

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT DI ANORO[®] NEL TRATTAMENTO DELLA BPCO

AUTORI

Angelo Guido Corsico

SC Pneumologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia

Gabriella Levato

Medico Medicina Generale, A.S.L. Milano

Andrea Melani

Fisiopatologia e riabilitazione respiratoria, Dipartimento Vasi, cuore e torace
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

Riccardo Pistelli

Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Carlo Favaretti

Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie
Istituto di Sanità Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

Flavia Kheiraoui

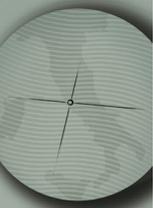
Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie
Istituto di Sanità Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

Giacomo Curradi

GSK Italia

Roberto Santacroce

GSK Italia



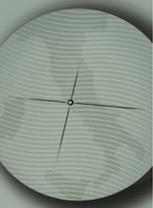
QIIPH - 2016, VOLUME 5, NUMBER 2

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Indice

	INTRODUZIONE	
	INTRODUZIONE E METODOLOGIA DEL REPORT DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT DI ANORO®	
	<i>Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	BPCO: DATI EPIDEMIOLOGICI E LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO	
	<i>Angelo Guido Corsico, Riccardo Pistelli</i>	3
2	CAPITOLO 2	
	ANORO®: EFFICACIA, SICUREZZA E PLACE IN THERAPY	
	<i>Angelo Guido Corsico, Giacomo Curradi</i>	15
3	CAPITOLO 3	
	IL VALORE DEL DISPOSITIVO INALATORIO – ELLIPTA®	
	<i>Andrea Melani</i>	27
4	CAPITOLO 4	
	ANALISI DELL'IMPATTO ORGANIZZATIVO DELL'UTILIZZO DI ANORO® PER IL PAZIENTE E PER IL SSN	
	<i>Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui, Gabriella Levato</i>	37
5	CAPITOLO 5	
	VALUTAZIONE DI BUDGET IMPACT DEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON BPCO ELEGGIBILI AD ASSUMERE ANORO®	
	<i>Roberto Santacroce</i>	44
6	CAPITOLO 6	
	ELEMENTI CHIAVI PER I DECISORI	
	<i>Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui</i>	55



QIIPH - 2016, VOLUME 5, NUMBER 2

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Introduzione

Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui

La Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una condizione patologica che presenta elevate frequenze e rilevanti implicazioni sociali, sanitarie ed economiche in tutte le aree del mondo. In Italia, la prevalenza stimata è variabile, a causa delle differenze nei metodi d'indagine, nei criteri diagnostici e negli approcci analitici utilizzati, ed è compresa tra il 4 e il 6,7%. Percentuali di prevalenza inferiori si evidenziano nel caso di stime derivanti dalla diagnosi clinica o dalla presenza di sintomi, dimostrando un'ancora diffusa sottostima e sottodiagnosi della patologia [1]. La maggior parte dei dati nazionali evidenzia infatti che la diagnosi di BPCO si riscontra in meno del 6% della popolazione [2].

La BPCO, i cui principali fattori di rischio sono il fumo di tabacco, l'inquinamento atmosferico, domestico e lavorativo e le infezioni respiratorie, rappresenta una delle maggiori cause di morbosità e mortalità ad elevato impatto economico, in quanto responsabile di circa il 50% dei decessi per patologie respiratorie. In Italia il tasso di mortalità per BPCO è passato da 21/100000 abitanti nel 2000 a 15/100000 nel 2012, mantenendo un sostanziale allineamento con il dato di mortalità per tutte le malattie non comunicabili. Secondo le stime della WHO la BPCO si colloca, già dal 2010, al terzo posto tra le cause di morte [3].

In considerazione della complessità della patologia, nel corso degli anni sono state sviluppate in modo sistematico linee guida per la gestione della BPCO per aiutare medici e pazienti nelle scelte riguardanti le cure più appropriate nelle diverse circostanze cliniche, ciò nonostante vi sono molte discrepanze sia nei diversi metodi di classificazione di gravità della BPCO che nelle raccomandazioni per la terapia. Secondo le linee guida italiane l'obiettivo principale della terapia farmacologica di mantenimento della BPCO è la broncodilatazione. I broncodilatatori long-acting (LABA, LAMA) per via inalatoria sono considerati il trattamento di prima linea della BPCO stabile.

ANORO®

Nel 2015 in Italia è stato approvato Anoro®, una nuova combinazione fissa a base di LAMA/LABA (umeclidinio/vilanterolo) con l'indicazione del trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi nei pazienti adulti con BPCO. Anoro® prevede la prescrizione limitata a centri ospedalieri o a specialisti individuati dalle Regioni mediante diagnosi-Piano Terapeutico [4].

OBIETTIVO E STRUTTURA DEL REPORT

Obiettivo di questo progetto è stata la valutazione di *Health Technology Assessment* (HTA) su Anoro® per valutare l'impatto di questa nuova tecnologia in termini di innovazione, impatto economico, organizzazione e gestione dei servizi sanitari e dei pazienti eleggibili al trattamento, e le correlate ricadute sul piano assistenziale e territoriale derivanti dalla sua introduzione nel Servizio Sanitario Nazionale italiano (SSN).

La valutazione è stata articolata attraverso la costituzione di un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da pneumologi, esperti di Sanità Pubblica, un medico di medicina generale e un esperto di dispositivi inalatori.

È stata scelta la metodologia HTA, fondata su un approccio multidisciplinare, multiprofessionale e multisetoriale volto alla disamina degli aspetti clinici, di sicurezza, di efficacia e di efficienza di una tecnologia sanitaria. L'HTA è uno strumento tecnico, scientifico e culturale, che si è sviluppato diversi anni fa come un adeguato meccanismo decisionale per le tecnologie sanitarie, nato per dare una risposta operativa al divario tra le risorse limitate di cui il sistema sanitario dispone, la crescente domanda di salute e l'innovazione tecnologica [5-7].

Comprendendo in sé l'analisi e la valutazione critica di tutte le aree sulle quali

l'introduzione – o l'implementazione o la dismissione – di una tecnologia sanitaria può determinare conseguenze [8] e strutturando un insieme di prove primarie e secondarie di tutti gli aspetti clinici ed economici legati alla tecnologia oggetto di valutazione, rappresenta uno strumento di grande utilità sia per decisori istituzionali che per gli utilizzatori della tecnologia a livello macro, meso e micro all'interno del SSN.

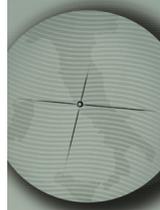
Il Report è costituito dai seguenti capitoli:

- Introduzione e metodologia del report di Health Technology Assessment di Anoro®
- BPCO: dati epidemiologici e linee guida per il trattamento (al termine del capitolo è presente un'appendice di approfondimento)
- Anoro®: efficacia, sicurezza e place in therapy
- Il valore del dispositivo inalatorio - ELLIPTA® (al termine del capitolo è presente un'appendice di approfondimento)
- Analisi dell'impatto organizzativo dell'utilizzo di Anoro® per il paziente e per il SSN
- Valutazione di budget impact del trattamento di pazienti con BPCO eleggibili ad assumere Anoro®
- Elementi chiave per i decisori

Bibliografia

- [1] van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1730-8.
- [2] Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32.
- [3] WHO. Global Burden of Disease Study. Disponibile online su: www.who.int/topics/global_burden_of_disease (ultimo accesso settembre 2015).
- [4] Anoro® - Riassunto delle caratteristiche di prodotto. Disponibile online su: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002751/WC500168424.pdf (ultimo accesso dicembre 2015).
- [5] Battista RN. Towards a paradigm for technology assessment. In: Peckham M, Smith R, Eds. *The scientific basis of health services*. London: BMJ Publishing Group, 1996.
- [6] Battista RN, Hodge MJ. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. *CMAJ* 1999; 160: 1464-7.
- [7] Croce D. Valutazione delle tecnologie: quale futuro? Benchmarking delle tecnologie sanitarie in provincia di Varese: risultati dello studio AN.TE.VA. Liuc, Università Carlo Cattaneo, 2012.
- [8] Ham C, Hunter Dj, Robinson R. Evidence Based policymaking. *BMJ* 1995; 310: 71-2.





BPCO: dati epidemiologici e linee guida per il trattamento

Angelo Guido Corsico, Riccardo Pistelli

EPIDEMIOLOGIA

La BPCO è una condizione patologica che presenta elevate frequenze e rilevanti implicazioni sociali, sanitarie ed economiche in tutte le aree del mondo.

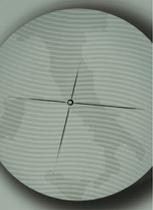
La prevalenza della BPCO è stata, ed è tuttora, oggetto di numerosi studi in molti Paesi. I dati disponibili forniscono un quadro certo di malattia a elevata prevalenza globale con grandi differenze fra i vari Paesi. Le stime di prevalenza disponibili sono state ottenute con metodi assai diversi, che possono essere responsabili di buona parte delle differenze osservate. Le differenze di metodo più rilevanti si riferiscono alla popolazione campionata e alla valutazione clinica o strumentale della presenza di malattia.

Una revisione della letteratura disponibile per i Paesi europei (aggiornata al 2011) [1], che ha classificato i lavori sulla base della metodologia utilizzata per la rilevazione dei dati di prevalenza, ha evidenziato come i dati stimati sulla base della diagnosi clinica o della presenza di sintomi siano molto più bassi dei dati stimati sulla base della valutazione funzionale e della rilevazione di un'anomala limitazione di flusso espiratorio (vedi Tabella 1 in Appendice). Inoltre, anche utilizzando la valutazione funzionale, i dati di prevalenza variano significativamente in base al criterio utilizzato per definire l'anomalia del flusso espiratorio. Questo fatto è dovuto alla diversità di opinioni fra i massimi esperti nello specifico campo specialistico e, soprattutto, all'assenza di studi che indichino quale livello di ostruzione al flusso espiratorio sia predittivo di una diversa prognosi per il paziente [2,3].

Nel 2011 sono stati pubblicati dati di prevalenza della BPCO, basati sulla diagnosi clinica, in Cina [4]. È interessante notare come, in una realtà sicuramente diversa da quella europea anche per i fattori di rischio causali della malattia, le stime di prevalenza (circa il 3% della popolazione totale) siano molto simili, con

un moderato aumento nelle zone rurali rispetto alle aree urbane, probabilmente dovuto a un eccesso di esposizione ai fumi da combustione di biomasse in quelle aree. Nell'altro grande paese asiatico, l'India, sono disponibili soltanto pochi dati attendibili di prevalenza della BPCO e un recente studio di revisione dei dati pubblicati [5] ha riportato una stima, definita "aneddotica", di prevalenza oscillante fra 6,5 e 7,7%. Uno studio più recente [6], condotto con una metodologia di campionamento rigorosa, ha permesso di stimare una prevalenza di BPCO pari al 4,35% di una popolazione rurale indiana. Si ritiene che la grande, e relativamente recente, diffusione del fumo di sigarette in queste aree del globo intensamente popolate porterà a un significativo incremento della prevalenza di BPCO nel prossimo ventennio nelle medesime aree.

Per quanto riguarda l'Italia, si trovano in letteratura pubblicazioni che riportano dati di prevalenza della BPCO ottenuti con metodologie varie: rilevazioni campionarie, registri di pazienti, modelli probabilistici. In riferimento alla prima metodologia, i dati più aggiornati riferiti alla popolazione generale sono deducibili dalle indagini multiscope ISTAT, la cui ultima pubblicazione, riferita agli anni 2012-2013 [7], presenta una stima di prevalenza di bronchite cronica e enfisema pari a 3,8%, con differenza non significativa fra maschi e femmine, ma con un forte gradiente in funzione dell'età, con valori non superiori a 1,3% nelle classi di età fino a 44 anni, e superiori a 13% nelle classi di età superiori a 70 anni. Un esempio della seconda metodologia è fornito dall'utilizzazione del database Health Search, gestito dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), che include dati di un campione composto da circa un milione di soggetti e può essere considerato pragmaticamente rappresentativo della popolazione adulta italiana. Gli autori del lavoro [8] hanno riportato una prevalenza di BPCO pari al 2,8% della popolazione generale, confermando il gradiente associato



all'età evidenziato dalle indagini ISTAT, ma evidenziando anche, al contrario, un rapporto di prevalenza maschi/femmine pari a 1,57. Due esempi della terza metodologia [9,10] hanno utilizzato diversi approcci alla modellizzazione dei dati, tratti da registri amministrativi comprendenti, fra gli altri, le diagnosi di dimissione ospedaliera, il registro di mortalità e la farmaco-utilizzazione individuale. In un caso, in quattro aree dell'Italia, si sono evidenziate prevalenze di BPCO oscillanti fra 4 e 6,7% della popolazione, nell'altro, applicato finora soltanto alla popolazione residente nel Lazio, si è evidenziata una prevalenza di BPCO pari al 7,8% della popolazione adulta residente, confermando l'eccesso di prevalenza associato all'età avanzata e al sesso maschile. Ci sembra opportuno sottolineare che tutte le stime di prevalenza in Italia summenzionate sono state ottenute con metodologie diverse ma riferendosi costantemente a dati clinici. Abbiamo quindi riportato stime plausibilmente conservative [11], pur nella rilevanza dei numeri riferiti, che consentono di stimare con certezza il numero dei pazienti affetti da BPCO in Italia nell'ordine di alcuni milioni di soggetti.

Facendo riferimento ai dati messi a disposizione dalla *World Health Organization* (WHO) [12], in Italia si è passati da un tasso di mortalità per BPCO pari a 21/100000 abitanti nel 2000 a un tasso di 15/100000 nel 2012, mantenendo un sostanziale allineamento con il dato di mortalità per tutte le malattie croniche non comunicabili.

In una pubblicazione spagnola del 2014 [13], che ha modellizzato i dati EUROSTAT disponibili fino al 2010, è stato confermato un tasso decrescente di mortalità per BPCO nei ventisette Paesi dell'Unione Europea, piuttosto omogeneo fra i Paesi dell'Unione e sostenuto in massima parte da un forte decremento nei soggetti di sesso maschile. Si deve tener conto del fatto che, in molti pazienti affetti da BPCO, la causa principale di morte è spesso identificata in condizioni direttamente connesse all'evento terminale, in massima parte malattie cardiovascolari o tumori, cosicché la frequenza della BPCO come causa rilevante rispetto all'esito del paziente può essere significativamente sottostimata. Inoltre, in considerazione della diversa attitudine dei medici all'identificazione della BPCO come causa di morte, alcune sorprendenti differenze nei tassi standardizzati di mortalità per BPCO fra i Paesi aderenti all'Unione, potrebbero

essere assai meno marcate di quanto riportato nei dati EUROSTAT. Pur con queste limitazioni, che impediscono di utilizzare i dati di mortalità per BPCO per definire il carico di malattia nei vari Paesi, è importante tener conto del ranking riportato nell'edizione 2012 del *Global Burden of Disease Study* [14], secondo cui la BPCO si collocava, già nel 2010, e non nel 2020 come previsto in precedenza, al terzo posto fra le cause di morte a livello globale. È quindi evidente che, in un quadro globale di diminuzione della mortalità generale, meno evidente per le malattie non comunicabili, che sono molto più frequenti nei Paesi con elevato livello socio-economico, la BPCO mostra una tendenza alla riduzione del tasso di mortalità meno accentuato rispetto alle altre malattie non comunicabili. Da questo fatto deriva un aumento relativo della mortalità per BPCO, che possiamo interpretare come una sfida per il futuro degli interventi socio-sanitari in questo campo, sfida da giocare fra l'ineluttabilità dell'evento morte e la comprensione delle cause modificabili dell'evento medesimo.

IL CARICO DI MALATTIA

Le variabili classiche dell'epidemiologia, come prevalenza e mortalità, possono suggerire le dimensioni del carico che una malattia impone alla popolazione e al sistema sanitario di un Paese. Tuttavia, alcune variabili meno frequentemente utilizzate dagli epidemiologi forniscono le basi per una stima più accurata del carico di malattia. È quindi opportuno utilizzare queste variabili e valutare quali suggerimenti possano derivare dai dati così generati. La variabile più innovativa in questo settore è il DALY (*Disability-Adjusted Life Year*), che deriva dalla somma degli anni di vita persi a causa di una mortalità prematura (*YLL – Years Life Lost*) e degli anni di vita in buona salute (*YLD – Years Lived with Disability*) persi per l'incidere di una condizione di malattia [15]. Il calcolo di questa variabile richiede alcune assunzioni e alcuni passaggi formali adeguatamente descritti nel manuale pubblicato nel 2001 a cura della WHO [16]. È comunque intuitivo che, in ogni specifica situazione, può essere molto utile, al fine di fornire un chiaro indirizzo alla nostra azione, verificare quale delle due componenti contribuisce maggiormente al valore del DALY.

Per quanto riguarda la BPCO, a livello mondiale è stato calcolato un valore di DALY

pari a circa 92 milioni di anni nel 2012, in aumento di circa 3 milioni di anni rispetto al dato del 2000. Contemporaneamente, il valore percentuale di DALY per BPCO è passato dal 3,1 al 3,4% del totale di DALY nel medesimo periodo 2000-2012. Questo fatto è avvenuto a fronte di una diminuzione di circa 3 milioni di YLL e di un aumento di 6 milioni di YLD nel periodo 2000-2012. È quindi evidente come il carico globale di malattia per la BPCO si sia spostato dall'attesa di vita all'attesa di vita in buone condizioni di salute. È quindi altrettanto chiaro che il compito principale cui sono chiamati i servizi sanitari per quanto riguarda la BPCO è la riduzione del grado di disabilità dovuto alla malattia.

I dati italiani per la BPCO confermano la tendenza mondiale nel medesimo periodo, con un decremento di 22.000 DALY, un decremento di 48.000 YLL e un aumento di 26.000 YLD. Sembra quindi chiaro che, anche nel nostro Paese, la riduzione della disabilità dovuta alla BPCO debba essere l'obiettivo principale dell'intervento sanitario volto a ridurre il carico di malattia. È importante quindi identificare obiettivi sanitari specifici che consentano di ottenere un tale risultato. La riduzione della dispnea, il sintomo dominante nei pazienti affetti da BPCO, è sicuramente il primo obiettivo cui rivolgere l'attenzione. Infatti, la BPCO in fase avanzata è una malattia caratterizzata da un elevato impatto dei sintomi, essenzialmente costituiti da dispnea e dolore, non dissimili per frequenza e impatto sulla vita del paziente dai sintomi presenti in coloro che sono affetti da cancro del polmone e suscettibili di terapia esclusivamente palliativa [17]. Inoltre, recenti revisioni di letteratura hanno definitivamente evidenziato il carico umano ed economico dovuto alla presenza dei sintomi, e in particolar modo della dispnea, nei pazienti affetti da BPCO [18]. Infine, la possibilità di raggiungere l'obiettivo di una sostanziale e perdurante riduzione della dispnea con la combinazione di una terapia farmacologica di broncodilatazione e di un adeguato intervento riabilitativo è un dato ormai acquisito con il massimo livello di evidenza scientifica ed essenziale per ogni paziente affetto da BPCO [19,20].

