

Documento PTR n. 207 relativo a:

ACLIDINIO

Marzo 2014

ACLIDINIO BROMURO

Indicazioni registrate: trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

ATC R03BB05

Regime di fornitura: Ricetta Ripetibile (RR)

Classe di rimborsabilità: A

Procedura registrazione: Centralizzata EMA (20 luglio 2012)

Prezzo 1 flacone da 60 dosi (una dose è equivalente a 322 •g di acildinio, corrispondenti a una dose predeterminata di 400 •g di bromuro di acildinio) : **45,85 euro****

(** al pubblico al netto degli sconti -5%, -5% praticati a farmacie e grossisti)

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 FEV₁.¹ 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.¹

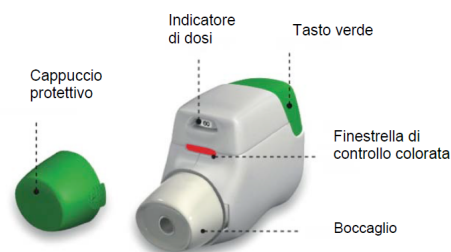
Tutte le principali Linee Guida internazionali sul trattamento della BPCO sono concordi nel raccomandare in prima battuta per il controllo dei sintomi un beta₂-agonista a breve durata d'azione (SABA) al bisogno e, successivamente, in progressione, un beta₂-agonista a lunga durata d'azione (LABA) o un antimuscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) in monoterapia, associati fra loro e/o associati ad un corticosteroide inalatorio (ICS).²⁻⁶

¹ FEV₁ = volume espiratorio massimo nel 1° secondo. E' il volume di aria che viene emesso nel 1° secondo di una manovra di espirazione forzata.

Meccanismo d'azione

Il bromuro di acildinio è un anticolinergico inalatorio, antagonista competitivo e selettivo del recettore muscarinico. In particolare mostra un legame di più lunga durata con i recettori M3 (mediatori della contrazione del muscolo liscio delle vie respiratorie) rispetto ai recettori M2. Il bromuro di acildinio inalato agisce localmente antagonizzando i recettori M3 inducendo broncodilatazione.

Si presenta come polvere contenuta in un inalatore con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione. Ogni dose erogata dal boccaglio contiene 375 •g di bromuro di acildinio, equivalenti a 322 •g di acildinio, corrispondenti a una dose predeterminata di 400 •g di bromuro di acildinio. La dose raccomandata è pari a un'inalazione di 322 •g di acildinio due volte al giorno.⁷



Acildinio viene assorbito rapidamente e raggiunge concentrazioni plasmatiche massime normalmente entro i primi 15 minuti.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

La frazione della dose inalata che raggiunge la circolazione sistemica sotto forma di acilidinio immutato è molto bassa (biodisponibilità assoluta <5%) e ciò è dovuto al fatto che il bromuro di acilidinio subisce un rapida ed ampia idrolisi sistemica e pre-sistemica a derivati farmacologicamente inattivi alcol e acido carbossilico. L'emivita di eliminazione definitiva è di circa 2-3 ore.⁸

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati clinici a supporto della registrazione di acilidinio in Europa derivano da un RCT di fase 3 (Studio ATTAIN)⁹, da due studi di supporto ACCORD COPD I e ACCORD COPD II.^{10,11} e da due studi a lungo termine: LAS-MD 36 (estensione a 52 settimane di ACCORD I)¹² e LAS-MD 35 a 52 settimane.¹³

Lo studio ATTAIN (pz=828) è un RCT multicentrico in doppio cieco della durata di 24 settimane che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di acilidinio 200 mcg (pz=280) e 400 mcg (pz=272) vs placebo (pz=276) BID in pazienti con diagnosi certa di BPCO, età \geq 40 aa, fumatori correnti o ex fumatori (\geq 10 pacchetti-anno²); FEV₁/FVC <70% e FEV₁ > 30% e <80% rispetto all'atteso (BPCO moderata-grave secondo LG GOLD).

