio nel Prontuario Terapeutico Regionale. Ricorda inoltre che, gli obiettivi regionali prevedono che all'atto della prescrizione vengano privilegiati, nell'ambito dello stesso gruppo terapeutico, i prodotti con il miglior rapporto costo-beneficio o, se presenti, i farmaci a brevetto scaduto.

Il rapporto costo beneficio dovrà essere definito considerando il prezzo al pubblico dei singoli farmaci.

Le Commissioni di Area Vasta garantiscono la diffusione delle raccomandazioni contenute nel presente documento e concordano con i prescrittori gli indicatori di uso atteso tramite i quali effettuare un monitoraggio periodico dei comportamenti prescrittivi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Capelli O, Rovatti E, Riccomi S, Lavezzini E, Giroladini R, Maestri E, Formoso G, Magrini N, Marata AM. Terapie inalatorie nella BPCO. Analisi delle prove di efficacia disponibili. Pacchetti Informativi sui Farmaci 2011;5:1-8.
2. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. [http://www.lung.ca/cts-sct/guidelines-lignes\\_e.php](http://www.lung.ca/cts-sct/guidelines-lignes_e.php) [accesso: gennaio 2014]
3. National Institute of Clinical Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care. Update NICE Clinical Guideline 12 - 2010. [www.nice.org.uk/CG101](http://www.nice.org.uk/CG101) [accesso: gennaio 2014]
4. Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia. Disponibile on line: [www.agenas.it/agenas\\_pdf/BPCO.pdf](http://www.agenas.it/agenas_pdf/BPCO.pdf) [accesso: gennaio 2014]
5. American College of Physicians. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Disponibile on line: [www.acponline.org/clinical\\_information/guidelines/guidelines/](http://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/guidelines/) [accesso: gennaio 2014]
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2014. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) [accesso: gennaio 2014]
7. D'Urzo A et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respiratory Research* 2011; 12: 156.
8. Kerwin E et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and 4. tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52-weeks: The GLOW2 study. *Eur Respir J.* 2012; 40: 1106–14.
9. EPAR Glycopyrronium bromide:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002430/human\\_med\\_001580.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002430/human_med_001580.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
10. SEEBRI BREEZHALER® - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: gennaio 2014]

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Allegato 1. Evidenze disponibili per l'indicazione valutata

<b>Nome</b>	<b>Glicopirronio bromuro</b>
<b>Documenti registrati</b>	EPAR EMA agosto 2012
<b>Pubmed*</b>	Studi <b>GLOW 1 e 2 (registratori a 26 e 52 settimane rispettivamente)</b> Studio <b>GLOW 3 (di supporto a 3 settimane)</b> -
<b>LG</b>	NICE (evidence summary- Jan 2013); GOLD 2014

\* **Stringa utilizzata per la ricerca nella banca dati PubMed:** keywords: "glycopirronium" AND "copd";  
Filters activated: Randomized Controlled Trial, Humans.

- Lo studio essendo di piccole dimensioni e di breve durata non è stato considerato ai fini della valutazione

#### Tabelle delle evidenze

	<b>GLOW 1 (N= 822 pz)</b> RCT doppio cieco, di superiorità per valutare l'efficacia e la sicurezza di glicopirronio vs placebo in pz con BPCO da moderata a grave.	<b>GLOW 2 (N= 1066 pz)</b> RCT doppio cieco, di superiorità per valutare l'efficacia e la sicurezza di glicopirronio vs placebo e tiotropio (in aperto una volta al giorno) in pz con BPCO da moderata a grave
	<p><b>Criteri di inclusione (principali):</b> diagnosi di BPCO da moderata a severa (sec LG GOLD); età <math>\geq 40</math> aa; fumatori correnti o ex fumatori (<math>\geq 10</math> pacchetti/anno); FEV<sub>1</sub>/FVC &lt;70% e FEV<sub>1</sub> <math>\geq 30\%</math> e &lt;80% dell'atteso (GOLD moderata-grave)</p> <p><b>Criteri di esclusione (principali):</b> asma corrente o pregressa, infezioni del tratto respiratorio entro 6 sett.; IR moderata/severa, sindrome del QT lungo; controindicazioni all'uso di anticolinergici.</p>	
<b>P</b>	M: 81% ,Età media: 64 anni, Razza caucasica: 62%, Peso:72 kg BPCO moderata (GOLD II): 61% BPCO grave (GOLD III): 38% % pz con $\geq 1$ riacutizzazione anno precedente: 21% Fumatori: 33%; FEV <sub>1</sub> (baseline): 1,32 L; Impiego ICS al baseline: 53%;	M: 64 %, Età media: 63 anni, Razza caucasica: 87%, Peso: 79 kg BPCO moderata (GOLD II): 64% BPCO grave (GOLD III): 35% % pz con $\geq 1$ riacutizzazione anno precedente: 17% Fumatori: 45%; FEV <sub>1</sub> (baseline): 1,36 L; Impiego ICS al baseline: 53%;
<b>I</b>	<b>Glicopirronio 50 µg/die (N= 552)</b>	<b>Glicopirronio 50 µg/die (N= 529)</b>
<b>C</b>	<b>Placebo(N= 270)</b>	<b>Placebo(N= 269)</b> <b>Tiotropio 18 µg/die (N= 268)</b>
<b>O</b>	<p><b>1rio:</b> <math>\Delta_G</math> vs comp del FEV<sub>1</sub> di valle alla 12<sup>a</sup> sett. (media delle misurazioni effettuate 23he15 min e 23he45 min post-dose)</p> <p><b>2rio (principali):</b> tempo alla prima riacutizzazione (moderata e grave)</p>	
<b>T</b>	<b>26 settimane</b>	<b>52 settimane</b>

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Esito 1° di efficacia – Risultati a 26 settimane (GLOW1) e 52 settimane (GLOW2)

	GLOW 1	
	Glyc 50 µg/die (N= 534)	P (N=260)
FEV1 al baseline (SD)	1.490 (460)	1.450 (450)
FEV1 a valle alla 12a sett (LS mean [±SE])	1.408±105 mL	1.301±137 mL
$\Delta_{G \text{ vs PI}}$ (LS mean [±SE])	108±14.8 mL	

	GLOW 2		
	Glyc 50 µg/die (N= 525)	P (N=268)	Tio. 18 µg/die (N=268)
FEV1 a valle alla 12a sett (LS mean [±SE])	1.469±141 ml	1.372±173 ml	1.455±170 ml
$\Delta_{G \text{ o T vs PI}}$ (LS mean [±SE])	97±16.7 ml		83±19.3 ml
$\Delta_{G \text{ vs T}}$ (LS mean [±SE])	NS		

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Esito 2° di efficacia – Risultati a 26 settimane (GLOW1) e 52 settimane (GLOW2)

GLOW 1		
	Glyc 50 µg/die (N= 534)	P (N=260)
Freq. riacutizzazioni moderate/gravi per anno	0.43	0.59
Rate Ratio <sub>G vs P</sub>	0.72	

GLOW 2			
	Glyc 50 µg/die (N= 525)	PI (N=268)	Tio. 18 µg/die (N=268)
Freq. riacutizzazioni moderate/gravi per anno	0,54	0,80	-
Rate Ratio <sub>G o T vs PI</sub>	0,66 [0,49 -0,87]		0,80 [0,58-1,11]