GESTIONE DELLA BPCO: LINEE GUIDA NAZIONALI E INTERNAZIONALI

Nel corso degli anni sono state sviluppate in modo sistematico linee guida per la gestione

pratica della BPCO per aiutare medici e pazienti nelle scelte riguardanti le cure più appropriate nelle diverse circostanze cliniche [21]. Questo approccio alla soluzione dei problemi clinici è basato sull'evidenza e richiede un attento esame delle prove scientifiche, utilizzando regole formali che vengono dichiarate e applicate in modo trasparente [22,23]. Le linee guida pratiche basate sull'evidenza sono una combinazione naturale di evidenze scientifiche e suggerimenti pratici, e costituiscono lo strumento per portare le attuali conoscenze scientifiche nella pratica clinica al letto del paziente [24].

Le prime linee guida pratiche basate sull'evidenza per la valutazione e la gestione dei pazienti con BPCO sono state pubblicate 30 anni fa. Tuttavia, sino al 2000, si è trattato per lo più di raccomandazioni di consenso basate sull'opinione di esperti che sono state criticate perché, pur avendo considerato gli studi disponibili, erano incoerenti e non erano sufficientemente basate sul metodo scientifico. La *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), un progetto congiunto del *National Heart, Lung, and Blood Institute* e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, ha realizzato nel 2001 la prima di una generazione di linee guida rigorose ed *evidence-based* sulla BPCO [25]. In seguito si è osservato il diffondersi di una serie di documenti, tra i quali quello del *British National Collaborating Center for Chronic Conditions and Institute for Clinical Excellence* [26], le linee guida spagnole (GesEPOC) [27] e quello italiano dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGE.NA.S.) [28]. Tra questi documenti, nonostante sia stato condiviso lo stesso rigore metodologico, vi sono ancora molte discrepanze clinicamente rilevanti, sia nei diversi metodi di classificazione di gravità della BPCO che nelle raccomandazioni per la terapia.

LINEE GUIDA GOLD

Le prime linee guida GOLD classificavano la gravità della BPCO sulla base di criteri oggettivi determinati dall'evoluzione della limitazione del flusso aereo. In breve, nelle GOLD 2001 la BPCO veniva diagnosticata solo con la spirometria in pazienti clinicamente stabili con un rapporto FEV1/FVC (*Forced Expiratory Volume in 1 second/Forced Vital Capacity*) post-broncodilatatore inferiore a 0,70 [25]. Inoltre, sebbene uno degli obiettivi del

trattamento fosse il miglioramento dei sintomi, la valutazione degli stessi non aveva un rapporto diretto con la scelta del trattamento.

Negli anni le conoscenze sulle caratteristiche dei pazienti nei diversi stadi di BPCO si sono ampliate e il FEV1 (*Forced Expiratory Volume in 1 second*) si è rivelato un indice di gravità insufficiente, in quanto si correla male con la dispnea, la ridotta tolleranza allo sforzo e il deterioramento dello stato di salute. Lo sviluppo di questionari di valutazione dell'impatto dei sintomi ha permesso di creare un nuovo approccio che combina elementi soggettivi e oggettivi di valutazione della BPCO per classificare la gravità e guidare le raccomandazioni per il trattamento. Il documento strategico delle GOLD, dopo la revisione del 2013, presenta infatti una classificazione della BPCO in quattro gruppi (ABCD), che mira a fornire una migliore comprensione dell'impatto della malattia sul singolo paziente, rispetto alla precedente stadiazione solo spirometrica [29,30] (Figura 1). I gruppi ABCD combinano intensità dei sintomi e valutazione del rischio, dove quest'ultimo è stimato dal grado di ostruzione spirometrico e dal numero di esacerbazioni nell'ultimo anno [29,30].

- Quadrante A: pazienti con sintomi lievi (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC ≤ 1 o *COPD Assessment Test* – CAT < 10) e basso rischio (funzionalità respiratoria poco compromessa – FEV1 $> 50\%$ del predetto) e con scarsa frequenza di riacutizzazioni ($< 2/\text{anno}$).
- Quadrante B: pazienti sintomatici (mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10) ma a basso rischio (funzionalità respiratoria poco compromessa e con scarsa frequenza di riacutizzazioni – $< 2/\text{anno}$).
- Quadrante C: pazienti con sintomi lievi (mMRC = 0-1 o CAT < 10) ma con alto rischio (funzionalità respiratoria compromessa – FEV1 $< 50\%$ del predetto e/o frequenza di riacutizzazioni $\geq 2/\text{anno}$ o ≥ 1 ospedalizzazione negli ultimi 12 mesi).
- Quadrante D: pazienti sintomatici (mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10) e con un alto rischio (come precedentemente descritto nel gruppo C).

Per quanto riguarda la gestione del paziente, secondo le GOLD, tutti i pazienti con BPCO che fumano devono essere informati circa

le modalità di cessazione del fumo, mentre le vaccinazioni influenzale e pneumococcica sono raccomandate per tutti i pazienti con BPCO. La riabilitazione polmonare è raccomandata per i pazienti dei gruppi B, C, e D.

La storia delle riacutizzazioni è il primo spartiacque della terapia farmacologica: quelli a basso rischio di riacutizzazioni possono essere trattati inizialmente con uno o più broncodilatatori. Quelli nel gruppo A dovrebbero ricevere anticolinergici a breve durata d'azione (SAMA) o beta2-agonisti a breve durata d'azione (SABA) per i sintomi intermittenti lievi. Per i pazienti del gruppo B, dovrebbero essere aggiunti anticolinergici ad azione prolungata (LAMA) o beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA). Come seconda scelta, in particolare nei pazienti con grave dispnea, può essere preso in considerazione l'impiego della duplice broncodilatazione [31,32]. Al contrario, i pazienti a maggior rischio di esacerbazioni, o che hanno avuto una ospedalizzazione per esacerbazione grave nell'ultimo anno e/o con funzionalità respiratoria compromessa (FEV1 $< 50\%$), hanno mostrato una riduzione del tasso di riacutizzazioni annue grazie al trattamento con associazione ICS/LABA [33-35]. I pazienti nei gruppi C e D sono ad alto rischio di riacutizzazioni e dovrebbero ricevere un LAMA o una combinazione di ICS/LABA (Tabella 1). Per i pazienti nei quali i sintomi non sono controllati con uno di questi regimi deve essere presa in considerazione una triplice terapia a base di ICS/LABA+LAMA. La profilassi antibiotica e i corticosteroidi orali non sono raccomandati per la prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO. L'ossigenoterapia a lungo termine migliora la mortalità nei pazienti con grave ipossiemia e BPCO. L'intervento chirurgico di riduzione del volume polmonare può migliorare i tassi di sopravvivenza nei pazienti con BPCO grave ed enfisema eterogeneo, con distribuzione predominante ai lobi superiori.

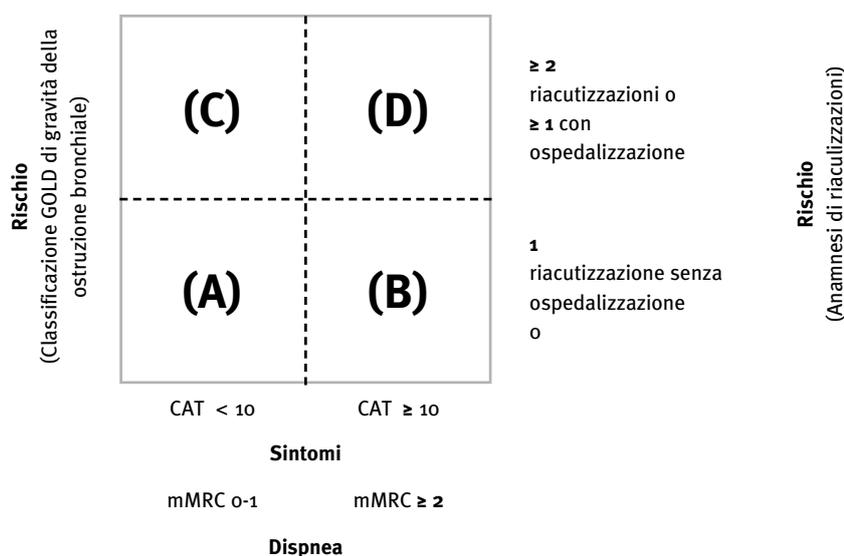
LINEE GUIDA AGE.NA.S

Nel 2014 è stato pubblicato l'aggiornamento delle linee guida italiane dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGE.NA.S.) con lo scopo di offrire uno strumento di gestione pratica e integrata della BPCO [28]. Il documento è rivolto a pneumologi e altri specialisti che lavorano sia all'interno che all'esterno degli ospedali, medici generici, altri operatori

FIGURA 1

VALUTAZIONE COMBINATA DI GRAVITÀ DELLA BPCO SECONDO LE LINEE GUIDA GOLD. MODIFICATA DA [30]

Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento e prevenzione della BPCO



Tratto da Linee Guida Gold

sanitari, associazioni di pazienti e alle istituzioni nazionali, regionali o locali. Il documento è stato preparato da un gruppo di lavoro nominato dalle tre principali società scientifiche nazionali respiratorie (AIMAR, AIPO e SIMeR) e dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). I rappresentanti del Ministero della Salute italiano e AGE.NA.S. sono stati coinvolti come osservatori esterni indipendenti per garantire i principi etici, sociali e di solidarietà.

Secondo le linee guida italiane [28] la diagnosi di BPCO si basa su una storia di esposizione a fattori di rischio, sia che siano associati o meno a sintomi respiratori, e la dimostrazione di ostruzione delle vie aeree con una spirometria (semplice) e altri eventuali ulteriori test di funzionalità polmonare. Un rapporto FEV1/FVC inferiore al limite di normalità dopo l'inalazione di un broncodilatatore (salbutamolo 400 mcg) è sufficiente per confermare la diagnosi. A differenza delle linee guida GOLD si ritiene che considerare come limite inferiore di normalità 0,70 (o 70%), produca risultati falsamente negativi in soggetti di età < 50 anni e risultati falsamente positivi in quelli di età > 50 anni [36-38]. Pertanto, si raccomanda l'uso del 95°

percentile del predetto di FEV1/FVC come limite inferiore di normalità.

Secondo il documento italiano l'obiettivo principale della terapia farmacologica di mantenimento della BPCO è la broncodilatazione. I broncodilatatori long-acting (LABA, LAMA) per via inalatoria sono il trattamento di prima linea dei pazienti con BPCO stabile. Nonostante entrambe le categorie (LABA e LAMA) garantiscano una broncodilatazione efficace, per quanto riguarda le riacutizzazioni due studi clinici hanno mostrato una migliore protezione da parte di tiotropio rispetto ai LABA [39-41].

LINEE GUIDA NICE

Secondo le linee guida NICE [26] la diagnosi di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti di età superiore ai 35 anni che abbiano un fattore di rischio (generalmente il fumo) e che presentino uno o più dei seguenti sintomi: dispnea da sforzo, tosse cronica, espettorazione continua, frequenti bronchiti in inverno, sibili. La spirometria post-broncodilatatore dovrebbe essere eseguita per confermare la diagnosi di BPCO. Pur non facendo riferimento esplicitamente al limite

TABELLA 1

TRATTAMENTO DELLA BPCO SECONDO LE LINEE GUIDA GOLD. MODIFICATA DA [30]			
PAZIENTI	I SCELTA	II SCELTA	SCELTE ALTERNATIVE
A	SAMA o SABA	LAMA, LABA o SAMA+SABA	Teofillina
B	LAMA o LABA	LAMA+LABA	SABA e/o SAMA Teofillina
C	ICS/LABA o LAMA	LAMA+LABA o LAMA(o LABA)+inibitori PDE ₄	SABA e/o SAMA Teofillina
D	ICS/LABA e/o LAMA	ICS/LABA+LAMA o ICS/LABA+inibitori PDE ₄ o LAMA+LABA o LAMA+inibitori PDE ₄	Carbocisteina N-acetilcisteina SABA e/o SAMA Teofillina

PDE₄ = fosfodiesterasi di tipo 4

di normalità del FEV1/FVC viene consigliato di prendere in considerazione diagnosi alternative o ulteriori indagini in anziani senza i sintomi tipici della BPCO, in cui il rapporto FEV1/FVC è < 0,70 e in giovani con sintomi di BPCO in cui il rapporto è ≥ 0,70. Per quanto riguarda la classificazione, pur riconoscendo l'impatto clinico delle esacerbazioni e dei sintomi, le linee guida NICE dividono i pazienti in base al solo valore del FEV1 (maggiore o minore del 50% del predetto).

Le linee guida NICE suggeriscono di offrire come terapia di mantenimento nelle persone con BPCO stabile che accusano dispnea, o hanno riacutizzazioni nonostante l'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione, le seguenti opportunità:

- LABA o LAMA se FEV1 ≥ 50% del predetto;
- LABA in combinazione con ICS in un unico inalatore, o LAMA se FEV1 < 50% del predetto.

LINEE GUIDA GESEPOC

Le linee guida spagnole [27] prendono in esame la storia di riacutizzazioni per valutare il livello di gravità del paziente naïve con BPCO. Esse suddividono i pazienti in due sottogruppi in funzione del numero di esacerbazioni annue (≥ 2 esacerbazioni/anno), indipendentemente

dal fenotipo prevalentemente bronchitico o enfisematoso. Inoltre inseriscono anche il fenotipo overlap che include pazienti con sovrapposizione di asma e BPCO (nella popolazione generale viene riportata una stima di prevalenza intorno al 15%). Attualmente la terapia con LABA-LAMA viene raccomandata come trattamento di seconda linea in pazienti senza frequenti riacutizzazioni.

LE TERAPIE DI COMBINAZIONE SECONDO LE DIVERSE LINEE GUIDA

Secondo le linee guida GOLD, la combinazione di broncodilatatori con differenti meccanismi e durata d'azione può aumentare il grado di broncodilatazione con effetti collaterali uguali o inferiori rispetto ai singoli componenti [42]. Per esempio la combinazione SABA+SAMA causa un maggiore e più prolungato aumento del FEV1 dei due farmaci separati, senza che vi sia tachifilassi [43,44]. La combinazione di un LAMA+LABA e/o teofillina può indurre ulteriori miglioramenti della funzione respiratoria e dello stato di salute [43-46]. Inoltre è stato documentato che nel breve periodo la combinazione di formoterolo e tiotropio ha un impatto maggiore sul FEV1 dei singoli componenti [32] e anche la combinazione di SABA+LABA è superiore rispetto ai singoli

principi attivi nel migliorare il FEV1 e la sintomatologia [43].

Per linee guida AGE.NA.S nei pazienti con BPCO che rimangono sintomatici nonostante l'uso regolare di un broncodilatatore a lunga durata d'azione può essere considerata l'aggiunta di ICS in caso di:

- un FEV1 pre-broncodilatatore < 60% del predetto [33], e
- ≥ 2 esacerbazioni/anno [47].

In questo caso l'utilizzo di un unico inalatore a dosi precostituite di ICS/LABA può migliorare l'aderenza al trattamento [33,48-53]. In questi pazienti, la triplice terapia ICS/LABA+LAMA può ulteriormente migliorare la funzione polmonare e la qualità della vita e ridurre il numero di ospedalizzazioni [41,52,53].

Inoltre, nel caso in cui il paziente e/o il medico curante non siano soddisfatti dei risultati della monoterapia con un broncodilatatore a lunga durata d'azione, si deve considerare alternativamente:

- un aumento della dose di broncodilatatore in base alle sue caratteristiche farmacologiche [54-57];
- l'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione con un diverso meccanismo di azione [45,46,58-65];
- l'aggiunta di ICS, in pazienti con frequenti riacutizzazioni [33,48,49,63,66].

Le linee guida NICE [26] consigliano di considerare la combinazione ICS/LABA in un unico inalatore nelle persone con BPCO stabile e FEV1 $\geq 50\%$ che accusano dispnea o hanno riacutizzazioni, nonostante la terapia di mantenimento con un LABA e di prendere in considerazione l'aggiunta di LAMA ai LABA quando gli ICS non sono accettati o tollerati. A prescindere dal valore di FEV1, secondo le NICE si deve offrire l'aggiunta di LAMA alla combinazione ICS/LABA per i pazienti con BPCO che accusano dispnea o hanno riacutizzazioni nonostante la terapia con ICS/LABA, inoltre, si deve prendere in considerazione, indipendentemente dal valore di FEV1, l'aggiunta di un LABA alla combinazione ICS/LABA in un unico inalatore per le persone con BPCO stabile che accusano dispnea o hanno riacutizzazioni nonostante la terapia di mantenimento con LABA.

Le linee guida GesEPOC [27] hanno un diverso approccio alla terapia farmacologica: raccomandano come trattamento di seconda linea in pazienti senza frequenti riacutizzazioni

l'impiego di due broncodilatatori long-acting con diversi meccanismi (LAMA+LABA). Questa scelta di trattamento è supportata dai risultati dello studio ILLUMINATE, che ha confrontato il trattamento con indacaterolo/glicopirronio (somministrati in un unico dispositivo – Breezhaler®, una volta al giorno), rispetto a salmeterolo/fluticasone (somministrati due volte al giorno) in pazienti con BPCO da moderata a grave che non avevano avuto alcun peggioramento nell'anno precedente all'inclusione nel trial [59]. La combinazione indacaterolo/glicopirronio era superiore a salmeterolo/fluticasone nell'outcome principale, l'area sotto la curva del FEV1 0-12 ore alla 26° settimana (differenza di 138 ml, IC95%: 100-176 ml; $p < 0,0001$). Un risultato importante è che non vi era alcun aumento nella frequenza di effetti avversi, tra cui il peggioramento della BPCO, tra i pazienti trattati con broncodilatatori senza ICS. Tra i pazienti randomizzati al gruppo indacaterolo/glicopirronio, il 32,9% erano in terapia a lungo termine con ICS prima della randomizzazione. È anche interessante notare come non vi fosse alcun peggioramento della BPCO in questo gruppo dopo l'interruzione degli ICS [59]. Questi risultati supportano la raccomandazione della terapia con broncodilatatori senza antinfiammatori nei pazienti che non siano frequenti riacutizzatori, e suggeriscono che non vi sia un effetto negativo significativo sul rischio di esacerbazioni a causa della sospensione degli ICS in questa popolazione selezionata.

In generale, le terapie di combinazione per via inalatoria che comprendono ICS/LABA, LAMA/LABA, ICS/LABA+LAMA si sono dimostrate migliori rispetto ai trattamenti di broncodilatatori in monoterapia, per diversi endpoint clinici [67-72]. Al momento in cui le linee guida GOLD sono state redatte la combinazione LAMA/LABA aveva dimostrato un significativo miglioramento della funzione respiratoria, anche se l'impatto sui Patient Reported Outcomes era ancora limitato [58,73], veniva pertanto suggerita la necessità di ulteriore documentazione a supporto di una maggiore efficacia della combinazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione, rispetto al singolo anticolinergico nel prevenire le esacerbazioni. Gli studi più recenti documentano che nel trattamento della BPCO l'utilizzo della doppia broncodilatazione (LAMA+LABA) ha mostrato di migliorare la funzionalità respiratoria, la percezione dei sintomi e la qualità di vita rispetto ad un singolo comparatore attivo (tiotropio,

utilizzato come standard of care). In particolare, l'associazione LAMA/LABA costituita da umeclidinio/vilanterolo (Anoro®) ha dimostrato un miglioramento della funzionalità polmonare rispetto ai monocomponenti, alla monoterapia a base di tiotropio e all'associazione salmeterolo/fluticasone (dettagli e approfondimenti sono riportati nel Capitolo 2).