Ai pazienti arruolati sono stati sospesi i broncodilatatori long acting assunti mentre era permesso loro di proseguire la terapia con: salbutamolo al bisogno (da sospendere entro 6 h prima delle visite); corticosteroidi per via inalatoria o teofillina SR; corticosteroidi sistemici (a dosi equivalenti a 10 mg/die o 20 mg a giorni alterni di prednisone); ossigeno terapia (durata < 15h/die).

Le caratteristiche dei pazienti al baseline sono descritte in allegato 1 (Tabella delle evidenze).

L'**esito primario** di efficacia era rappresentato dalla variazione di un parametro spirometrico (FEV₁ a valle) a 24 settimane dall'inizio del trattamento; la frequenza delle riacutizzazioni è stata valutata come esito secondario.

² Pacchetti-anno = unità di misura del quantitativo di sigarette fumate su un lungo periodo di tempo. Calcolo: n. pacchetti di sigarette fumati in un giorno moltiplicato per n. anni in cui la persona ha fumato.

La dimensione del campione è stata calcolata per rilevare una differenza di FEV₁ a valle tra acilidinio e comparator di 90 mL (\pm 240ml).

Risultati studio ATTAIN

Effetti sul FEV₁ a 24 settimane (esito primario di efficacia): all'analisi ITT entrambi i dosaggi di acilidinio sono risultati superiori a placebo in termini di funzionalità polmonare.

Il miglioramento del FEV₁ registrato è stato: di 99 ml (\pm 22) con la dose di 200 mcg BID (95%IC [60-140]) e di 128 ml (\pm 22) con la dose di 400 mcg BID (95%IC [80-170]). Tuttavia tali differenze nei valori di FEV₁ seppur statisticamente significative sono clinicamente rilevanti solo per la dose di 400 mcg BID.

La frequenza di tutte le riacutizzazioni (esito secondario) per paziente/anno mostra una differenza statisticamente significativa vs placebo anche se al limite della significatività e in termini assoluti inferiore a una riacutizzazione/anno (0,71 con 200 mcg BID [95%IC 0,52-0,99] e 0,67 [95%IC 0,48-0,94] con 400 mcg BID); la significatività viene meno quando vengono considerate solo le riacutizzazioni moderate o gravi³ (richiesta di ospedalizzazione)

Tuttavia occorre tenere presente che:

- nello studio è stata arruolata una bassa percentuale di pazienti con più di una riacutizzazione/anno precedente (34,7%)
- la frequenza di riacutizzazioni all'anno per paziente nei bracci trattati con i farmaci attivi era simile a quella del braccio placebo (differenza: -0,2 riacutizzazioni per paziente all'anno con acilidinio rispetto al placebo)

Gli **studi di supporto** ACCORD COPD I (pz=560) e ACCORD COPD II (pz=544)^{10,11} sono RCT in doppio cieco, multicentrici (USA e Canada) di superiorità e di disegno sovrapponibile che hanno valutato acilidinio (200 mcg e 400 mcg) vs placebo BID in

³ Riacutizzazione definita come un peggioramento della sintomatologia della BPCO (es: dispnea, tosse, volume dell'escreato, o escreato purulento) per almeno 2 giorni consecutivi e classificata come: lieve (autogestita con un maggior uso di SABA e/o corticosteroidi); moderata (gestita con terapia antibiotica e/o uso di corticosteroidi sistemici ma che non richiede ospedalizzazione); grave (ricorso ad ospedalizzazione o accesso al pronto soccorso).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

pazienti con diagnosi certa di BPCO. I criteri d'inclusione dei pazienti e le caratteristiche della popolazione al baseline erano sostanzialmente sovrapponibili a quelli dello studio registrativo ATTAIN (vedi allegato 1 -Tabella delle evidenze).

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla variazione del parametro spirometrico (FEV₁ a valle) a 12 settimane dall'inizio del trattamento.

Risultati studi ACCORD COPD I e II

Effetti sul FEV₁ a 12 settimane (esito primario di efficacia): all'analisi ITT entrambi i dosaggi di aclidinio sono risultati superiori a placebo in termini di funzionalità polmonare.

Il miglioramento del FEV₁ registrato è stato il seguente.