ADERENZA AL TRATTAMENTO

La possibilità di ottenere nella vita reale quanto suggerito dall'evidenza scientifica dipende in misura preponderante dall'aderenza alle terapie prescritte. Si definisce aderenza a una terapia farmacologica il grado di concordanza fra il comportamento del paziente, in tema di assunzione dei farmaci prescritti, e i suggerimenti del medico curante [74]. La non-aderenza rappresenta un grande problema in medicina per la sua frequenza e le sue conseguenze, specialmente nella gestione delle malattie croniche, come la BPCO, in cui quasi sempre dopo la diagnosi è indicata una regolare terapia di mantenimento nel tempo [75,76].

È dimostrato che le patologie ostruttive delle vie aeree si caratterizzano per avere i livelli più bassi di aderenza alla terapia, in confronto con le più comuni malattie croniche, così come evidenziato da una review di Di Matteo del 2004, che riporta un'aderenza al trattamento nelle patologie polmonari pari al 68,8% [77]. Inoltre, la WHO stima che nella vita reale la percentuale di aderenza ad un regolare trattamento farmacologico di lunga durata, quale si richiede in molte malattie croniche, si aggiri attorno al 50% [71].

Nella realtà italiana, il rapporto OsMed 2014 [78], che utilizza come criterio ottimale di aderenza a una terapia farmacologica l'acquisizione di un numero di dosi pari ad almeno 80% delle dosi giornaliere comprese

nel periodo di osservazione, riferisce il raggiungimento di questo obiettivo nel 13,9% dei pazienti affetti da BPCO, con una frequenza minore nelle regioni meridionali, nelle donne, nei soggetti più giovani e, presumibilmente, nei soggetti con una minor gravità della malattia. Volendo comparare questo dato di aderenza con quello ottenuto in altre patologie croniche, si può notare che, utilizzando il medesimo criterio per individuare i pazienti aderenti alla terapia fra gli affetti da ipertensione arteriosa, la frequenza di tali pazienti riportata nel rapporto OsMed 2014 è pari al 55,5% del totale. Il miglioramento del tasso di aderenza alla terapia può essere sicuramente favorito dalla disponibilità di farmaci che necessitino di una sola somministrazione giornaliera e, per quanto concerne le terapie somministrabili per via inalatoria, dalla disponibilità di strumenti di facile utilizzazione, che consentano una inalazione adeguata del farmaco. Tuttavia, i miglioramenti della tecnica farmaceutica resi disponibili in tempi recenti per la terapia dei pazienti affetti da BPCO non possono essere considerati la soluzione definitiva del problema della scarsa aderenza alla terapia di questi pazienti. A tale proposito, uno studio recentemente condotto nella regione Lazio [79], che ha riportato un tasso di aderenza, in pazienti affetti da BPCO e ricoverati per un episodio di riacutizzazione, molto simile a quello riportato nel rapporto OsMed, ha altresì dimostrato una progressiva diminuzione del tasso di aderenza alla terapia durante un periodo di follow-up di due anni a partire dalla data di dimissione e grandi differenze nel tasso di aderenza anche fra distretti sanitari confinanti all'interno della stessa regione. Questi risultati sono stati interpretati come dimostrazione dell'importanza di una adeguata rete assistenziale per ottenere, e mantenere nel tempo, un elevato tasso di aderenza alla terapia nei pazienti affetti da BPCO.

Bibliografia

- [1] Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe. *BMC Medicine* 2011; 9: 7.
- [2] Pistelli R, Andreani M, Baldari F, et al. Respiratory function standards in the elderly. *Eur Respir Mon* 2009, 43: 18-24.
- [3] Marks GB. Are reference equations for spirometry an appropriate criterion for diagnosing disease and

- predicting prognosis? *Thorax* 2012; 67: 85-7.
- [4] Yin P, Zhang M, Li Y, et al. Prevalence of COPD and its association with socioeconomic status in China: findings from China Chronic Disease Risk Factor Surveillance 2007. *BMC Public Health* 2011; 11: 586.
- [5] McKay AJ, Mahesh PA, Fordham JZ, et al. Prevalence of COPD in India: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 313-21.
- [6] Parasuramalu BG, Huiraj N, Prashanth Kumar SP, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and its association with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure among rural population. *Indian J Public Health* 2014; 58: 45-9.
- [7] ISTAT. Condizioni di salute, fattori di rischio e prevenzione. Anni 2012-2013. Disponibile online su: <http://www.istat.it/it/archivio/144093> (ultimo accesso luglio 2015)
- [8] Cazzola M, Puxeddu E, Bettoncelli G, et al. The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practice-based study. *Respir Med* 2011; 105: 386-91.
- [9] Faustini A, Canova C, Cascini S, et al. The reliability of hospital and pharmaceutical data to assess prevalent cases of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2012; 9: 184-96.
- [10] Belleudi V, Agabiti N, Kirchmayer U, et al. Definition and validation of a predictive model to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) from administrative databases. *Epidemiol Prev* 2012; 36: 162-71.
- [11] Bakke PS, Rönmark E, Eagan T, et al.; European Respiratory Society Task Force. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 1261-77.
- [12] WHO. Health statistics and information systems. Disponibile online su: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/ (ultimo accesso luglio 2015).
- [13] López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994-2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 54-62.
- [14] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-12.
- [15] Murray CJL, Lopez, AD, Eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. In: *Global Burden of disease and Injury Series, Vol. 1*. Cambridge: Harvard University Press, 1996.
- [16] Mathers CD, Vos T, Lopez AD, et al. National burden of diseases studies: a practical guide. Geneva: World Health Organization, 2001.
- [17] Wysham NG, Cox CE, Wolf SP, et al. The Symptom Burden of Chronic Lung Disease Compared to Lung Cancer at the Time of Referral for Palliative Care Consultation. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1294-301.
- [18] Srivastava K, Thakur D, Sharma S, et al. Systematic review of humanistic and economic burden of symptomatic chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2015; 33: 467-88.
- [19] Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127: 809-17.
- [20] Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Disponibile online su: <http://www.goldcopd.org/> (ultimo accesso luglio 2015)
- [21] Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC: National Academy Press, 1990.
- [22] Montori VM, Guyatt GH. What is evidence-based medicine and why should it be practiced? *Respir Care* 2001; 46: 1201-14.
- [23] Hess DR. What is evidence-based medicine and why should I care? *Respir Care* 2004; 49: 730-41.
- [24] Hess DR. Evidence-based clinical practice guidelines: where's the evidence and what do I do with it? *Respir Care* 2003; 48: 838-9.
- [25] Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2001. Disponibile online su: <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDWkshp2001.pdf> (ultimo accesso luglio 2015).
- [26] NICE. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Clinical Guideline, 2010. Disponibile online su: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101> (ultimo accesso luglio 2015).
- [27] Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 247-57.
- [28] Bettoncelli G, Blasi F, Brusasco V, et al. The clinical and integrated management of COPD. An official document of AIMAR (Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease), AIPO (Italian Association of Hospital Pulmonologists), SIMER (Italian Society of Respiratory Medicine), SIMG (Italian Society of General Medicine). *Multidiscip Respir Med* 2014; 9: 25.
- [29] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-65.
- [30] Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic

- Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Disponibile online su: <http://www.goldcopd.org> (ultimo accesso luglio 2015).
- [31] Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, et al. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6: 17-25.
- [32] van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *EurRespir J* 2005; 26: 214-22.
- [33] Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al.; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
- [34] Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 144-9.
- [35] Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 210-23.
- [36] Celli BR, Halbert RJ, Enright P, et al. Should we abandon FEV1/FVC <0.70 to detect airway obstruction? No/Yes. *Chest* 2010; 138: 1037-42.
- [37] Sorino C, Battaglia S, Scichilone N, et al. Diagnosis of airway obstruction in the elderly: contribution of theSARA study. *Int J COPD* 2012; 7: 389-95.
- [38] Mannino DM, Diaz-Guzman E. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds identifies patients at increase risk of mortality. *Chest* 2012; 141: 73-80.
- [39] Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al.; POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Eng J Med* 2011, 364: 1093-103.
- [40] Decramer M, Chapman KR, Dahl R, et al.; INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 524-33.
- [41] Wedzicha JA. Choice of bronchodilator therapy for patients with COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1167-8.
- [42] Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, et al. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008; 102: 1511-20.
- [43] The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112: 1514-21.
- [44] Gross N, Tashkin D, Miller R, et al. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; 65: 354-62.
- [45] COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1411-9.
- [46] Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, et al. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008; 134: 255-62.
- [47] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
- [48] Calverley PMA, Pauwels R, Vestbo J, et al.; TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-56.
- [49] Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomized, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59-68.
- [50] Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
- [51] Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9.
- [52] Short PM, Williamson PA, Elder DH, et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting - agonist therapy in COPD. *Chest* 2012; 141: 81-6.
- [53] Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 741-50.
- [54] Jones PW, Donohue JF, Nedelman J, et al. Correlating changes in lung function with patient outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis. *Respir Res* 2011; 12: 161.
- [55] Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al.; Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease I Study Group: Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease study group. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-84.

- [56] Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al; Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058-69.
- [57] Rossi A, Polese G. Indacaterol: a comprehensive review. *Int J COPD* 2013; 8: 353-63.
- [58] Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484-94.
- [59] Vogelmeier C, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 51-60.
- [60] Benayoun S, Ernst P, Suissa S. The impact of combined inhaled bronchodilator therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 85-92.
- [61] van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129: 509-17.
- [62] van Noord JA, Buhl R, Laforce C, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 1086-91.
- [63] Karner C, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10: CD008989.
- [64] Tashkin DP, Ferguson GT. Combination bronchodilator in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2013; 14: 49.
- [65] Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2010; 1: 199-209.
- [66] Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al.; INTRUST-1 and INTRUST-2 study investigators: Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomized, double-blind comparison. *Thorax* 2012; 67: 781-8.
- [67] Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD007891.
- [68] Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al.; and the Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-55.
- [69] Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al.; and the INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.
- [70] Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD006829.
- [71] Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD006826.
- [72] Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010844.
- [73] Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013; 107: 1538-46.
- [74] World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
- [75] Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009; 64: 939-43.
- [76] van Boven JF, Chavannes NH, van del Molen T, et al. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med* 2014; 108: 103-13.
- [77] DiMatteo MR. Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations. A Quantitative Review of 50 Years of Research. *Med Care* 2004; 42: 200-9.
- [78] 78. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto Nazionale 2014. Disponibile online su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2014> (ultimo accesso luglio 2015)
- [79] 79. Di Martino M, Agabiti N, Bauleo L, et al. Use patterns of long-acting bronchodilators in routine COPD care: the OUTPUT study. *COPD* 2014; 11: 414-23.

APPENDICE

DATI DI PREVALENZA DELLA BPCO CLASSIFICATI SULLA BASE DELLA METODOLOGIA UTILIZZATA PER LA RILEVAZIONE DEI DATI. MODIFICATA DA [1]

CRITERI USATI PER DEFINIRE LA BPCO	PAESE (NUMEROSITÀ CAMPIONE)	POPOLAZIONE IN STUDIO	ETÀ (ANNI)	PREVALENZA (%)
SINTOMI				
Cerveri et al., 2003	Italia (18.645)	Popolazione generale	20-44	9,5
Huchon et al., 2002	Francia (14.076)	Popolazione generale	≥25	4,1
Cerveri et al., 2001	16 Paesi (14.819)	Popolazione generale	20-44	2,6
DIAGNOSI CLINICA				
Cazzola et al., 2009	Italia (15.229)	Popolazione generale	NS	2,5
Schirnhofner et al., 2007	Austria (1.258)	Popolazione generale	≥40	5,6
Montnemery et al., 2006	Svezia (3.692)	Popolazione generale	20-59	3,6
Hedman et al., 1999	Finlandia (3.102)	Popolazione generale	18-65	3,7
Montnemery et al., 1998	Svezia (8.469)	Popolazione generale	20-59	4,6
Lundback et al., 1991	Svezia (6.610)	Popolazione generale	35-66	4,1
TEST DI VALUTAZIONE FUNZIONALE				
Miravittles et al., 2009	Spagna (4.274)	Popolazione generale	56,6 (10,7)	10,2
Van Durme et al., 2009	Olanda (7.983)	Popolazione generale	≥55	11,6
Hansen et al., 2008	Danimarca (4.757)	Popolazione generale	45-84	12,0
Bednarek et al., 2008	Polonia (1.960)	Assistenza primaria	56,7 (11,6)	9,3
Roche et al., 2008	Francia (4.764)	Centro di prevenzione	59,9 (10,1)	2,6
Buist et al., 2007	Austria (1.258)	Popolazione generale	≥40	26,1
	Germania (683)			13,3
	Polonia (526)			22,1
	Norvegia (638)			18,8
Shahab et al., 2006	UK (8.215)	Popolazione generale	55,5 (13,5)	13,3
Stavem et al., 2006	Norvegia (1.619)	Coorte occupazionale	49,8 (5,5)	16,4
Sichletidis et al., 2005	Grecia (6.112)	Popolazione generale	21-80	5,6
Murtagh et al., 2005	Irlanda (2.484)	Popolazione generale	53,3 (8,6)	6,3
Tzanakis et al., 2004	Grecia (888)	Popolazione generale	≥35	8,4
Hasselgren et al., 2001	Svezia (4.814)	Popolazione generale	43 (14,8)	2,1
Peña et al., 2000	Spagna (3.978)	Popolazione generale	40-69	9,1
Viegi et al., 2000	Italia (1.727)	Popolazione generale	≥25	11,0 o 18,3
Jaen et al., 1999	Spagna (497)	Popolazione generale	20-70	7,2
Dickinson et al., 1999	UK (353)	Popolazione generale	68,25	9,9
Marco Jordán et al., 1998	Spagna (460)	Popolazione generale	40-60	6,8
Renwick & Connolly, 1996	UK (783)	Popolazione generale	66,1	9,0
Brottons et al., 1994	Spagna (642)	Popolazione generale	35-65	6,4
Bakke et al., 1991	Norvegia (1.275)	Popolazione generale	42 (16,1)	4,5
MODELLIZZAZIONE DELLA REALTÀ OSSERVATA				
Peabody et al., 2005	Spagna	Popolazione totale	≥30	6,2
	Norvegia			6,3
	Polonia			6,7
Feenstra et al., 2001	Olanda	Popolazione totale	≥20	1,5
Stang et al., 2000	Spagna	Popolazione totale	≥45	10,3
	Italia			11,1
	Francia			10,4
	UK			15,0

Anoro[®]: efficacia, sicurezza e place in therapy

Angelo Guido Corsico, Giacomo Curradi

INTRODUZIONE

Anoro[®] è un medicinale indicato come trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi nei pazienti adulti con malattia polmonare ostruttiva cronica [1]. Ogni inalazione fornisce una dose di 55 µg di umeclidinio (sotto forma di umeclidinio bromuro) e 22 µg di vilanterolo. La dose raccomandata è una singola inalazione una volta al giorno [1].

Umeclidinio (UME) è un LAMA che esercita la sua attività broncodilatatoria mediante inibizione competitiva del legame dell'acetilcolina con i recettori muscarinici sulla muscolatura liscia delle vie aeree, mentre vilanterolo (VIL) è un LABA la cui stimolazione dell'adelfinato ciclasi intracellulare, porta all'aumento dei livelli di AMP ciclico, con conseguente rilascio della muscolatura liscia bronchiale e all'inibizione del rilascio di mediatori dell'ipersensibilità immediata delle cellule, in particolare dai mastociti [1].

UME (62,5 mg) e VIL (25 e 50 mg) in monoterapia hanno dimostrato di migliorare significativamente il FEV1 nei pazienti con BPCO, rispetto al placebo. Inoltre, la durata d'azione estesa e prolungata nelle 24 ore ne permette la monosomministrazione giornaliera con potenziale aumento dell'aderenza al trattamento [2-4]. L'azione combinata dei due principi attivi, che agiscono in modo diverso per dilatare la vie aeree, aiuta a mantenere la broncodilatazione e a migliorare i sintomi della BPCO. Infine, entrambi i farmaci sono stati ben tollerati dai pazienti, senza variazioni significative dei parametri ematici e cardiovascolari [3,4].

ANORO[®] VS MONOCOMPONENTI E PLACEBO

L'associazione umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) è stata testata in diversi studi di efficacia, condotti sia verso placebo sia verso i

monocomponenti dell'associazione. I criteri di inclusione adottati negli studi registrativi [5-7] sono stati omogenei e sovrapponibili per età, gravità dell'ostruzione bronchiale e livello di dispnea. In particolare, le caratteristiche dei pazienti arruolati erano:

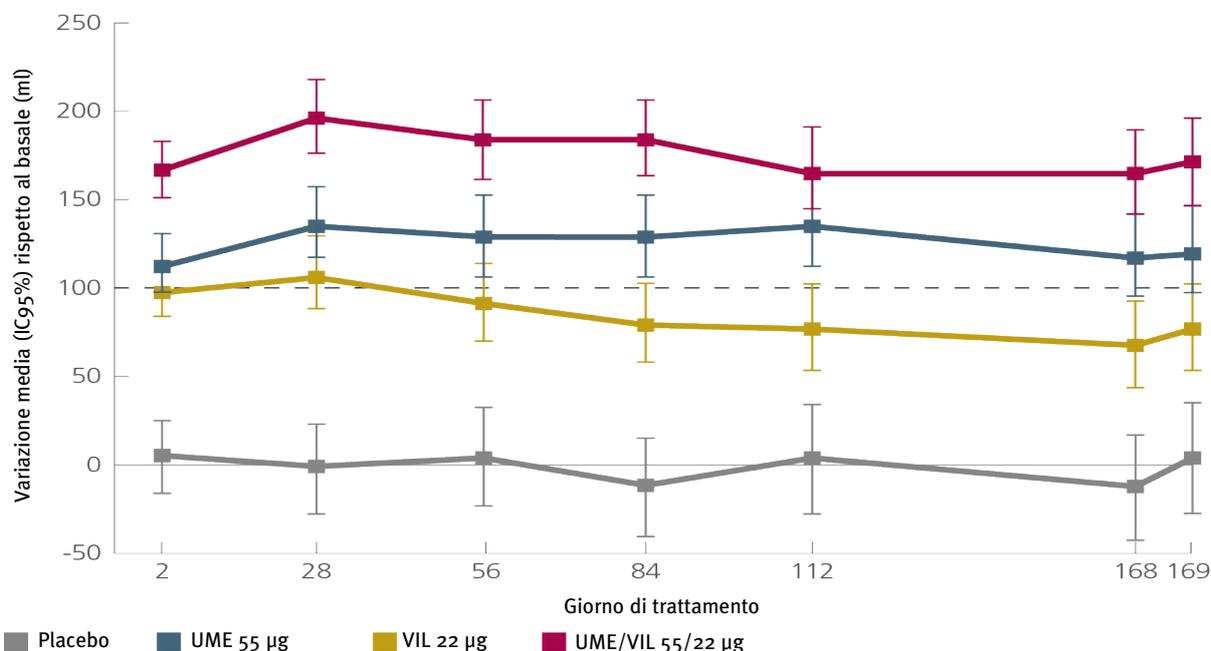
- amboesesi di età ≥ 40 anni;
- storia clinica di BPCO in accordo con la definizione ATS/ERS (*American Thoracic Society/European Respiratory Society*);
- storia di fumo attuale o pregressa (≥ 10 pacchetti/anno);
- diagnosi spirometrica di BPCO con un rapporto FEV1/FVC post-salbutamolo $< 0,70$ e un valore di FEV1 post-salbutamolo $\leq 70\%$ del predetto;
- mMRC ≥ 2 in corrispondenza della prima visita per poter includere pazienti con sintomatologia respiratoria evidente.

Nello studio di Donohue et al. (studio di 24-settimane, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli su 1532 pazienti) [6], gli effetti dell'associazione umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) 62,5/25 mg sui parametri funzionali sono risultati superiori rispetto ai singoli componenti e al placebo (Tabella 1 e Figura 1). Per quanto riguarda gli effetti dell'associazione umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) sulla dispnea, lo studio ha evidenziato un miglioramento di 1,2 unità della scala TDI (*Transition dyspnea Index*) rispetto al placebo al giorno 168 di trattamento ($p < 0,001$), superando il valore soglia di 1 unità, che viene considerato come la differenza minima clinicamente importante (MCID) per il paziente [6,8].

Gli studi riportati da Maltais et al., disegnati per valutare l'effetto della combinazione umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) (125/25 o 62,5/25 mg), dei singoli componenti e del placebo sulla tolleranza all'esercizio fisico in pazienti con BPCO, hanno anche valutato, come endpoint co-primario, l'effetto dei vari trattamenti sul FEV1 [9]. I risultati di entrambi

FIGURA 1

VARIAZIONE MEDIA RISPETTO AL BASALE DEL VALORE VALLE DEL FEV1 DAL 1° AL 169° GIORNO DI TRATTAMENTO (LA LINEA TRATTEGGIATA RAPPRESENTA UNA VARIAZIONE DI 100 ML DEL FEV1). MODIFICATA DA [6]



gli studi hanno mostrato come l'associazione umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) determini un miglioramento dei valori di FEV1 a valle rispetto al placebo, alla settimana 12 di trattamento, inoltre dai dati derivanti dall'analisi post-hoc dei dati accorpatisi dei due studi l'effetto descritto è già osservabile dopo la prima somministrazione del farmaco e si mantiene stabile durante il decorso dello studio (Tabella 1).

Un metanalisi che ha revisionato i dati di 11 RCT che confrontavano umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) (62,5/25 e 125/25 mg) vs i singoli monocomponenti, tiotropio e fluticasone/salmeterolo [10], ha evidenziato che la combinazione assicura miglioramenti della funzione polmonare superiore rispetto alle alternative confrontate (Tabella 1). Inoltre, il trattamento con umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) è stato associato a una maggiore probabilità di raggiungere una differenza minima clinicamente significativa (MCID) nel TDI rispetto ai singoli componenti UME e VIL (*Number needed to treat for benefit* [NNTB] = 14 e 10, rispettivamente) [10].

ANORO[®] VS TIOTROPIO

Gli studi più rilevanti che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza dell'associazione

umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) vs tiotropio [5,7] sono omogenei per disegno, criteri di inclusione, caratteristiche dei pazienti ed endpoint, come riportato in Tabella 2 e in Tabella 3.

In tutti gli studi l'associazione umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) ha dimostrato un miglioramento dei valori valle di FEV1 rispetto a tiotropio al giorno 169 di trattamento (Figura 2). In particolare, umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) ha indotto un miglioramento funzionale significativamente maggiore rispetto a tiotropio nello studio di confronto testa a testa (FEV1 pre-dose = +112 ml; $p < 0,001$) [7].

In tutti i tre gli studi la risposta a TIO in termini di variazione del FEV1 rispetto al basale è risultata variabile, al contrario di quella a UME/VIL, a conferma della presenza di popolazioni di pazienti che rispondono diversamente al singolo broncodilatatore. In questi casi la doppia broncodilatazione attuata da umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) può ottimizzare il raggiungimento di un outcome respiratorio migliore, così come evidenziato in uno studio del 2014 di Donohue et al. [11], che ha incluso 389 pazienti con BPCO moderata-grave. I risultati hanno infatti mostrato che, indipendentemente dalla suddivisione dei pazienti in responder o non responder ai singoli broncodilatatori (sulla base dell'incremento di

TABELLA 1

STUDI DI CONFRONTO UMECLIDINIO/VILANTEROLO (ANORO®) VS MONOCOMPONENTI E PLACEBO [4,9,10]

STUDIO	DISEGNO E POPOLAZIONE	COMPETITOR	RISULTATI	SICUREZZA
Donohue et al. [4]	24-settimane, monocentrico, randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli (1532 pazienti – popolazione ITT)	UME/VIL 62,5/25 µg/die vs UME 55 µg VIL 22 µg Placebo	Endpoint primario Variazione media rispetto al basale del trough FEV ₁ (gg 169): UME/VIL vs UME = +52 ml (p= 0,004), vs VIL = +95 ml (p= 0,001, vs placebo = +167ml (p<0,001) Endpoint secondari TDI (gg 168): UME/VIL vs placebo = +1,2 unità (p<0,001) SGRQ (gg 168): UME/VIL = -8,07 unità rispetto al basale, UME/VIL vs placebo = -5,5 unità (p<0,001) Altro Esacerbazioni: UME/VIL vs placebo = -50% (p<0,01)	Incidenza EA simile in tutti i gruppi di trattamento EA più frequenti: cefalea, naso-faringite, infezioni delle alte vie aeree e tosse UME/VIL non associato ad alterazioni clinicamente rilevanti dei segni vitali, traccianti ECG e Holter nelle 24 h e parametri clinici di laboratorio
Maltais et al. [9]	Studi gemelli randomizzati in doppio cieco con disegno cross-over	UME/VIL 125/25 o 62,5/25 µg/die vs UME 55 µg VIL 22 µg Placebo	Analisi post-hoc (dati accorpati) Variazione trough FEV ₁ rispetto al basale (a 12 settimane): UME/VIL 125/25 µg = 211 ml; UME/VIL 62,5/25 µg = 224 ml	Incidenza EA simile in tutti i gruppi di trattamento (in entrambi gli studi)
Rodrigo and Neffen [10]	Metanalisi 11 RCT con disegno cross-over controllati con placebo (> 4 sett.) (9609 pazienti)	UME/VIL 125/25 o 62,5/25 µg/die vs UME 55 µg VIL 22 µg	Endpoint primari Variazione trough FEV ₁ rispetto al basale: vs UME = +60 ml; vs VIL = +110 ml (p<0,001)	Incidenza di EA, EA severi e di EA seri cardiovascolari simile in tutti i gruppi di trattamento

TDI = Transition dyspnea Index

SGRQ = Saint George Respiratory Questionnaire

UME/VIL = umeclidinio/vilanterolo (Anoro®)

almeno 200 ml del FEV₁ e del 12% rispetto al basale in qualsiasi rilevazione entro le prime 6 h dopo la somministrazione di un broncodilatatore al giorno 1), la doppia broncodilatazione con umeclidinio/vilanterolo (Anoro®) era in grado di determinare miglioramenti statisticamente significativi del FEV₁ a valle e della media ponderata del FEV₁ 0-6 h. Inoltre, nella popolazione non responder, la doppia

broncodilatazione con umeclidinio/vilanterolo (Anoro®) ha determinato un incremento del FEV₁ pre-dose (UME/VIL +81ml, UME +39 ml, VIL +23ml) e della media ponderata del FEV₁ 0-6 h (UME/VIL +114ml, UME +44ml, VIL +52ml), numericamente superiore rispetto alla somma dei due farmaci somministrati singolarmente [11].

L'endpoint secondario degli studi di

TABELLA 2

CARATTERISTICHE DEI PRINCIPALI STUDI DI CONFRONTO UMECLIDINIO/VILANTEROLO (ANORO®) VS TIO [5,7]

Disegno dei trial	24 settimane, multicentrico, randomizzato, double-dummy, in cieco, a gruppi paralleli in pazienti con BPCO e dispnea.
Confronto	UME/VIL 55/22 µg vs TIO 18 µg
Criteri di inclusione	Rapporto FEV ₁ /FVC ≤ 0,70 FEV ₁ ≤ 70% del valore predetto dopo somministrazione di salbutamolo* Punteggio mMRC ≥ 2
Caratteristiche pazienti	Fumatori, prevalentemente maschi, dei quali la metà circa utilizzava ICS al basale e ai quali è stato permesso di continuare il trattamento con ICS nel corso degli studi.

* La somministrazione di umeclidinio/vilanterolo (Anoro®) poteva essere associata a salbutamolo al bisogno durante il periodo di trattamento

TABELLA 3

CARATTERISTICHE DEI PRINCIPALI STUDI DI CONFRONTO UMECLIDINIO/VILANTEROLO (ANORO®) VS TIO [5,7]

		DECRAMER ET AL., 2014 [5]		MALEKI-YAZDI ET AL., 2014 [7]
ENDPOINT PRIMARIO	Valore valle del FEV ₁ al 169° giorno di trattamento	UME/VIL = +90 ml (p=0,0006)	UME/VIL = +60 ml (p=n.s.)	UME/VIL = +112 ml (p<0,001)
ENDPOINT SECONDARIO	Media ponderata del FEV ₁ 0-6 h post-dose al 168° giorno	UME/VIL = +74 ml (IC95%: 22-125; p<0,05)	UME/VIL = +96 ml (IC95%: 50-142; p<0,0001)	UME/VIL = +106 ml (IC95%: 71-140; p<0,001)
ALTRI INDICATORI DI EFFICACIA	Qualità di vita in termini di score totale della scala del SGRQ alla settimana 24	Differenza UME/VIL vs TIO non statisticamente significativa (differenze rispetto al basale tra -8,87 e -9,95)		Entrambi i trattamenti hanno superato la soglia di rilevanza clinica di 4 unità, UME/VIL = + 2,10 vs TIO (statisticamente significativa)
	Ricorso all'utilizzo di rescue medication* nelle settimane 1-24	UME/VIL = -0,6 puff/die (IC95%: -1,2;-0,1; p<0,022)	UME/VIL = -0,6 puff/die (IC95%: -1,2;-0,0; p<0,07)	UME/VIL = -0,5 puff/die (IC95%: -0,7;-0,2; p<0,001)
	Tempo alla prima esacerbazione di BPCO (endpoint esplorativo)	UME/VIL non ha dimostrato riduzione del rischio di esacerbazioni vs TIO		UME/VIL ha dimostrato riduzione del rischio di esacerbazioni vs TIO (HR:0,5; IC95%: 0,3-1; p=0,044)
PROFILO DI SICUREZZA	Il numero degli eventi avversi verificatisi nel periodo di osservazione di 24 settimane dei tre studi è risultato simile tra le due terapie.			

SGRQ = Saint George Respiratory Questionnaire

confronto umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) vs TIO [5,7] valutava la media ponderata del FEV1 0-6 h post-dose al 168° giorno (Tabella 3). In tutti gli studi umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) ha dimostrato una maggior rapidità d'azione, inducendo un miglioramento del FEV1 nelle prime 6 ore superiore a TIO (Figura 3) [5,7].

Inoltre, il trattamento con umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) rispetto a TIO, ha ridotto significativamente l'utilizzo di rescue medication e il rischio di esacerbazioni e ha dimostrato un effetto significativamente maggiore sulla qualità di vita (Tabella 3) [5,7].

ANORO[®] VS SALMETEROLO/ FLUTICASONE PROPIONATO

Come riportato nel Capitolo 1, i corticosteroidi inalatori (ICS) sono indicati in monoterapia per ridurre il numero di esacerbazioni nei pazienti con BPCO con limitazione del flusso delle vie aeree di grado da moderato a molto severo (sebbene in Italia non siano rimborsati per questa indicazione) e in associazione con LABA nei pazienti con una storia di esacerbazioni [12]. Tuttavia, nella pratica clinicagli ICS vengono spesso prescritti a pazienti senza una storia di esacerbazioni, nei quali la scelta di altre opzioni terapeutiche

potrebbe rappresentare un vantaggio per il paziente non frequente riacutizzatore.

Lo studio di Singh et al., di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, *double-dummy*, a gruppi paralleli, ha confrontato l'efficacia di umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) (62,5/25 mg od) vs l'associazione ICS/LABA costituita da fluticasone propionato (FP)/salmeterolo (SAL) (500/50 mg bid) per 12 settimane. Lo studio ha coinvolto 717 pazienti con BPCO e dispnea (mMRC \geq 2) ma senza esacerbazioni nell'anno precedente l'arruolamento: pazienti GOLD B (55%) e un sottogruppo dei pazienti GOLD D (45%) [13].

L'associazione umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) ha indotto miglioramenti significativi del FEV1 al giorno 84 e del valore valle del FEV1 al giorno 85 vs FP/SAL (Tabella 4) [13]. Inoltre, anche tutti gli altri parametri di valutazione della funzione polmonare sono stati migliorati in misura statisticamente significativa da umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) vs FP/SAL.

I miglioramenti nelle variazioni medie rispetto al basale osservati con umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) vs FP/SAL sono risultati simili nei pazienti GOLD B e GOLD D, sia per l'endpoint primario (85 vs 81 ml), sia per quello secondario (92 vs 94 ml) [13]. I risultati dello studio di Singh et al. hanno dimostrato la superiorità di umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®])

FIGURA 2

VARIAZIONI RISPETTO AL BASALE DEL VALORE VALLE DI FEV₁ (AL GIORNO 169) NEGLI STUDI DI CONFRONTO TRA UMECLIDINIO/VILANTEROLO (ANORO[®]) VS TIO [5,7]

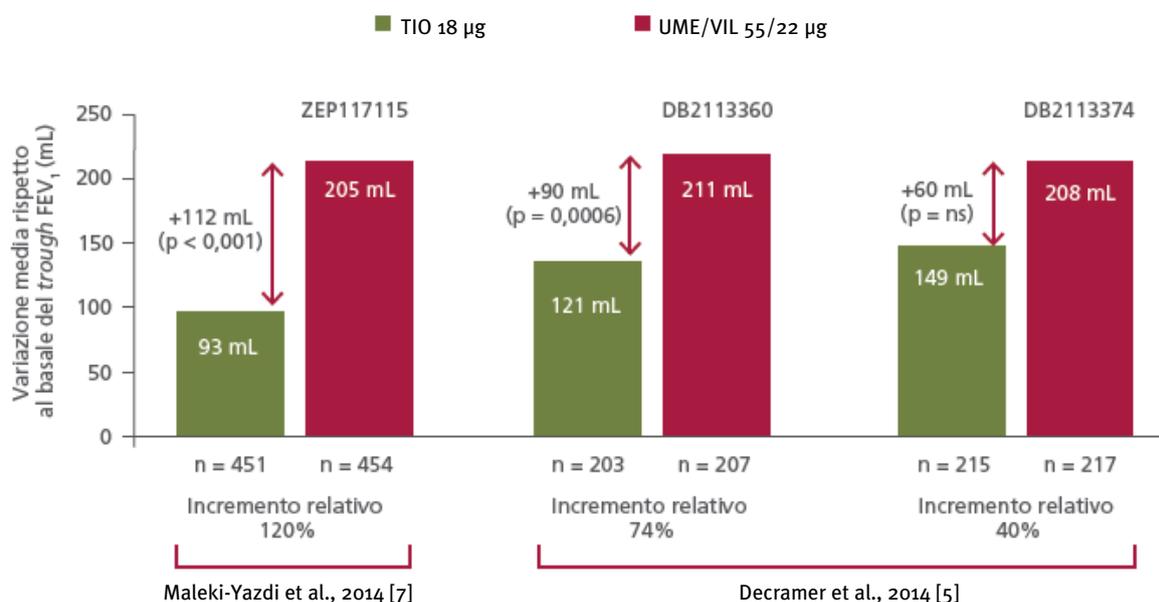
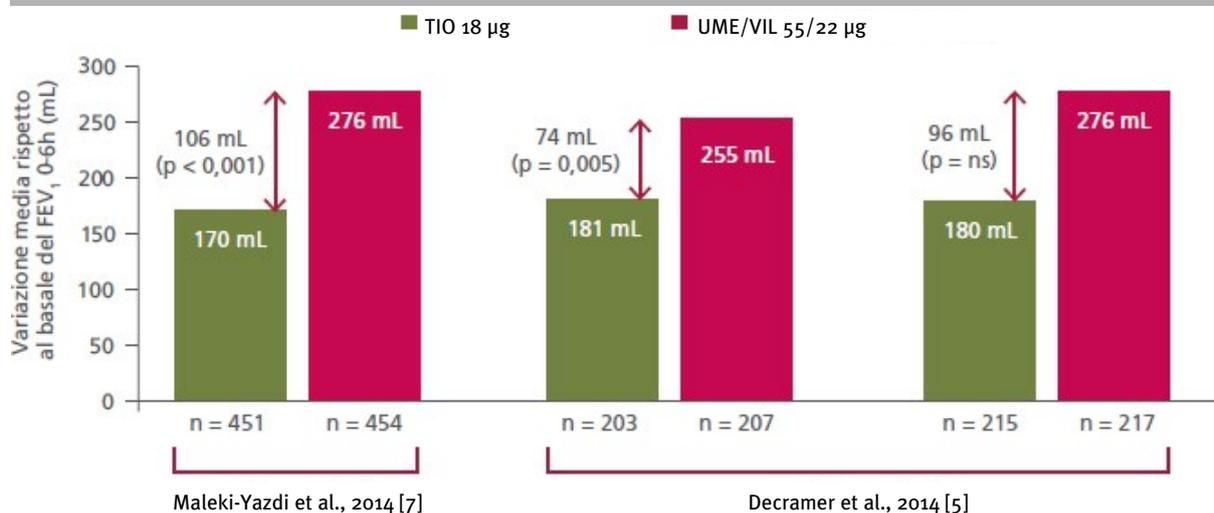


FIGURA 3

VARIAZIONI DELLE MEDIE PONDERATE DEL FEV₁ 0-6 H POST-DOSE (24° SETT.) NEGLI STUDI DI CONFRONTO UMECLIDINIO/VILANTEROLO (ANORO®) VS TIO [5,7]



vs FP/SAL nel miglioramento della funzione polmonare, supportando l'utilizzo nella pratica clinica dell'associazione LABA/LAMA nei pazienti GOLD B o GOLD D non frequenti riacutizzatori, nei quali l'associazione ICS/LABA mostra minori benefici clinici in termini di funzione respiratoria [13].