Studio ACCORD COPD I: 86 ml e 124 ml rispettivamente con la dose di 200 mcg BID (95%IC [40-130]) e 400 mcg BID (95%IC [80-160])

Studio ACCORD COPD II: 51 ml e 72 ml rispettivamente con la dose di 200 mcg BID (95%IC [10-90]) e 400 mcg BID (95%IC [30-120])

Tali differenze nei valori di FEV₁ seppur statisticamente significative sono clinicamente rilevanti solo in uno studio (ACCORD COPD I) per la dose di 400 mcg BID.

In entrambi gli studi aclidinio (tutti i dosaggi) risulta superiore a placebo; solo la dose di 400 mcg BID) mostra una variazione di FEV₁ clinicamente rilevante (124 ml).

Studi a lungo termine

LAS-MD-36¹² (estensione a 52 settimane dello studio ACCORD COPD I)

Si tratta di un RCT (pz=289) multicentrico randomizzato, in doppio cieco (rispetto alla dose di farmaco attivo), su pazienti con diagnosi certa di BPCO (moderata-grave) che avevano completato lo studio ACCORD COPD I. Il disegno dello studio prevedeva che i pazienti in trattamento con Aclidinio proseguissero con farmaco attivo (Gruppo A) mentre i pazienti in trattamento con placebo (Gruppo B) venissero randomizzati in cieco ad Aclidinio (200 mcg o 400 mcg BID).

LAS-MD-35¹³ (52 settimane)

Anche in questo caso si tratta di un RCT (pz=605) multicentrico randomizzato, doppio cieco in pazienti con diagnosi certa di BPCO che ha valutato aclidinio (200mcg o 400mcg) verso placebo.

I due studi presentavano criteri d'inclusione dei pazienti e caratteristiche della popolazione al baseline sostanzialmente sovrapponibili a quelli degli studi precedentemente descritti (ATTAIN e ACCORD CPDO I e II).

L'esito primario per entrambi gli studi era valutare la sicurezza di aclidinio nel lungo periodo, tuttavia il report di EMA riporta e commenta esclusivamente i risultati in termini di variazione vs baseline del FEV₁ a valle (esito secondario).

Risultati di sicurezza studi LAS-MD-36 e LAS-MD-35

Gli eventi avversi che hanno richiesto un trattamento d'emergenza nelle 52 settimane di durata degli studi sono stati per lo più di tipo lieve-moderato. La riacutizzazione della sintomatologia è l'evento più frequentemente descritto e che ha causato la sospensione del trattamento nella maggioranza dei pazienti.

Gli eventi avversi sia di tipo anticolinergico (più frequenti: stipsi, infezioni delle vie urinarie e secchezza delle fauci) che di tipo cardio-vascolare sono stati riportati in percentuali ≤ al 5% sia per la dose da 200 mcg che per quella da 400 mcg.

Risultati di efficacia LAS-MD-36

Gruppo A: alla 64° settimana (12 sett.+52 sett.) i pazienti che hanno mantenuto il trattamento con aclidinio hanno conservato un miglioramento del parametro spirometrico (FEV₁ a valle) pari a 69 ml (200mcg BID) e 56 ml (400 mcg BID);

Gruppo B: alla 64° settimana (12 sett.+52 sett.) i pazienti randomizzati ad aclidinio successivamente (alla fine dello studio ACCORD COPD I) hanno ottenuto un miglioramento del FEV₁ pari al gruppo A alla 24° settimana,

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

successivamente solo i pazienti trattati con acilidinio 400 mcg BID riescono a conservare un miglioramento (FEV_1) pari a 69 ml.

Risultati di efficacia studio LAS-MD-35

A partire dalla 1° settimana e fino alla 52° l'effetto di broncodilatazione di acilidinio è evidente sia per la dose da 200 mcg che di 400 mcg BID anche se di entità maggiore per il dosaggio più alto, così come il miglioramento in termini di variazione del FEV_1 vs il basale. È interessante notare che a partire dalla 24° settimana è stato osservato un progressivo declino del FEV_1 per entrambi i gruppi di trattamento. Il CHMP giustifica tale comportamento del parametro spirometrico al progressivo declino naturale che caratterizza questa malattia.

Studi di confronto diretto vs comparator attivi (Beier J 2013)¹⁴

Un unico recente studio ha confrontato acilidinio (400 mcg BID) vs placebo e tiotropio (18 mcg/die) per un breve periodo di tempo (6 settimane).

Si tratta di un RCT ($pz=414$), randomizzato, doppio cieco, double dummy, su pazienti con diagnosi certa di BPCO da moderata a grave che aveva lo scopo di confermare l'efficacia broncodilatatrice di acilidinio nelle 24 ore.

I criteri d'inclusione dei pazienti e le caratteristiche della popolazione al baseline erano sostanzialmente sovrapponibili a quelli degli studi registrativi già descritti.

L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la superiorità di acilidinio rispetto a placebo in termini di effetto sulla AUC_{0-24} del FEV_1 a valle a 6 settimane dall'inizio del trattamento (esito primario di efficacia). Come esito secondario: la variazione vs baseline del FEV_1 a valle in termini di AUC_{12-24} registrata nelle ore notturne.

La dimensione del campione è stata calcolata per rilevare una differenza di 130 ml fra acilidinio e placebo sull'esito primario e secondario e di 70 ml fra acilidinio e tiotropio sull'esito secondario.

Risultati di efficacia

Esito primario. Acilidinio è risultato più efficace del placebo: la differenza rispetto a placebo nel valore del FEV_1 a valle (AUC_{0-24}) alla 6° settimana era di 150 ml, una differenza clinicamente rilevante oltre che statisticamente significativa; di entità sovrapponibile è risultata l'efficacia di tiotropio vs placebo (140ml). Rispetto all'esito secondario relativo al valore del FEV_1 a valle (AUC_{12-24}) alla 6° settimana sia acilidinio che tiotropio sono risultati più efficaci del placebo in modo statisticamente significativo mentre non sono state osservate differenze tra i due trattamenti attivi.

Sicurezza

Le informazioni sul profilo di sicurezza di acilidinio derivano principalmente dagli studi registrativi e vengono confermate dagli studi a lungo termine (LAS-MD-36 e LAS-MD-35). Gli eventi avversi riconducibili all'azione anticolinergica del farmaco sono riportati in percentuali < 5%; mal di testa e nasofaringiti e sono state descritte più frequentemente rispettivamente 6,6% e 5,5%.

I dati disponibili non permettono di escludere un effetto di acilidinio sull'intervallo QT; per questo motivo il CHMP di EMA ha previsto uno studio di coorte post-marketing su esiti cardiovascolari.

Linee Guida

Tutte le principali Linee Guida internazionali sul trattamento della BPCO sono concordi nel raccomandare di iniziare la terapia inalatoria con un LABA o un LAMA se il trattamento al bisogno con un SABA si dimostra insufficiente.²⁻⁶

La maggior parte delle LG considera la monoterapia con un broncodilatatore long acting come 1° scelta, a partire dalle forme moderate. I SABA al bisogno non sono da interrompere, ma mantengono un ruolo come "terapia di salvataggio".

Secondo le LG GOLD (aggiornamento 2014),⁶ che sono le più recenti, le associazioni di un LABA o LAMA con un corticosteroide inalatorio (ICS) sono raccomandate come terapia di scelta nelle forme

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

gravi e molto gravi (Gruppi C e D) ; le associazioni LABA + LAMA possono rappresentare una / la alternativa da utilizzare quando la terapia con un solo LABA/LAMA non è sufficiente a garantire un controllo dei sintomi nelle forme gravi (Gruppo C) o ulteriormente associate ad ICS nelle forme molto gravi (Gruppo D).

Tutte le LG sul trattamento della BPCO hanno formulato le raccomandazioni relative all'utilizzo dei farmaci in modo generale, senza fare riferimento ai singoli principi attivi.

Secondo quanto riportato nelle LG GOLD 2014 la "scelta nell'ambito di ciascuna classe dipende dalla disponibilità e dal costo dei singoli farmaci e dalla risposta del paziente". Inoltre, "... è essenziale l'addestramento all'uso del dispositivo

erogatore La scelta dell'inalatore dipende dalla disponibilità, dal costo, dalla preferenza del prescrittore e dalle capacità del paziente".

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

Il costo di un mese di terapia equivalente ad una confezione è di 45,85€.