ANORO® VS ALTRE ASSOCIAZIONI LAMA/LABA

Al momento non sono disponibili comparazioni dirette fra umeclidinio/vilanterolo (Anoro®) e le altre combinazioni LAMA/LABA disponibili, somministrate in associazione fissa o in estemporanea. La network metanalisi di Huisman et al. ha cercato di ovviare a questa mancanza di informazioni ed effettuare una valutazione comparativa dell'efficacia di nuovi composti [14]. Nella review sono stati inclusi 13 RCT di durata ≥ 10 settimane, condotti su pazienti adulti (età ≥ 40 anni) con BPCO. I confronti riportati negli studi inclusi comprendevano umeclidinio/vilanterolo (Anoro®), glicopirronio/indacaterolo (QVA149), le associazioni in estemporanea di TIO somministrato insieme a formoterolo (FOR/TIO), salmeterolo (SAL/TIO) ed indacaterolo (INDA/TIO) vs placebo e TIO. I parametri di efficacia che sono stati valutati comprendevano il valore di FEV₁ a valle per la funzionalità respiratoria, il punteggio complessivo del SGRQ

per la qualità di vita, il TDI per la dispnea e la variazione nell'utilizzo di rescue medication per il controllo dei sintomi.

I risultati della metanalisi hanno suggerito un'efficacia della combinazione umeclidinio/vilanterolo (Anoro®) sovrapponibile a quella delle altre combinazioni LAMA/LABA attualmente disponibili (Tabella 5).

TOLLERANZA ALL'ESERCIZIO FISICO

Nei pazienti con BPCO la valutazione della tolleranza all'esercizio fisico riveste particolare importanza in quanto fornisce una misura diretta e semplice del grado di disabilità fisica imposto al paziente dalla patologia. Uno dei test più utilizzati è lo Shuttle Walk Test che consiste nell'Incremental Shuttle Walk Test (ISWT), che determina la massima capacità di esercizio, e nell'Endurance Shuttle Walk Test (ESWT), che valuta la capacità di mantenere un esercizio a un carico di lavoro costante nel tempo [15,16]. I test vengono interrotti a causa della comparsa di dispnea, di affaticamento agli arti inferiori, cefalea, vertigini, palpitazioni, oltre all'incapacità di sostenere la velocità del segnapassi. L'ESWT valuta il tempo di tolleranza all'esercizio (EET) o in alternativa la distanza totale percorsa o la distanza percentuale rispetto al predetto.

In due studi gemelli con disegno cross-over, randomizzati, in doppio cieco e controllati con

TABELLA 4

RISULTATI DELLO STUDIO DI CONFRONTO UMECLIDINIO/VILANTEROLO (ANORO®) VS FP/SAL [13]		
PARAMETRI VALUTATI		UME/VIL vs FP/SAL
Endpoint primario	Media ponderata del FEV ₁ al giorno 84	+80 ml (IC95%: 0,046-0,113; p < 0,001)
Endpoint secondario	Valore valle di FEV ₁ al giorno 85	+90 ml (IC95%: 0,055-0,125; p < 0,001)
Funzionalità polmonare	Onset al giorno 1	UME/VIL = 17 min. FP/SAL = 60 min.
	Sintomi	TDI ≥ 1 unità per UME/VIL e FP/SAL
	Qualità della vita	SGRQ ≥ 4 unità per UME/VIL e FP/SAL
Sicurezza	Incidenza eventi avversi	UME/VIL = 28% FP/SAL = 29%

SGRQ = St George's Respiratory Questionnaire

TDI = Transition Dyspnea Index

TABELLA 5

RISULTATI DEL CONFRONTO DI EFFICACIA NELLA NETWORK METANALISI DI HUISMAN ET AL. [14]	
PARAMETRI VALUTATI	EFFICACIA UMECLIDINIO/VILANTEROLO (ANORO®)
Variatione rispetto al basale del valore di FEV ₁ pre-dose	Superiore vs placebo e TIO 18 µg Simile vs QVA149
Punteggio SGRQ	Superiore vs placebo e TIO 18 µg Simile vs QVA149
Ricorso all'uso di rescue medication	Superiore vs placebo e TIO 18 µg Simile vs QVA149
Punteggi TDI	Superiore vs placebo e TIO 18 µg Simile vs QVA149

placebo, condotti su 655 pazienti con BPCO sintomatica (mMRC ≥ 2 e capacità funzionale residua ≥ 120% per includere pazienti affetti da iperinsufflazione polmonare) e della durata di 12 settimane, è stato valutato il tempo di tolleranza all'esercizio da parte dei pazienti mediante il test ESWT [9]. I pazienti sono stati trattati con 2 di 6 trattamenti in sequenza (ciascuno di 12 settimane, intervallate da un periodo di wash-out di 14 giorni): placebo, umeclidinio/vilanterolo (Anoro®) 125/25 o 62,5/25 mg, VIL 25 mg o UME 62,5 o 125 mg. Endpoint co-primari dello studio erano l'Exercise Endurance Time (EET) e il valore del FEV₁ pre-dose [9].

Entrambi gli studi hanno dimostrato un miglioramento al test ESWT a 3 ore dalla somministrazione di umeclidinio/vilanterolo

(Anoro®) alla settimana 12 di trattamento, rispetto al basale. Miglioramenti significativi dell'EET sono stati osservati con entrambe le dosi di umeclidinio/vilanterolo (Anoro®) vs placebo alla settimana 12 nel primo studio, ma non nel secondo, dove è stato osservato un marcato effetto placebo. Tuttavia, un'analisi post-hoc dei dati aggregati di entrambi gli studi ha evidenziato un miglioramento significativo dell'EET per entrambi i dosaggi di umeclidinio/vilanterolo (Anoro®) vs placebo alla settimana 12 (UME/VIL 125/25: 47,5 s, p=0,002; UME/VIL 62,5/25: 43,7 s, p=0,001) [9]. Infine, umeclidinio/vilanterolo (Anoro®) ha determinato una riduzione della capacità funzionale residua (FRC) e del volume residuo (RV) alla settimana 12 di trattamento in entrambi gli studi (ma ha raggiunto la significatività statistica solo nel primo) [9].

I risultati dei due studi gemelli di Maltais et al. suggeriscono che umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) 113/22 e 55/22 mg produce un'efficace broncodilatazione, migliorando la funzione polmonare e riducendo il volume residuo polmonare. Inoltre, risulta migliorata la tolleranza all'esercizio fisico rispetto sia al valore basale sia al placebo [9]. Il miglioramento della capacità di esercizio, e del cammino in particolare, è da considerarsi un obiettivo molto importante nel trattamento della BPCO; il raggiungimento di una broncodilatazione ottimale potrebbe rappresentare la terapia ideale per migliorare la tolleranza all'esercizio fisico, attraverso una riduzione dell'iperinsufflazione polmonare [17].

SICUREZZA

Il profilo di sicurezza di umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) 55/22 µg è stato valutato in diversi studi clinici: in Tabella 6 sono riportate le principali reazioni avverse osservate in 5 studi clinici di fase III (della durata di 24 settimane) e di 1 studio di safety a 12 mesi, che hanno coinvolto complessivamente 6855 pazienti [1]. Nessun aggiustamento del dosaggio è risultato necessario nei pazienti con insufficienza renale [18], nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata [19] e nei pazienti di età > 65 anni, mentre è raccomandata cautela all'utilizzo nei pazienti con patologie cardiovascolari severe [1], sebbene un'analisi combinata di diversi trial clinici randomizzati su 6156 pazienti con BPCO non ha mostrato un aumento clinicamente rilevante del rischio di eventi CV nei soggetti trattati con umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) 62,5/25 o 125/25 µg vs placebo [20].

I risultati dello studio di Donohue et al. hanno dimostrato che il trattamento fino a 12 mesi di pazienti con BPCO con l'associazione umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) o la monoterapia con UME è associato a un buon profilo di efficacia e sicurezza. Lo studio ha valutato il profilo di sicurezza e tollerabilità di umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) 125/25 µg e di UME 125 µg (entrambi dosaggi superiori a quelli approvati) vs placebo in 562 pazienti con BPCO (di cui il 67% presentava fattori di rischio cardiovascolari) [21].

Gli endpoint primari dello studio comprendevano l'incidenza di eventi avversi (EA), le alterazioni dei segni vitali, dei parametri

biochimici ed ematologici, dell'ECG e dell'ECG-Holter nelle 24 ore. Inoltre, sono stati valutati come parametri di sicurezza anche la frequenza delle esacerbazioni e il ricorso alla rescue medication [21]. L'incidenza di EA durante un anno di trattamento con umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) 125/25 µg è risultato simile a quella riscontrata nei bracci UME 125 µg e placebo (Figura 4). L'incidenza degli EA fatali durante e dopo il trattamento è risultata bassa in tutti i gruppi di trattamento ($\leq 1\%$).

L'emicrania è risultato essere l'EA più comune in tutti e tre i bracci (8-11%), seguita da nasofaringite (5-9%) ed extrasistole ventricolare (5% in entrambi i gruppi di trattamento). L'incidenza di EA tipicamente associati all'utilizzo di LABA e LAMA (eventi cardiovascolari, tremori, ritenzione urina, aumento della pressione oculare) è risultata bassa in entrambi i gruppi di trattamento e sovrapponibile a quella del gruppo placebo [21].

Per quanto riguarda i parametri elettrocardiografici, la percentuale di pazienti con ≥ 1 rilievo di una anomalia clinicamente significativa in qualsiasi momento durante lo studio è risultata simile in tutti i gruppi di trattamento (23-26%). Le anomalie all'ECG riscontrate con un'incidenza $\geq 2\%$ rispetto al placebo sono state la depolarizzazione ventricolare frequente, i battiti ectopici sopraventricolari, il blocco di branca destra e il blocco atrioventricolare di I grado. In Tabella 7 sono riportati gli endpoint primari dello studio [21].

PLACE IN THERAPY DELLA COMBINAZIONE LAMA/LABA

Oggi emerge chiaramente come non sia più possibile pensare alla BPCO come una patologia che richiede un unico approccio terapeutico, ma diventa sempre più importante pensare a quale sia il "trattamento più appropriato per il giusto paziente". I pazienti con BPCO possono presentare dispnea, una riduzione dell'attività fisica, un peggioramento della qualità di vita a causa della malattia e delle riacutizzazioni [22,23]. Nonostante la BPCO sia una malattia cronica e progressiva, dalla quale non è possibile guarire, il trattamento a lungo termine con broncodilatatori a lunga durata d'azione è fondamentale perché ha dimostrato di migliorare la funzione respiratoria, di ridurre la dispnea e di aumentare la tolleranza all'esercizio fisico [24,25].

TABELLA 6

PROFILO DI SICUREZZA DI UMECLIDINIO/VILANTEROLO (ANORO®) [1].

Classificazione per sistemi ed organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Infezione del tratto urinario	Comune
	Sinusite	Comune
	Nasofaringite	Comune
	Faringite	Comune
	Infezioni delle vie aeree superiori	Comune
Disturbi del sistema immunitario (reazioni di ipersensibilità)	Eruzione cutanea	Non comune
	Anafilassi, angioedema e orticaria	Rara
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Comune
	Tremore	Non comune
	Disgeusia	Non comune
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale	Non comune
	Tachicardia sopraventricolare	Non comune
	Ritmo idioventricolare	Non comune
	Tachicardia	Non comune
	Extrasistoli sopraventricolari	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Palpitazioni	Non comune
	Tosse	Comune
	Dolore orofaringeo	Comune
Patologie gastrointestinali	Stipsi	Comune
	Secchezza delle fauci	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Non comune

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Come già descritto nel Capitolo 1, nelle linee guida GOLD [12], dopo un corretto studio della funzionalità respiratoria, della storia delle riacutizzazioni nell'ultimo anno, è l'impatto dei sintomi a rappresentare il parametro guida per una corretta impostazione terapeutica di base. La combinazione LAMA/LABA è ad oggi consigliata come prima scelta o come scelta alternativa nei pazienti dei gruppi B, C e D, anche se le GOLD, al momento in cui sono state redatte, suggerivano la necessità di ulteriore documentazione a supporto di una maggiore efficacia della combinazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione rispetto all'anticolinergico da solo nel prevenire le esacerbazioni. Ad oggi nello studio SPARK [26] e nello studio FLAME [27], sono emerse evidenze preliminari di un miglioramento significativo ottenuto dall'associazione

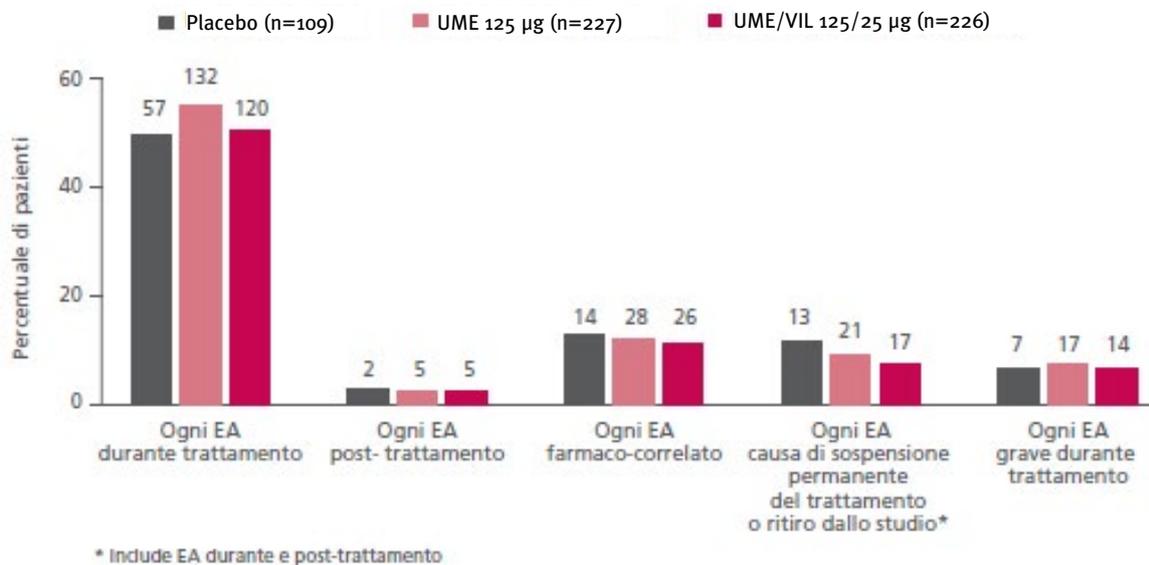
glicopirronio/indacaterolo sulle riacutizzazioni che fanno propendere per l'utilizzo della duplice broncodilatazione anche in pazienti considerati ad alto rischio. Sono in corso studi sul medesimo endpoint anche con le altre associazioni umeclidinio/vilanterolo, tiotropio/olodaterolo e aclidinio/formoterolo.

Esistono diversi motivi per preferire la combinazione LAMA/LABA alla monoterapia con anticolinergici:

- le due categorie di broncodilatatori determinano entrambi il rilassamento del muscolo liscio bronchiale con meccanismi di azione diversi (i LAMA inibiscono l'azione dell'acetilcolina sui recettori M1 e M3, i LABA stimolano i B2-recettori) ma probabilmente interagiscono a livello recettoriale in potenziale sinergismo [28-30];

FIGURA 6

INCIDENZA DI EA NEI TRE BRACCI DI TRATTAMENTO DELLO STUDIO DI DONOHUE ET AL. MODIFICATA DA [21]



- i recettori hanno una diversa distribuzione (la densità dei recettori M3 diminuisce verso la periferia delle vie aeree, viceversa per quelli B2) [31];
- l'attività ortosimpatica è maggiore durante il giorno e quella parasimpatica durante la notte;
- gli effetti collaterali della combinazione sono minori rispetto all'incremento di dose dei singoli componenti.

Questi aspetti supportano l'uso della terapia di combinazione LAMA/LABA anche nei pazienti naïve del gruppo B. Infatti, l'obiettivo del trattamento non è quello di massimizzare l'effetto broncodilatatore ma di ottimizzarlo poiché, appunto, la duplice broncodilatazione migliora i sintomi, la qualità della vita, il ricorso ad inalazioni al bisogno e la tollerabilità della terapia rispetto all'incremento di dose. Inoltre dati preliminari presentati durante l'ATS e all'ERS 2015, hanno documentato come l'associazione umeclidinio/vilanterolo (Anoro®) sia in grado di ritardare la progressione di malattia, valutata attraverso un indice composito di deterioramento costituito da decadimento funzionale di almeno 100 ml di FEV1, comparsa di una riacutizzazione moderata-

grave di malattia e deterioramento della qualità di vita di almeno 4 punti nel SGRQ, in un numero maggiore di pazienti rispetto a TIO (41 vs 56%) [32].

Per i pazienti che già sono in trattamento con altri farmaci per la BPCO, le linee guida danno poche indicazioni sullo step-up, step down o switch della terapia. L'evenienza più semplice è quella di pazienti nei quali i sintomi non siano controllati con un singolo broncodilatatore a lunga durata d'azione o che abbiano un'ostruzione di gravità più che moderata ($FEV_1 < 50\%$ del predetto) nonostante la terapia; in questi pazienti la combinazione di farmaci broncodilatatori con diverso meccanismo d'azione (LAMA/LABA), è vantaggiosa rispetto all'aumento di dose di un singolo broncodilatatore soprattutto in pazienti che non incontrano il criterio di frequenti riacutizzatori.

Dunque la doppia broncodilatazione a lunga durata d'azione è una potenziale importante opzione terapeutica di mantenimento per tutti i pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica, a eccezione dei pazienti scarsamente sintomatici e con funzione respiratoria conservata, o coloro che abbiano in anamnesi una storia di frequenti esacerbazioni.

TABELLA 7

ENDPOINT PRIMARI DELLO STUDIO DI DONOHUE ET AL. [21]	
ENDPOINT PRIMARI	
Parametri elettrocardiografici	La percentuale di pazienti con ≥ 1 rilievo di una anomalia clinicamente significativa in qualsiasi momento durante lo studio è risultata simile in tutti i gruppi di trattamento (23-26%)
Incidenza di aritmie atriali	UME/VIL 125/25 μg : simile a placebo UME 125 μg : alcune forme hanno presentato incidenza maggiore ($\geq 2\%$) rispetto al placebo*
Variazioni medie rispetto al basale della frequenza cardiaca	Sono risultate in genere limitate e sovrapponibili in tutti i gruppi di trattamento, senza evidenza di un effetto farmaco-correlato
Intervallo QTc	Non sono state rilevate differenze clinicamente rilevanti tra i diversi trattamenti
Intervallo PR	
Frequenza cardiaca	
Segni vitali (pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica, frequenza di polso)	Nessun effetto clinicamente significativo è stato riportato per i trattamenti attivi rispetto a quello con placebo
Parametri di laboratorio analizzati (compresa la glicemia)	
ENDPOINT SECONDARI	
Frequenza di riacutizzazioni	UME/VIL = 13%; UME = 15%; Placebo = 24%
Tempo alla comparsa della I recidiva	Riduzione del rischio di esacerbazioni rispetto al placebo, sia con UME/VIL sia con UME.
Utilizzo rescue medication	UME/VIL = 1,6 puff/die; UME = 2,2 puff/die; Placebo = 2,6 puff/die
Giorni liberi da <i>rescue medication</i> (variazione rispetto al basale)	UME/VIL = 23%; UME = 13%; Placebo = 11%

* Queste alterazioni elettrocardiografiche non sono state associate alla comparsa di sintomi significativi, suggerendo che potrebbe trattarsi di episodi di scarsa rilevanza clinica.