CONCLUSIONI

Negli studi clinici l'acilidinio, alle dosi di 200 mcg e 400 mcg BID, è risultato più efficace del placebo in termini di capacità broncodilatatoria (misurata come FEV₁ a valle della somministrazione a 12 e 24 settimane dall'inizio del trattamento), in pazienti con diagnosi certa di BPCO di grado moderato-grave (secondo LG GOLD). Tuttavia, solo la dose di 400 mcg BID ha determinato variazioni del parametro spirometrico considerate clinicamente rilevanti. La frequenza di riacutizzazioni per paziente/anno è stata valutata solo in uno studio (ATTAIN) e solo come esito secondario.

In un studio di breve durata (6 settimane), sia l'acilidinio (400 mcg BID) che il tiotropio sono risultati più efficaci del placebo in termini di effetto sulla AUC₁₂₋₂₄ del FEV₁ a valle (esito secondario). Al contrario, non sono state osservate differenze tra i due trattamenti attivi.

I dati disponibili per l'acilidinio 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 dell'acilidinio 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 [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 [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 [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/ [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 [accesso: gennaio 2014]
7. Eklira Genuair®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf [accesso: gennaio 2014]
8. Eklira Genuair (aclidinium). Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002211 24 May 2012 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002211/WC500132663.pdf
9. Jones PW et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the **ATTAIN study**. Eur Respir J 2012;40: 830–836.
10. Kerwin EM et al. Efficacy and Safety of a 12-week Treatment with Twice-daily Acclidinium Bromide in COPD Patients (**ACCORD COPD I**) COPD 2012;9:90–101.
11. Rennard SI et al. **ACCORD COPD II**: A Randomized Clinical Trial to Evaluate the 12-Week Efficacy and Safety of Twice-Daily Acclidinium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. Clin Drug Investig. 2013 Dec;33(12):893-904.
12. Anthony D'Urzo et al. 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.
13. Gelb AF et al. Long-term safety and efficacy of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. Respir Med. 2013 Dec;107(12):1957-65.
14. Beier J et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. COPD 2013 Aug;10(4):511-22.

Allegato 1. Evidenze disponibili per l'indicazione valutata

Nome	Aclidinio
Documenti registrativi	EPAR EMA maggio 2012
Pubmed*	Studio ATTAIN (a 24 settimane) Studi di supporto ACCORD COPD I e ACCORD COPD II (a 12 settimane) <u>RCT a lungo termine:</u> LAS-MD 36 (estensione a 52 settimane di ACCORD I) LAS-MD 35(a 52 settimane)
RS	1 RS (Karabis A 2013)
LG	Canadian Thoracic Society update 2007; NICE 2010; AGENAS; LG congiunta American College of Physicians/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/European Respiratory Society 2011; GOLD 2014

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

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tablelle delle evidenze

Aclidinio – Principali studi

Criteri di inclusione ed esclusione degli studi ATTAIN ed ACCORD

Criteri di inclusione (principali): diagnosi certa di BPCO (sec LG GOLD); età > 40 aa; fumatori correnti o ex fumatori (>10 pacchetti/anno); FEV₁/FVC <70% e FEV₁> 30% e <80% dell'atteso (GOLD moderata-grave)

Criteri di esclusione (principali): asma corrente o pregressa, infezioni del tratto respiratorio o esacerbazione di BPCO entro 6 sett. (3 mesi se con ospedalizzazione) prima della randomizzazione o del run-in; malattie CV non stabilizzate, incluso IMA entro i 6 mesi precedenti; controindicazioni all'uso di anticolinergici.

Studio registrativo - ATTAIN a 24 settimane

RCT doppio cieco, multicentrico (9 paesi europei e Sud Africa) di superiorità su 828 pz , per valutare l'efficacia e la sicurezza di aclidinio vs placebo in pz con BPCO da moderata a grave;	
P	Età media : 62,4 aa (fino a 70 aa nel gruppo A 4000mcg); Maschi: 67,4%; Fumatori: 52,8%; ex fumatori: 40,2%; FEV ₁ (baseline): 1,51 L; % FEV ₁ vs atteso: 52,5%; Terapia pregressa (89,9%): ICS:38,1%; LABA: 30,3%; LABA +ICS: 14,3%; LAMA: 27%; SABA: 50%; % pz con ≥1 riacutizzazione anno precedente: 34,7%; BPCO (stadio II): 68,1%; BPCO (stadio III): 31,9%
I	Aclidinio 200mcg BID (pz= 280) Aclidinio 400mcg BID (pz= 272)
C	Placebo (pz= 276)
O	1rio: ITT (819 pz): Δ vs baseline della FEV₁ a valle a 24 sett. 2rio (principali): riacutizzazioni moderate o gravi.
T	Trattamento: 24 settimane

Farmaci permessi: salbutamolo al bisogno ma sospeso entro 6 h prima e durante le visite; corticosteroidi per via inalatoria o teofillina SR; corticosteroidi sistemici a dosi eq a 10 mg/die di prednisone o 20 mg a giorni alterni; ossigeno terapia (<15h/die).

Esito 1° di efficacia – Risultati a 24 settimane

	ATTAIN		
	A 200 mcg BID (n=277)	A 400 mcg BID (n=269)	P (n=273)
Popolazione ITT			
Δvs baseline della FEV₁ a valle a 24 settimane (ml) [SE]	26 [±16]	55 [±16]	-73 [±16]
• (ml) [95% CI] <small>200 mcg/400mcg vs placebo</small>	99 [60 - 140]	128 [85 - 170]	

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Esito 2° di efficacia – Risultati a 24 settimane (da report FDA)

Popolazione ITT	ATTAIN		
	A 200 mcg BID (n=277)	A 400 mcg BID (n=269)	P (n=273)
Riacutizzazioni per pz/anno	0,43	0,40	0,60
Rate Ratio <small>[95% CI] 200 mcg/400mcg vs P</small>	0,72 [0,52 -0,99]	0,67 [0,48-0,94]	

Studi di supporto a 12 settimane

	ACCORD COPD I (pz=560) (LAS-MD 33 Kerwin EM et al. 2012)	ACCORD COPD II (pz=544) (LAS-MD 38 Part A Rennard SI et al. 2013)
RCT doppio cieco, multicentrici (USA e Canada) di superiorità, per valutare l'efficacia e la sicurezza di aclidinio vs placebo in pz con BPCO da moderata a grave;		
P	Età media : 64,3 aa ; Maschi: 53%; Fumatori: 44,8%; ex fumatori: 54,3%; FEV1 (baseline): 1,36 L; % FEV1 vs atteso: 53,8; FEV1/FVC: 51,7%; % reversibilità: 16,5(+14,4); Terapia pregressa: ICS: 8,4%; LABA+ICS: 37,5%; LAMA: 30,27%; SABA: 64,1%;	Età media : 62,8 aa ; Maschi: 53%; Fumatori: 53,3%; ex fumatori: 53,8%; FEV1 (baseline): 1,37 L; % FEV1 vs atteso: 52,5%; BPCO (stadio II): 53%; BPCO (stadio III): 48.8% % reversibilità: 15,8 (+13,5); Terapia pregressa: ICS: 11,6% ; LABA+ ICS: 30,6%; LAMA: 26,4%; SABA: 52,5%;
I	Aclidinio 200mcg BID (pz= 184) Aclidinio 400mcg BID (pz= 190)	Aclidinio 200mcg BID (pz= 183) Aclidinio 400mcg BID (pz= 177)
C	Placebo (pz= 186)	Placebo (pz= 182)
O	1rio: ITT (A I= 467 pz; A II= 542): Δ vs baseline della FEV ₁ a valle a 12 sett.	
T	Trattamento: 12 settimane	

Farmaci permessi: Salbutamolo al bisogno ma sospeso entro 6 h prima e durante le visite; corticosteroidi per via inalatoria o teofillina ; corticosteroidi sistemici a dosi eq a < 10 mg/die di prednisone o 20 mg a giorni alterni

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Esito 1° di efficacia – Risultati a 12 settimane