Place in therapy della combinazione LAMA/LABA

Bibliografia

- [1] Anoro[®]. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Disponibile online su: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002751/WC500168424.pdf (ultimo accesso dicembre 2015).
- [2] Cazzola M, Matera MG. Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma. *Br J Pharmacol* 2008; 155: 291-9.
- [3] Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, et al. The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with CoPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 2012; 142: 119-27.
- [4] Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, et al. A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD. *Respir Med* 2012; 106: 970-9.
- [5] Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 472-86.
- [6] Donohue Jf, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013; 107: 1538-46.
- [7] Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, et al. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med* 2014; 108: 1752-60.

- [8] Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31: 416-69.
- [9] Maltais F, Singh S, Donald AC, et al. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Ther Adv Respir Dis* 2014; 8: 169-81.
- [10] Rodrigo GJ, Neff H. A systematic review on the efficacy and safety of a fixed-dose combination of umeclidinium and vilanterol for the treatment of COPD. *Chest* 2015; 148.
- [11] Donohue JF, Singh D, Munzu C, et al. Evaluating lung function response to umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25mcg, UMEC 62.5mcg and VI 25mcg in COPD patients. *ERJ* 2014;44 (Suppl 58).
- [12] Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Disponibile online su: <http://www.goldcopd.org/> (ultimo accesso luglio 2015)
- [13] Singh D, Worsley S, Zhu CQ, et al. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 91.
- [14] Huisman E, Cockle S, Ismail A, et al. Comparative efficacy of umeclidinium/vilanterol versus combination bronchodilator therapies in COPD: an indirect treatment comparison. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1863-81.
- [15] Reville SM, Morgan MD, Singh SJ, et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 213-22.
- [16] Singh SJ, Morgan MD, Scott S, et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47: 1019-24.
- [17] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GoLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-65.
- [18] Mehta R, Hards K, Brealey N, et al. Effect of severe renal impairment on umeclidinium and umeclidinium/vilanterol pharmacokinetics and safety: a single-blind, nonrandomized study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 15-23.
- [19] Mehta R, Hards K, Kelleher D, et al. Effects of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetic properties and tolerability of umeclidinium and vilanterol in inhalational umeclidinium monotherapy and umeclidinium/vilanterol combination therapy: an open-label, nonrandomized study. *Clin Ther* 2014; 36: 1016-27.e2.
- [20] Naccarelli G, Finkle J, Chopra B, et al. Cardiovascular safety of umeclidinium/vilanterol in CoPD: results from eight randomized clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: A3766 .
- [21] Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, et al. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res* 2014; 15: 78.
- [22] Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 972-7.
- [23] Cope S, Donohue JF, Jansen JP, et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD: a network meta-analysis. *Respir Res* 2013; 14: 100.
- [24] Wedzicha JA, Decramer M, Seemungal TA. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; 40: 1545-54.
- [25] Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. *Respir Med* 2012; 106: 989-97.
- [26] Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209.
- [27] QVA vs. Salmeterol/Fluticasone, 52-week Exacerbation Study (FLAME). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01782326.
- [28] Meurs H, Dekkers BG, Maarsingh H, et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 145-55.
- [29] Cazzola M, Calzetta L, Page CP, et al. Pharmacological characterization of the interaction between acclidinium bromide and formoterol fumarate on human isolated bronchi. *Eur J Pharmacol* 2014; 745: 135-43.
- [30] Ikeda T, Anisuzzaman AS, Yoshiki H, et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and α -adrenoceptors in human airways. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 1804-14.
- [31] Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-6.
- [32] Maleki-Yazdi MR, Singh D, Anzueto A, et al. Clinically important deterioration in patients with COPD using umeclidinium/vilanterol, tiotropium or placebo: Pooled data. *Eur Respir J* 2015; 46 suppl 59.



Il valore del dispositivo inalatorio - ELLIPTA®

Andrea Melani

INTRODUZIONE

Il trattamento farmacologico della BPCO avviene prevalentemente per via inalatoria che, rispetto ad altre vie di somministrazione, presenta alcuni vantaggi, quali una rapida azione terapeutica e, a parità di efficacia clinica, un minor rischio di effetti avversi sistemici [1].

Per un'adeguata terapia inalatoria è necessario disporre, oltre che di farmaci efficaci, anche di dispositivi di rilascio dedicati, detti erogatori, in grado di veicolare elettivamente i principi attivi a livello broncopolmonare. Tuttavia, affinché la terapia inalatoria sia pienamente efficace, è necessario che gli erogatori abbiano una buona usabilità che permetta al paziente di utilizzarli correttamente [2].

EROGATORI DI AEROSOL IN PNEUMOLOGIA: CARATTERISTICHE E LIMITI

Attualmente sono disponibili quattro famiglie di erogatori, atti a somministrare una terapia aerosolica in BPCO: i nebulizzatori, gli inalatori pressurizzati, gli inalatori di aerosol lenti e gli inalatori di polvere.

Gli inalatori sono più maneggevoli rispetto ai nebulizzatori e sono da preferirsi in pazienti che siano in grado di usarli in modo appropriato [3]. Le dimensioni ridotte, la rapidità di erogazione, la possibilità di essere usati in ogni ambiente e circostanza senza fonti esterne di energia, e la scarsa manutenzione, costituiscono i principali vantaggi degli inalatori rispetto ai nebulizzatori. Inoltre, gli inalatori vengono commercializzati insieme al farmaco da erogare.

Gli inalatori presentano una complessa tecnologia di rilascio del farmaco, pertanto al momento della richiesta dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo prodotto per inalazione è necessario fornire informazioni dettagliate, non solo sul farmaco, ma sull'intero sistema farmaco/erogatore [4-6].

Questo significa che l'autorizzazione alla vendita di un farmaco inalatorio generato, con un erogatore diverso dall'associazione originale, necessita di ulteriori ed appropriati studi.

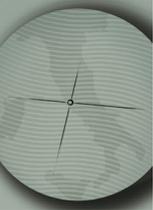
Inalatori pressurizzati (spray)

Gli inalatori pressurizzati, o spray (*Metered Dose Inhalers* – MDI), sono stati i primi erogatori ad essere usati e rimangono tuttora molto diffusi, specie come numero di confezioni vendute.

Fin dall'immissione in commercio, nella pratica clinica è stato evidenziato il limite principale degli spray legato al non corretto utilizzo da parte del paziente [7]. In particolare, si possono verificare errori di utilizzo, detti critici o mortali, associati a marcata riduzione nella deposizione polmonare del farmaco e, di conseguenza, a riduzione, o addirittura a fallimento, del risultato clinico atteso [8-10]. Con gli spray l'errore più frequente è legato all'incapacità a sincronizzare l'erogazione dell'aerosol con l'inizio dell'inspirazione [11]. Maggiori informazioni sugli errori di utilizzo legati agli inalatori pressurizzati sono riportati in Appendice.

Inalatori ad aerosol lenti

Respimat® è l'unico erogatore attualmente in commercio (anche se poco conosciuto e utilizzato in Italia [12]) che eroga aerosol lenti o Soft Mist Inhalers (SMI). Analogamente agli spray, anche in Respimat® l'aerosolizzazione del farmaco si produce in seguito al formarsi di un gradiente di pressione fra la dose di farmaco nell'erogatore e l'ambiente. In questo caso, però, è ottenuto meccanicamente con un sistema a molla [13]. Come con gli spray anche con Respimat® l'erogazione della dose di farmaco deve essere attivata manualmente dall'utilizzatore.



Inalatori di polveri

Il gruppo di erogatori oggi più usato in Italia per la terapia di mantenimento della BPCO è quello degli inalatori di polveri (*Dry Powder Inhalers* - DPI) [14], che offrono il vantaggio di non richiedere né erogazione manuale della dose, né propellente per il loro funzionamento. Infatti l'aerosolizzazione del farmaco è determinata dallo sforzo inspiratorio dell'utilizzatore [15]: il flusso di aria inspirata, interagendo con l'erogatore, crea una turbolenza in grado di disaggregare la polvere e imprimere alle particelle di farmaco l'energia necessaria per poter raggiungere le basse vie aeree e depositarvisi.

Le prestazioni e l'efficienza degli inalatori di polveri sono migliorate negli ultimi anni e oggi sono i più utilizzati nella terapia di mantenimento della BPCO [14]. Tuttavia, anche con i più performanti inalatori attualmente disponibili, l'osservazione nella vita reale ha mostrato comuni errori di utilizzo, spesso critici e con conseguenze cliniche rilevanti [10]. Il caso probabilmente più comune, e certamente emblematico, è quello dei soggetti che non riescono a superare il flusso inspiratorio minimo attraverso l'inalatore, necessario per un'efficace disaggregazione e aerosolizzazione della polvere inalatoria; tale soglia, diversa per ciascun inalatore, dipende dallo sforzo inspiratorio di chi inala e dalla resistenza intrinseca dell'erogatore (vedi Tabella 1 in Appendice) [16-19].

ADERENZA ALLA TERAPIA INALATORIA

Come riportato nel Capitolo 1, l'aderenza nei soggetti con BPCO è particolarmente bassa e si situa in uno degli ultimi posti nella graduatoria delle malattie croniche [20]. In realtà, la situazione è ancora peggiore in asma e in BPCO quando si aggiunge alla non-aderenza intenzionale, in cui vi è deliberata interruzione o variazione dei farmaci prescritti, quella particolare varietà di non-aderenza non intenzionale, in cui il soggetto crede di seguire lo schema terapeutico propostogli, mentre in realtà ciò non avviene a causa di errori critici di terapia inalatoria [21]. In una review sull'argomento è stato evidenziato che solo il 53% di chi usava un inalatore di polvere, il 23% di chi usava uno spray e il 57% di chi usava uno spray associato ad una camera spaziatrice, non

commetteva errori di tecnica inalatoria [22]. Si ritiene d'altronde che l'educazione al corretto utilizzo dell'inalatore sia importante, non solo per ridurre la frequenza degli errori di tecnica inalatoria, ma anche per migliorare l'aderenza al trattamento [23-25]. Altre cause di non-aderenza in BPCO sono da ricercarsi nella necessità di dover usare molti farmaci contemporaneamente e per più volte al giorno per avere una efficace e sostenuta broncodilatazione nel tempo [21]. Nella gestione della terapia di mantenimento su questi soggetti ridurre a 1-2 le erogazioni quotidiane, rispetto ad un frequenza superiore, ha assicurato un sostanziale vantaggio nell'aderenza [26]. La possibilità di disporre di farmaci a più lunga durata d'azione, in modo da offrire una broncodilatazione per l'intera giornata con singola somministrazione quotidiana, o con dispositivi in grado di erogare contemporaneamente più classi di broncodilatatori, si sta dimostrando in grado di garantire ulteriori significativi vantaggi [27-31].

SCelta E INTERCAMBIABILITÀ DEL SISTEMA FARMACO/EROGATORE

La disponibilità di più inalatori per poter erogare uno stesso farmaco pone al medico prescrittore il problema della scelta appropriata del dispositivo. Le raccomandazioni possono aiutare il medico nell'individuare i farmaci utili al trattamento [1], ma la scelta dell'erogatore appropriato può avvenire solo attraverso una perfetta conoscenza e valutazione di tutte le caratteristiche, limitazioni e preferenze del singolo utilizzatore e della evoluzione del suo quadro clinico (vedi Figura 1 in Appendice) [1,2]. In molti soggetti con BPCO l'età avanzata e la presenza di patologie concomitanti, possono contribuire a limitare la scelta dell'inalatore più appropriato e orientare verso gli erogatori più conosciuti e di migliore usabilità.

La moderna tecnologia ha permesso in alcuni recenti inalatori di polvere di ridurre al minimo il numero delle fasi necessarie per preparare la dose di farmaco ed erogarla (vedi Tabella 2 in Appendice). Questa evoluzione risulta molto apprezzata da medici prescrittori e dagli utilizzatori [32]. Vi è accordo che la preferenza e la soddisfazione del paziente sono importanti per la scelta dell'erogatore [33,34], anche se sinora relativamente poco esplorati. In uno studio recente su 301 soggetti adulti con asma e BPCO, dove furono anche valutate

le preferenze sui dispositivi, gli inalatori di polvere multidose erano ritenuti dai pazienti i più semplici da utilizzare [35]. Per quanto possibile è anche importante ridurre al minimo il numero di inalatori prescritti ad uno stesso paziente [36,37]; per questo molti produttori stanno cercando di predisporre con un solo tipo di erogatore tutte le varie classi di farmaci utili per la terapia inalatoria della BPCO. Infine, nella scelta del sistema farmaco/erogatore deve essere anche considerato il profilo di costo-efficacia in modo da garantire al tempo stesso la migliore presa in carico dei pazienti e una razionalizzazione delle risorse, che favorisca la sostenibilità del SSN.

Una volta operata una buona scelta, e ottenuta nel tempo una buona tecnica inalatoria, non è appropriato sostituire l'erogatore, né da parte dei decisori in tema di sanità, né da parte dei medici. Vi sono molte osservazioni che il passaggio non concordato con medico e utente, anche a parità di farmaco, verso un differente inalatore si associa a un peggioramento nel controllo della malattia broncopolmonare e, alla lunga, invariabilmente ad un aumento della spesa per maggiori consumo di risorse sanitarie (visite ed esami specialistici, accessi al Pronto Soccorso, ospedalizzazioni) [38-40]. Anche le opinioni di sanitari e pazienti sono ben chiare in questo senso: la gran parte dei pazienti pensa che il proprio erogatore possa essere sostituito solo dopo averlo concordato con il curante [41], mentre meno del 10% dei medici ritiene che la sostituzione di un erogatore con un altro meno costoso possa effettivamente tradursi in un risparmio [42]; infine pochi ritengono che l'intercambiabilità sia semplice e indolore da ottenere [21,43]. Anche da un studio su farmacisti in Europa emerge che solo il 6% riteneva che l'erogatore fosse intercambiabile senza difficoltà [44]. In alcuni casi il paziente può non risultare in grado di usare l'inalatore inizialmente prescritto; verosimilmente in questi casi la scelta iniziale era stata mal ponderata [16,45,46]. Solo in questo caso, o se il controllo della malattia risulti inadeguato rispetto alle attese, può essere valutata la sostituibilità dell'inalatore, sempre con adeguata educazione e accordo fra le parti.

ELLIPTA®: PERCHÉ UN NUOVO EROGATORE

ELLIPTA® è un nuovo inalatore di polvere multidose, introdotto per erogare farmaci

e combinazioni di farmaci in asma e in BPCO (in particolare Anoro®), che riprende, migliorandole, le peculiari caratteristiche che hanno fatto di Diskus® il più usato erogatore per la terapia di mantenimento della BPCO in Italia. ELLIPTA® è un inalatore multidose in cui ogni singola dose è preconfezionata e sigillata sino al momento dell'uso, ha resistenza medio-bassa, assicura un'ottimale micronizzazione del farmaco inalato, con un volume di inalazione di poche centinaia di ml [47] e già a flussi inalatori di 30 lpm [48], raggiungibile nella totalità degli adulti anche con ostruzione di grado elevato [49] e in età pediatrica almeno al di sopra dei 5 anni di età [50]. ELLIPTA® assicura una migliore usabilità rispetto a Diskus® [51,52], risultandogli preferito [53], riduce a 2 il numero delle fasi necessarie per l'uso (vedi Tabella 2 in Appendice), mantiene un contadosi, predisponendolo più centralmente rispetto a Diskus® e con un font più grande per migliorarne la visione per chi ha problemi visivi, è caricabile ed inalabile in ogni posizione senza ridurre consistenza e uniformità delle dosi erogate [54].

L'erogatore ELLIPTA® è stato concepito per garantire al paziente la massima semplicità di utilizzo, al fine di favorire l'aderenza al trattamento inalatorio. Un'analisi dei dati ottenuti mediante somministrazione di un questionario a pazienti con BPCO, ha evidenziato che il 98% degli utilizzatori considera ELLIPTA® semplice o molto semplice da utilizzare, inoltre la stessa percentuale di pazienti è stata in grado di utilizzare correttamente l'erogatore già al primo giorno di trattamento, senza necessità di consultare le istruzioni d'uso [55]. Infine, i pazienti con BPCO in trattamento con ELLIPTA® hanno assunto il farmaco nel modo corretto evitando errori [55]. I risultati di uno studio condotto su pazienti naïve alla terapia inalatoria e che ha confrontato gli errori di utilizzo rilevati con tre dispositivi (ELLIPTA®, Diskus® e TurbuHaler®), hanno evidenziato che la percentuale di pazienti che avevano commesso almeno un errore critico o un qualsiasi errore di utilizzo era significativamente inferiore con ELLIPTA®, rispetto agli altri erogatori [56].

Infine, secondo uno studio di confronto sulla facilità di utilizzo, ELLIPTA® ha dimostrato di essere preferito dai pazienti in termini di maneggevolezza, tempo necessario per l'utilizzo, facilità d'uso e capacità di conoscere il numero di dosi rimanenti, rispetto all'inalatore BreezHaler® [53]. Anche l'incidenza di errori al

primo utilizzo è stata inferiore con ELLIPTA® (11% vs 68%), indipendentemente dall'età degli utilizzatori [53].

In conclusione, in virtù della sua maneggevolezza e facilità di utilizzo, ELLIPTA® risulta il dispositivo inalatorio preferito dai

pazienti. Queste caratteristiche, unite alla semplicità di valutazione del numero di dosi rimanenti, potrebbero aiutare ad aumentare il grado di aderenza ai trattamenti inalatori da parte dei pazienti con BPCO.

Bibliografia

- [1] Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Disponibile online su: <http://www.goldcopd.org/> (ultimo accesso luglio 2015).
- [2] Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. on behalf of the European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308-31.
- [3] O'Donohue WJ Jr. Guidelines for the use of nebulizers in the home and at domiciliary sites. Report of a Consensus Conference. *Chest* 1996; 109: 814-20.
- [4] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for guidance on the clinical development of medicinal products in the treatment of asthma (CPMP/EWP/2922/01). London: EMA, 2002. Disponibile online su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003555.pdf (ultimo accesso luglio 2015).
- [5] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Concept paper on the need for revision of the CHMP note for guidance on the clinical development of medicinal products in the treatment of asthma (CPMP/EWP/2922/01). London: EMA, 2009. Disponibile online su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500006234.pdf (ultimo accesso luglio 2015).
- [6] Evans C, Cipolla D, Chesworth T, et al. Equivalence considerations for orally inhaled products for local action-ISAM/IPAC-RS European Workshop report. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012; 25: 117-39.
- [7] Saunders KB. Misuse of inhaled bronchodilator agents. *Br Med J* 1965; 1: 1037-8.
- [8] Lindgren S, Bake B, Larsson S. Clinical consequences of inadequate inhalation technique in asthma therapy. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 93-8.
- [9] Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19: 246-51.
- [10] Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. on behalf of the Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri [AIPO] Educational Group. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105: 930-8.
- [11] Crompton GK. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 Suppl. 119: 101-4.
- [12] Trotta F, Da Cas R, Rajevuc M, et al. Risk factors influencing the prescription of tiotropium Respimat formulation: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: e00619.
- [13] Melani AS, Cinti C, Neri M. Facciamo il punto sul tiotropio nell'anno del Respimat. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2011; 26: 278-84.
- [14] Lavorini F, Corrigan CJ, Barnes PJ, et al. Retail sales of inhalation devices in European countries: so much for a global policy. *Respir Med* 2011; 105: 1099-103.
- [15] Borgstrom L, Bisgaard H, O'Callaghan C, et al. Dry-powder inhalers. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, eds. *Drug Delivery to the Lung*. New York: Marcel Dekker, 2002; 421-48.
- [16] Janssens W, VandenBrande P, Hardeman E, et al. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. *Eur Respir J* 2008; 31: 78-83.
- [17] Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, et al. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007; 101: 2395-401.
- [18] Broeders ME, Molema H, Hop WC, et al. Inhalation profiles in asthmatics and COPD patients: reproducibility and effect of instruction. *J Aerosol Med* 2003; 16: 131-41.
- [19] Melani AS, Bracci LS, Rossi M. Reduced Peak Inspiratory effort through the Diskus® and the Turbuhaler® due to mishandling is common in clinical practice. *Clin Drug Investig* 2005; 25: 543-9.
- [20] Di Matteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200-9.
- [21] Melani AS, Paleari D. Maintaining control of Chronic Obstructive Airway Disease: adherence to inhaled therapy and risks and benefits of switching devices. *COPD* 2015: 1-10 [Epub ahead of print].
- [22] Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and

- chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1-149.
- [23] Takemura M, Mitsui K, Itotani R, et al. Relationships between repeated instruction on inhalation therapy, medication adherence, and health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 97-104.
- [24] van Boven JF, Chavannes NH, van del Molen T, et al. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med* 2014; 108: 103-13.
- [25] Tommeleinen E, Menuys E, van Heen T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 756-66.
- [26] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-310.
- [27] Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm* 2012; 18: 527-39.
- [28] Price D, Robertson A, Bullen K, et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 1.
- [29] Wells KE, Peterson EL, Ahmedani BK, et al. Real-world effects of once vs greater daily inhaled corticosteroid dosing on medication adherence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 216-20.
- [30] Navaratnam P, Friedman HS, Urdaneta E. Treatment with inhaled mometasone furoate reduces short-acting β_2 agonist claims and increases adherence compared to fluticasone propionate in asthma patients. *Value Health* 2011; 14: 339-46.
- [31] Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, et al. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 245-51.
- [32] Molimard M, Colthorpe P. Inhaler devices for chronic obstructive pulmonary disease: insights from patients and healthcare practitioners. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliver* 2015; 28: 219-28.
- [33] Chrystyn H, Small M, Milligan G, et al. Impact of patients' satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. *Respir Med* 2014; 108: 358-65.
- [34] Albertson TE, Harper R, Murin S, et al. Patient considerations in the treatment of COPD: focus on the new combination inhaler umeclidinium/vilanterol. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 235-42.
- [35] Chorão P, Pereira AM, Fonseca JA. Inhaler devices in asthma and COPD - an assessment of inhaler technique and patient preferences. *Respir Med* 2014; 108: 968-75.
- [36] Khassawneh BY, Al-Ali MK, Alzoubi KH. Handling of inhaler devices in actual pulmonary practice: metered-dose inhaler versus dry powder inhalers. *Respir Care* 2008; 53: 324-8.
- [37] van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, et al. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1034-7.
- [38] Thomas M, Price D, Chrystyn H, et al. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 1.
- [39] Doyle S, Lloyd A, Williams A, et al. What happens to patients who have their asthma device switched without their consent? *Prim Care Respir J* 2010; 19: 131-9.
- [40] Price D, Roche N, Virchow JC, et al. Device type and real-world effectiveness in asthma combination therapy: an observational study. *Respir Med* 2011; 105: 1457-66.
- [41] Braido F, Baiardini I, Sumberesi M, et al. Obstructive lung diseases and inhaler treatment: results from a national public pragmatic survey. *Respir Res* 2013; 14: 94.
- [42] Price D. Do healthcare professionals think that dry powder inhalers can be used interchangeably? *Int J Clin Pract Suppl* 2005; (149): 26-9.
- [43] Thomas M, Williams AE. Are outcomes the same with all dry powder inhalers? *Int J Clin Pract Suppl* 2005; (149): 33-5.
- [44] Williams AE, Chrystyn H. Survey of pharmacists' attitudes towards interchangeable use of dry powder inhalers. *Pharm World Sci* 2007; 29: 221-7.
- [45] Hardwell A, Barber V, Hargadon T, et al. Technique training does not improve the ability of most patients to use pressurised metered-dose inhalers (pMDIs). *Prim Care Respir J* 2011; 20: 92-6.
- [46] Levy ML, Hardwell A, McKnight E, et al. Asthma patients' inability to use a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the global initiative for asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis. *Prim Care Respir J* 2013; 22: 406-11.
- [47] Hamilton M, Leggett R, Pang C, et al. In vitro dosing performance of the ELLIPTA® Dry Powder Inhaler using asthma and COPD patient inhalation profiles replicated with the Electronic Lung (eLung™). *J Aerosol Med Pulm Drug Deliver* 2015; 28: 498-50.
- [48] Grant AC, Walker R, Hamilton M, et al. The ELLIPTA® Dry Powder Inhaler: design, functionality, in vitro dosing performance and critical task compliance by patients and caregivers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliver* 2015; 28: 474-85.
- [49] Prime D, de Backer W, Hamilton M, et al. Effect of disease severity in asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease on inhaler-specific inhalation profiles through the ELLIPTA® Dry Powder Inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliver* 2015; 28: 486-97.
- [50] Oliver A, VanBuren S, Allen A, et al. Tolerability of

- fluticasone furoate/vilanterol combination therapy in children aged 5 to 11 years with persistent asthma. *Clin Ther* 2014; 36: 928-39.
- [51] Svedsater H, Dale P, Garrill K, et al. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Pulm Med*. 2013; 13: 72.
- [52] Svedsater H, Jacques L, Goldfrad C, et al. Ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler: data from three randomised controlled trials in patients with asthma. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014; 24: 14019.
- [53] Komase Y, Asako A, Kobayashi A, et al. Ease-of-use preference for the ELLIPTA® dry powder inhaler over a commonly used single-dose capsule dry powder inhaler by inhalation device-naïve Japanese volunteers aged 40 years or older. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1365-75.
- [54] Data on file 2013N184945_00
- [55] Riley JH, Tabberer M, Richard N, et al. Use of a new dry powder inhaler to deliver umeclidinium/vilanterol in the treatment of COPD. *ERS* 2013; Barcelona, Spain. Poster P4145.
- [56] Sharma R, Komase Y, Akimoto A, et al. Operability of the ELLIPTA® dry powder inhaler: a comparative evaluation of handling technique in inhalation therapy-naïve subjects. *AJRCCM* 2014; 189: A5693.
- [57] Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, et al. on behalf of the Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri Educational Group. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 439-46.
- [58] Zagà V, Mariano V, Vakeffliu Y, et al. on behalf of the Educational Study Group of the Italian Association of Hospital Pulmonologists (AIPO). Cattivo uso degli inalatori per l'asma e la BPCO: in Italia sta cambiando qualcosa? *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2012; 27: 211-8.
- [59] Sadowski CA, Cor K, Cave A, et al. Administration Technique and acceptance of inhaler devices in patients with Asthma and COPD. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 639-48.
- [60] Meakin BJ, Cainey J, Woodcock PM. Effect of exposure to humidity on terbutaline delivery from Turbuhaler dry powder inhalation devices. *Eur Respir J* 1993; 6: 760-1.
- [61] Kruger P, Ehrlein B, Zier M, et al. Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers (DPI). *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl.58): 4635.
- [62] Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2527-33.
- [63] Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, et al. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir Med* 2009; 103: 1832-7.
- [64] Allen SC, Ragab S. Ability to learn inhaler technique in relation to cognitive scores and tests of praxis in old age. *Postgrad Med J* 2002; 78: 37-9
- [65] Allen SC, Jain M, Ragab S, et al. Acquisition and short-term retention of inhaler techniques require intact executive function in elderly subjects. *Age Ageing* 2003; 32: 299-302.
- [66] Luinstra M, Rutgers AW, Dijkstra H et al. Can patients with Parkinson's disease use dry powder inhalers during off periods? *PLoS One* 2015; 10: e0132714.
- [67] Wolstenholme RJ, Shettar SP, Taher F, et al. Use of Haleraid in rheumatoid arthritis with obstructive lung disease. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 318.
- [68] Gray SL, Williams DM, Pulliam CC, et al. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. *Arch Intern Med* 1996; 156: 984-8.
- [69] Press VG, Arora VM, Shah LM, et al. Misuse of respiratory inhalers in hospitalized patients with asthma or COPD. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 635-42.



APPENDICE

EROGATORI DI AEROSOL IN PNEUMOLOGIA

Inalatori pressurizzati (spray)

La mancanza di una corretta coordinazione rappresenta un limite all'utilizzo degli inalatori pressurizzati, come emerso anche da uno studio condotto su oltre 4.000 adulti asmatici che assumevano cortisonici attraverso inalatori pressurizzati, e nel quale chi aveva difficoltà ad erogare correttamente lo spray mostrava un peggior controllo della malattia rispetto ai buoni coordinatori [9]. Associando accessori agli spray (es. camere spaziatrici dotate di sistemi valvolari), si possono ridurre gli errori di utilizzo [57], ma si aumenta l'ingombro del sistema rendendo meno maneggevole il dispositivo. Per questa ragione il loro impiego nella pratica clinica è rimasto limitato ed è andato via via declinando [58-59].

Inalatori di polveri

Esistono molti tipi di inalatori di polvere, ciascuno con tecnologia e prestazioni differenti, ma anche forma diversa e modalità di impiego peculiari e distinte. Gli inalatori di polvere multidose (*Multi Dose DPI* – MDDPI) contengono al loro interno tutte le dosi di farmaco disponibile, spesso utili per alcune settimane consecutive di terapia. In alcuni casi, nei dispositivi cosiddetti monodose (*Single Dose DPI* – SDDPI), il farmaco è contenuto in singole dosi in capsule separate dall'inalatore.

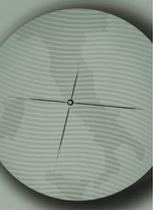
In passato, sono state rilevate riduzioni nelle prestazioni degli inalatori di polvere in condizioni ambientali estreme per temperatura e umidità relativa [60], per questo motivo negli ultimi anni è aumentata l'attenzione alla conservazione del sistema farmaco/erogatore, ad esempio mantenendolo in un involucro protettivo sino all'apertura della confezione.

L'errore di utilizzo più comune è legato alla difficoltà a superare il flusso inspiratorio minimo attraverso l'inalatore, necessario per

TABELLA 1

RESISTENZE E ALTRI PARAMETRI CORRELATI NEGLI INALATORI DI POLVERE PIÙ UTILIZZATI

DISPOSITIVO	RESISTENZA IN $\text{CMH}_2\text{O}^{1/2}/\text{LPM}$	RESISTENZA IN $\text{KPA}^{1/2}/\text{LPM}$	FLUSSO MISURATO ATTRAVERSO L'INALATORE A UNA CADUTA PRESSORIA DI 4 KPA	REFERENZA BIBLIOGRAFICA
Breezhaler®		0,017	111	[61]
Breezhaler®		0,022		[62]
Diskus®/ fluticasone/ fluticasone-salmeterolo	0,078		82,4	[17]
Diskus®		0,027	72	[61]
Easyhaler®		0,050	41	[61]
ELLIPTA®		0,024	74	[61]
Genuair®		0,031		[63]
Genuair®		0,031	64	[61]
Handihaler®	0,158		40	[17]
Handihaler®	0,151	0,049-0,051		[62]
Handihaler®		0,058	37	[61]
Nexthaler®		0,036	54	[61]
Turbohaler®/ budesonide-formoterolo		0,035	58	[61]
Turbohaler®/ budesonide	0,12			[17]
Turbohaler®/ budesonide-formoterolo	0,11		58,3	[17]



un'efficace disaggregazione e aerosolizzazione della polvere inalatoria; tale soglia, diversa per ciascun inalatore, dipende dallo sforzo inspiratorio di chi inala e dalla resistenza intrinseca dell'erogatore (Tabella 1).

Scelta e intercambiabilità del sistema farmaco/erogatore

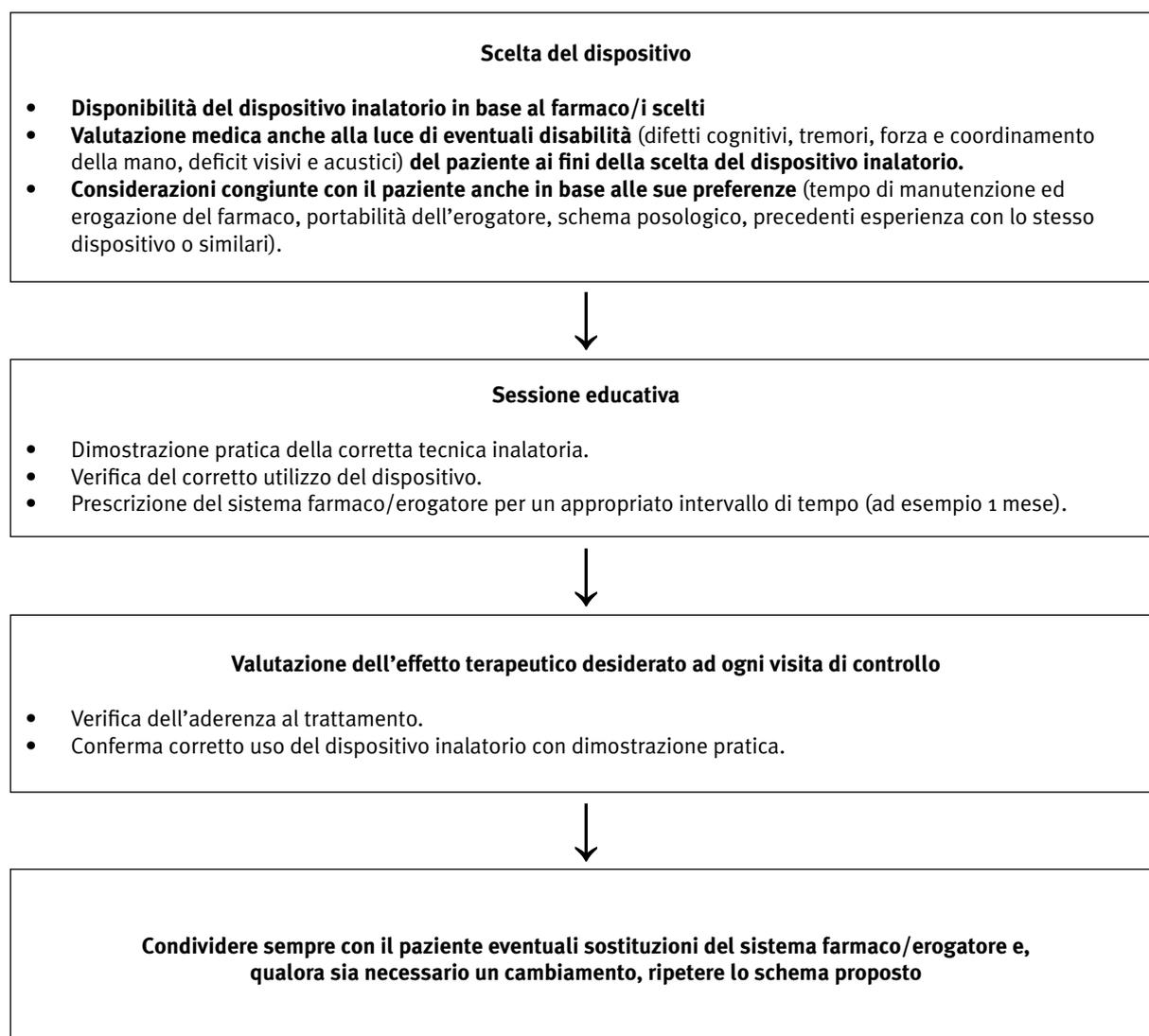
Molti studi su anziani hanno rilevato che deficit cognitivi, anche lievi, sono fortemente associati ad uso inadeguato di molti dispositivi inalatori [64] o possono contribuire a far perdere

la capacità di saper utilizzare correttamente il proprio erogatore nel tempo [65]. D'altra parte non solo deficit cognitivi, ma anche altri problemi neurologici, come i postumi di ictus, parkinsonismi o semplici tremori [66], o alterazioni artrosiche [67] o di forza della mano [68], possono interferire con la corretta tecnica inalatoria. Solo dopo aver valutato tutti questi aspetti di ogni singolo paziente, e alla luce della differente usabilità e conoscenza degli erogatori disponibili e dei farmaci necessari, il medico prescrittore potrà orientarsi nella scelta del sistema farmaco/inalatore.

Per confermare il corretto utilizzo

FIGURA 1

ALGORITMO PER LA CORRETTA SCELTA DEL DISPOSITIVO INALATORIO IN BPCO



dell'inalatore prescritto i produttori hanno talora inserito interessanti sistemi di feedback, basati su percezioni visive, acustiche o gustative, utili a rassicurare il paziente sul numero delle dosi residue nell'erogatore o sull'effettivo caricamento o assunzione della dose; tuttavia, anche l'utilità di questi sistemi va

valutata pragmaticamente dal medico sulla base dei livelli cognitivi e di percezione del singolo paziente: ad esempio in uno studio su soggetti degenti in ospedale molti erano incapaci di leggere il numero delle dosi di farmaco residue a causa della presenza di deficit visivi [69].