Popolazione ITT	ACCORD I			ACCORD II		
	A 200 mcg BID (n=184)	A 400 mcg BID (n=190)	P (n=185)	A 200 mcg BID (n=183)	A 400 mcg BID (n=177)	P (n=182)
Δ vs baseline della FEV ₁ a valle a 12 sett. (ml) [SE]	61 [\pm 15]	99 [\pm 15]	- 25 [\pm 15]	43 [\pm 15]	64 [\pm 16]	- 8 [\pm 15]
• [95% CI] 200 mcg/400mcg vs P	86 [40 - 130]	124 [80 - 160]		51 [10 - 90]	72 [30 - 120]	

Studio post-registrativo di confronto diretto con tiotropio HandiHaler

Beier et al. 2013	
RCT doppio cieco, multicentrico (4 paesi europei) di superiorità su 414 pz, per valutare l'efficacia e la sicurezza di aclidinio vs placebo in pz con BPCO da moderata a grave;	
P	Sovrapponibile a quella degli studi registrativi
I	Aclidinio 400mcg BID (pz= 171)
C	Placebo (pz= 85) Tiotropio H 18 mcg QD (n=158)
O	1rio: Δ AUC ₀₋₂₄ del FEV ₁ a valle a 6 sett. 2rio (principali): Δ AUC ₁₂₋₂₄ del FEV ₁ a valle a 6 sett.
T	Trattamento: 6 settimane

Risultati a 6 settimane

Esito 1°	Beier et al. 2013		
	A 400 mcg BID (n=171)	TIO 18 mcg QD (n=158)	P (n=85)
ΔAUC_{0-24} del FEV ₁ a valle a 6 sett. (mL) \pm SE	65 \pm 17	55 \pm 18	- 85 \pm 23
• vs P (ml) [95% CI]	150 [94-205]	140 [83 - 196]	
Esito 2°			
ΔAUC_{12-24} del FEV ₁ a valle a 6 sett. (mL) \pm SE	32 \pm 17	- 6 \pm 18	- 128 \pm 24
• vs P (ml) [95% CI]	160 [103 - 217]	123 [65 - 181]	
• A vs T (ml) [95% CI]	37 [-10 a +84]		

Efficacia dell'ACLIDINIO: revisione sistematica con metanalisi

Confronto con	Fonte (anno - autore)	N. studi	N. partecipanti (circa)	NNT riacutizz.	Diff. FEV ₁
PLACEBO	Int J COPD (2013 – Karabis*)	3	2.000	ND	+ 130 ml

ND = non disponibile l'esito; *sponsorizzata dalla ditta

- Considerati gli RCT con il dosaggio attualmente in commercio di 400 mcg (ovvero quelli registrati)
- Pochi RCT, solo contro placebo, che mostrano efficacia su FEV₁
- Dati insufficienti per una valutazione dell'impatto sulle riacutizzazioni
- Dati limitati sulla sicurezza

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Sicurezza da studi: ATTAIN, ACCORD I e II (da EPAR maggio 2012)

Adverse events

The most frequently reported adverse reactions with Eklira Genuair were headache (6.6%) and nasopharyngitis (5.5%).

Adverse Events by Preferred Term with an Incidence of $\geq 2\%$ in Any Treatment Group in the Pivotal Study Population: Studies M/34273/34, LAS-MD-33 and LAS-MD-38 Part A (Safety Populations)

<i>Preferred Term</i>	<i>Placebo</i> <i>N=641</i> <i>n (%)</i>	<i>Aclidinium Bromide</i> <i>200 µg</i> <i>N=644</i> <i>n (%)</i>	<i>Aclidinium Bromide</i> <i>400 µg</i> <i>N=636</i> <i>n (%)</i>
COPD (exacerbation)	100 (15.6)	77 (12.0)	75 (11.8)
Headache	32 (5.0)	43 (6.7)	42 (6.6)
Nasopharyngitis	25 (3.9)	40 (6.2)	35 (5.5)
Cough	14 (2.2)	17 (2.6)	19 (3.0)
Diarrhoea	9 (1.4)	12 (1.9)	17 (2.7)
Hypertension	16 (2.5)	8 (1.2)	10 (1.6)
Back pain	12 (1.9)	18 (2.8)	8 (1.3)
Bronchitis	13 (2.0)	5 (0.8)	7 (1.1)