TABELLA 2

CHECKLIST DI USO TRATTA DAI FOGLIETTI ILLUSTRATIVI DEI PIÙ COMUNI DISPOSITIVI INALATORI USATI PER LA TERAPIA DELLA BPCO

	CARICAMENTO	INALAZIONE	ESPIRAZIONE	CHIUSURA
BREEZHALER®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rimuovi il cappuccio protettivo 2. Tenendo ferma la base dell'erogatore, ruota il bocchaglio in modo da esporre la camera dove si inserisce la capsula 3. Immediatamente prima dell'uso prendi una capsula con il farmaco dal suo blister 4. Inserisci la capsula nella apposita camera del device 5. Ruota nuovamente il bocchaglio sulla base in modo da riposizionarlo come in partenza sino ad udire un click 6. Premi contemporaneamente i bottoni una sola volta per poi rilasciarli 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vuota gentilmente ma completamente i polmoni, non espirando verso l'inalatore 2. Serra le labbra sul bocchaglio e inspira rapidamente e profondamente sino a riempire del tutto i polmoni. Mentre inali udrai il tipo frullio della capsula che ruota nella camera rilasciando la polvere con il farmaco 3. Rimuovi l'inalatore dalla bocca e trattieni il respiro per 10 secondi o sino a quando puoi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vuota gentilmente l'aria dai polmoni senza espirare verso l'inalatore 2. Apri il device e controllo se rimane polvere dentro la capsula. Se rimane polvere ripeti la fase di inalazione e espirazione 	<ol style="list-style-type: none"> 3. Riposiziona il cappuccio sul bocchaglio
DISKUS®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ruota completamente il cappuccio protettivo sino a quando odi un suono. 2. Ruota completamente la leva di caricamento sino a quando odi un suono per assicurarti che il numero delle dosi residue sia cambiato 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vuota gentilmente ma completamente i polmoni, non espirando verso l'inalatore 2. Serra le labbra sul bocchaglio e inspira rapidamente e profondamente sino a riempire del tutto i polmoni. 3. Rimuovi l'inalatore dalla bocca e trattieni il respiro per 10 secondi o sino a quando puoi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vuota gentilmente l'aria dai polmoni senza espirare verso l'inalatore 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Richiudi l'inalatore
ELLIPTA®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ruota completamente il cappuccio protettivo sino a quando odi un suono. Controlla il contadosi per assicurarti che il numero delle dosi residue sia cambiato 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vuota gentilmente ma completamente i polmoni, non espirando verso l'inalatore 2. Serra le labbra sul bocchaglio e inspira rapidamente e profondamente sino a ad aver riempito del tutto i polmoni. Molto probabilmente sentirai il sapore dolce del vettore in bocca 3. Rimuovi l'inalatore dalla bocca e trattieni il respiro per 10 secondi o sino a quando puoi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vuota gentilmente l'aria dai polmoni senza espirare verso l'inalatore 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Richiudi l'inalatore
GENUAIR®/ PRESSAIR®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rimuovi il cappuccio protettivo 2. Premi il bottone verde e subito dopo rilascialo. Controlla la finestrella per assicurarti che il suo colore sia cambiato da rosso a verde. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vuota gentilmente ma completamente i polmoni, non espirando verso l'inalatore 2. Serra le labbra sul bocchaglio e inspira rapidamente e profondamente sino a riempire del tutto i polmoni. Se hai inalato con la dovuta forza udrai un click. Controlla che il colore della finestrella è tornato rosso. Se è rimasto verde, ripeti l'inalazione 3. Rimuovi l'inalatore dalla bocca e trattieni il respiro per 10 secondi o sino a quando puoi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vuota gentilmente l'aria dai polmoni senza espirare verso l'inalatore 	<ol style="list-style-type: none"> 2. Riposiziona il cappuccio sul bocchaglio

*Dopo la fase iniziale di applicazione della parte del device contenente il farmaco e suo priming

(CONTINUA) TABELLA 2

CHECKLIST DI USO TRATTA DAI FOGLIETTI ILLUSTRATIVI DEI PIÙ COMUNI DISPOSITIVI INALATORI USATI PER LA TERAPIA DELLA BPCO

	CARICAMENTO	INALAZIONE	ESPIRAZIONE	CHIUSURA
HANDIHALER®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ruota il cappuccio protettivo 2. Tenendo ferma la base dell'erogatore, ruota il boccaglio in modo da esporre la camera dove si inserisce la capsula 3. Immediatamente prima dell'uso prendi una capsula con il farmaco dal suo blister 4. Inserisci la capsula nella apposite camera del device 5. Ruota nuovamente il boccaglio in modo da riposizionarlo come in partenza sino ad udire un click 6. Premi completamente il bottone una sola volta per poi rilasciarlo 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vuota gentilmente ma completamente i polmoni, non espirando verso l'inalatore 2. Serra le labbra sul boccaglio e inspira rapidamente e profondamente sino a ad aver riempito del tutto i polmoni. Mentre inali udrai il tipo frullio della capsula che ruota nella camera rilasciando la polvere con il farmaco 3. Rimuovi l'inalatore dalla bocca e trattieni il respiro per 10 secondi o sino a quando puoi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vuota gentilmente l'aria dai polmoni senza espirare verso l'inalatore 2. Apri il device e controlla se rimane polvere dentro la capsula. Se rimane polvere ripeti la fase di inalazione e espirazione 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Riposiziona il cappuccio sul boccaglio
RESPIMAT®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tenendo il device in posizione verticale con il boccaglio rivolto verso l'alto ruota la base in senso orario per 180 gradi sino ad udire un click* 2. Ruota il cappuccio protettivo sino ad aprirlo del tutto ed esporre il boccaglio 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vuota gentilmente ma completamente i polmoni, non espirando verso l'inalatore 2. Serra le labbra sul boccaglio e, all'inizio di una inspirazione lenta e profonda sino a ad aver riempito del tutto i polmoni, premi il pulsante di erogazione della dose. Durante questa fase l'inalatore deve essere con l'asse maggiore disposto orizzontalmente 3. Rimuovi l'inalatore dalla bocca e trattieni il respiro per 10 secondi o sino a quando puoi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vuota gentilmente l'aria dai polmoni senza espirare verso l'inalatore 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Riposiziona il cappuccio sul boccaglio

*Dopo la fase iniziale di applicazione della parte del device contenente il farmaco e suo priming



Analisi dell'impatto organizzativo dell'utilizzo di Anoro[®] per il paziente e per il SSN

Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui, Gabriella Levato

INTRODUZIONE

Come già sottolineato all'interno del presente report la BPCO costituisce ancora oggi uno dei principali problemi di salute nel mondo. Occorre tuttavia sottolineare che i dati riportati in letteratura risultano sottostimati poiché la malattia viene diagnosticata soprattutto nei casi in cui diviene clinicamente evidente e quindi in stadio già avanzato.

Nel 1998, dalla collaborazione tra WHO e *US National Heart, Lung and Blood Institute* è stato avviato il Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) [1], con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza dell'impatto della BPCO, migliorare la prevenzione e il trattamento della malattia attraverso lo sforzo coordinato dei professionisti coinvolti e di aumentare il livello di interesse per la ricerca clinica della BPCO. Nel 2001 sono state pubblicate le prime linee guida GOLD (vedi Capitolo 1), al fine di produrre raccomandazioni per la gestione della BPCO basate sulle migliori informazioni scientifiche disponibili; la revisione del 2011 e quella del 2013 [1], hanno introdotto alcune evoluzioni nell'approccio diagnostico, nella valutazione clinica e nel trattamento, derivate sia dal progresso nelle conoscenze scientifiche sui meccanismi eziopatogenetici e sulla storia clinica e la risposta alla terapia, ma probabilmente anche dalla constatazione che, malgrado l'accresciuta attenzione da parte dei medici, la BPCO rimane ancora una realtà poco conosciuta e tendenzialmente sottovalutata [2].

Negli ultimi decenni abbiamo assistito, in Italia e nei Paesi Occidentali in generale, a un incremento progressivo dell'età media della popolazione e a un aumento dell'incidenza delle patologie croniche come il diabete mellito,

l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco e la BPCO. Secondo il rapporto ISTAT del 2014, in Italia, più della metà della popolazione con età superiore ai 75 anni presenta una o più patologie croniche [3]. Questo ha portato a un aumento dei costi che il Servizio Sanitario deve sostenere per rispondere ai bisogni di quella fascia di popolazione affetta da una o più patologie croniche. A risorse economiche finite, il Servizio Sanitario Nazionale e quindi anche quello Regionale, deve pensare ad una strategia perché la risposta sia equa e garante dell'offerta tipica delle cure primarie (accesso all'assistenza, continuità delle prestazioni tra i professionisti e nel tempo, promozione della salute, prevenzione primaria e secondaria, cura, riabilitazione) con al centro l'assistito e la sua famiglia. Il modello è quello della medicina d'iniziativa che poggia sul concetto di *governance*, risponde ai bisogni dei pazienti e ne promuove l'*empowerment*.

Strumento di governo clinico è il percorso diagnostico terapeutico (PDT) ed il *disease management*. È in quest'ottica che il D.L. 158 del 13 settembre 2012, che prevede una riorganizzazione del territorio che, in funzione del concetto di prossimità delle cure, fornisca una risposta ai bisogni di salute, viene convertito in legge (legge Balduzzi) [4].

In particolare, la legge Balduzzi prevede:

1. un team multiprofessionale e multidisciplinare in grado di fornire, da una parte prestazioni cliniche di qualità, dall'altra una vasta gamma di interventi preventivi e di promozione della salute in una prospettiva di medicina "proattiva";
2. la garanzia della continuità delle cure attraverso "percorsi di cura e assistenza", cioè la successione delle attività necessarie a rispondere ai bisogni di pazienti complessi (complessità

sanitaria, socio-assistenziale, familiare), erogate da professionisti diversi (sanitari, sociali, dell'educazione) che operano nei numerosi servizi ospedalieri e territoriali;

3. la presenza di strutture edilizie e di infrastrutture tecnologiche (informatiche e diagnostiche) in grado di supportare adeguatamente team numericamente consistenti (di cui al punto precedente);
4. un servizio di sanità pubblica in grado di presidiare l'organizzazione generale delle cure primarie, di sostenere tecnicamente – in un contesto partecipativo – la valutazione dei bisogni, la scelta delle priorità e la programmazione, il monitoraggio e la valutazione degli interventi.

LA DIAGNOSI DI BPCO

La diagnosi di BPCO si basa sulla presenza di sintomi respiratori e/o esposizione a fattori di rischio e sulla dimostrazione dell'ostruzione al flusso aereo mediante indagini di funzionalità respiratoria. La diagnosi richiede sia la ricerca dei sintomi (dispnea da sforzo, tosse ed espettorazione per più di tre mesi l'anno da più di due anni) che la valutazione funzionale con spirometria dopo broncodilatatore (*gold standard* diagnostico), per rilevare la presenza dell'ostruzione bronchiale irreversibile o solo parzialmente reversibile. Solitamente il MMG inquadra i sintomi respiratori nella storia personale del paziente (anche servendosi delle carte del rischio respiratorio per BPCO) e dispone, ogni qual volta lo ritenga appropriato, l'esecuzione degli opportuni approfondimenti diagnostici: in particolare la spirometria e/o la visita specialistica. Al MMG dovrebbe competere anche la ricerca attiva di eventuali nuovi casi, con il supporto di questionari dedicati che consentano lo screening dei pazienti con BPCO. Recentemente l'ISS ha inoltre elaborato le carte del rischio assoluto e relativo di ammalarsi di BPCO in base al sesso, l'età, l'abitudine al fumo di sigaretta e l'esposizione ambientale e lavorativa, che possono agevolare l'identificazione di soggetti con BPCO [5].

La severità della patologia e la prognosi sono spesso correlati a un insieme di fattori che comprendono, oltre al grado dell'ostruzione bronchiale, la gravità dei sintomi (presenza

di limitazione di flusso, responsabile dello sviluppo di iperinflazione dinamica, influenza gravemente la dispnea e la sopravvivenza), la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, la presenza di complicanze della malattia (per esempio insufficienza respiratoria, poliglobulia e cuore polmonare cronico) e di comorbilità, lo stato di nutrizione e il numero di farmaci richiesti per controllare la malattia.

La gestione della BPCO dunque si complica, progressivamente, a seconda delle comorbilità che determinano variazioni nella progressione della malattia [6,7]. Dispnea e fatica muscolare conducono i pazienti a una progressiva inattività, che induce decondizionamento e indebolimento della muscolatura, condizione che può determinare una rilevante riduzione della capacità funzionale fino all'impossibilità di sostenere le normali attività della vita quotidiana. Di conseguenza il miglioramento dei sintomi, in particolare dispnea e fatica muscolare, diventano un aspetto fondamentale nel trattamento.

LA RETE ORGANIZZATIVA

Come definito dalla *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases* (GARD) della WHO, la BPCO rappresenta una "condizione patologica prevenibile e curabile": questa definizione identifica precise responsabilità alle istituzioni centrali e locali, ai medici ospedalieri e del territorio (specialisti, MMG, personale sanitario, etc.) e, in rappresentanza della comunità scientifica allargata, alle società scientifiche [8]. Il ruolo fondamentale nel contrasto ai fattori di rischio dovrebbe essere svolto dai MMG, chiamati ad attivare interventi di diagnosi precoce al fine di identificare i soggetti a rischio e indirizzarli verso lo specialista. Quest'ultimo dovrebbe provvedere alla classificazione nei vari stadi di patologia e attuare un trattamento finalizzato a ritardarne l'evoluzione verso le forme più gravi. La rete organizzativa di presa in carico delle malattie respiratorie dovrebbe essere basata sul principio dell'integrazione, che consente di decentrare le attività e creare interazioni di competenze, ottimizzando l'impiego delle risorse e minimizzando gli sprechi.

Ogni sistema sanitario dovrebbe concentrarsi su:

- il controllo dei fattori di rischio;
- l'educazione sanitaria, attraverso

interventi di prevenzione primaria e secondaria rivolti alla popolazione generale;

- la diagnosi precoce, mediante strumenti semplici ed economici;
- la formazione professionale del personale sanitario, per favorire l'individuazione dei fattori di rischio, per permettere una diagnosi precoce (anche mediante l'individuazione delle persone a rischio di sviluppare la condizione patologica) e per definire una terapia ottimale e sostenibile;
- l'educazione terapeutica dei pazienti, per l'autogestione della condizione patologica;
- la messa in rete dei differenti sanitari responsabili della salute e dei cittadini in modo che la frammentazione, dovuta allo sviluppo di competenze ultraspecialistiche, si integri in un quadro unitario per assicurare alla persona con BPCO un'assistenza integrata, con definizione di percorsi conosciuti e condivisi.

ESPERIENZE REGIONALI E MODELLI GESTIONALI-ORGANIZZATIVI

Diversi sono i modelli gestionali-organizzativi messi in atto nelle diverse Regioni italiane per rispondere al problema della cronicità. Riportiamo di seguito alcuni dei modelli attuati.

Modello CReG, Regione Lombardia

In Lombardia il 30% della popolazione presenta una o più patologie croniche e consuma quasi l'80% delle risorse destinate al Servizio Sanitario Regionale [9]. Il Modello CReG (*Chronic Related Group*) è un modello sperimentale della Regione Lombardia [10], atto a migliorare la gestione clinica-organizzativa delle patologie croniche e a garantire la corretta erogazione di tutti i servizi extra-ospedalieri previsti da appositi percorsi di cura. I pazienti arruolati nel progetto sperimentale hanno diagnosi già accertata di patologia cronica.

Elementi costitutivi del Modello CReG sono la stesura di piani di cura individuali, il monitoraggio attivo e il *recall* dei pazienti. Il piano di cura individuale viene steso da

parte del MMG tenendo conto dei percorsi di appropriatezza diagnostico-terapeutica ed assistenziale (PDTA) condivisi tra i vari operatori del Servizio Sanitario, per garantire la continuità delle cure e prevenire le riacutizzazioni. Nella stesura dei piani di cura viene considerato lo storico delle prestazioni erogate dei pazienti coinvolti. Il piano di cura (piano assistenziale individuale - PAI) deve essere condiviso con il paziente che lo sottoscrive, che in questo modo viene informato e formato sulla sua patologia cronica e quindi responsabilizzato.

Questo tipo di gestione ha lo scopo di migliorare la cura nell'ottica della sostenibilità economica attraverso:

- il miglioramento della presa in carico del paziente;
- il miglioramento della continuità delle cure;
- il miglioramento dell'aderenza al PDT anche in caso di comorbilità;
- la personalizzazione della cura;
- il miglioramento dell'appropriatezza;
- il miglioramento dell'aderenza sia ai percorsi di cura che alla terapia.

Per rendere possibile questo tipo di presa in carico è necessario dotarsi di un centro servizi che, attraverso strumenti come la piattaforma informatica, gestisce il percorso del paziente. La gestione e il monitoraggio dei percorsi, il *recall* sui pazienti, la telemedicina, il telemonitoraggio e il reporting (debito informativo, aderenza e *customer*) verso ASL e Regione Lombardia sono le attività del centro servizi di cui i MMG si sono dotati, in partnership con aziende fornitori di servizio.

A ogni raggruppamento omogeneo di patologia o pluripatologia (classe CReG) è assegnata una tariffa che comprende i consumi per le componenti ambulatoriale, farmaceutica, ossigeno e protesica minore. Nella tariffa sono ricompresi: la compilazione dei piani terapeutici assistenziali, il debito informativo e il rilascio dell'esenzione per patologia. Sono invece esclusi dalla tariffa i ricoveri per acuti, quelli in riabilitazione e le quote attuali di finanziamento dei MMG.

Si può dire che il percorso clinico del paziente è affidato al MMG che lo arruola e ne stila il piano di cura. Al centro servizi è affidato il compito di gestire il percorso e il debito verso Regione Lombardia, di monitorare le attività, di analizzare i dati per la *governance*, di valutare l'aderenza dei pazienti al percorso, di valutare la *customer satisfaction* e di gestire

la diagnostica di I livello inserita nei percorsi di cura (ECG, spirometria semplice, saturimetria, holter cardiaco e pressorio, INR, ecc.).

La BPCO riguarda circa il 10% dei pazienti arruolati nel progetto CReG ed è una delle patologie croniche tra le più rappresentate. La diagnosi di BPCO è una diagnosi proxy, basata sui consumi registrati sulla Banca Dati Assistiti (BDA); ad ogni paziente affetto da BPCO corrisponde una classe CReG diversa a seconda delle altre patologie croniche presenti. I MMG nell'applicare il PDT BPCO, nato dall'analisi delle linee guida sulla BPCO e dai PDT delle ASL coinvolte nel progetto, oltre a confermare la diagnosi di BPCO e di segnalarla dove non presente, stratificano i pazienti [11]. La diagnosi di BPCO è risultata essere meno rappresentata di quanto realmente è nei pazienti arruolati, rispetto alla classe CReG proposta. Poiché nel modello CReG i pazienti arruolati per BPCO hanno già una diagnosi, viene a mancare l'importante attività di prevenzione e di diagnosi precoce del MMG [12].

Il *Chronic Care Model*, Regione Toscana

Il *Chronic Care Model* (CCM) nasce in risposta alla necessità di integrazione del trattamento fra la fase acuta e la fase di cronicizzazione della patologia [13]. La necessità di una forte integrazione e di un coordinamento del carico assistenziale richiede non solo l'implementazione di un modello di comunicazione fra tutti gli attori del sistema (medici, personale sanitario, pazienti, erogatori di prestazioni sanitarie e sociosanitarie, ecc.) ma soprattutto lo sviluppo di quella capacità d'iniziativa del sistema in grado d'intercettare il fabbisogno ancora non trasformato in domanda.

Il CCM si basa sull'erogazione delle cure (assistenza primaria, specialistica e diagnostica) e sull'organizzazione del team territoriale, la cui struttura prevede una separazione dell'assistenza ai pazienti acuti dalla gestione programmata ai pazienti cronici. La visita programmata è uno degli aspetti più significativi del nuovo disegno organizzativo del team. In questo modello riveste un ruolo importante il personale non medico che, oltre a programmare il follow-up del paziente cronico ne supporta l'auto-cura aiutando il paziente e la famiglia ad acquisire abilità e fiducia nella gestione della patologia [14]. L'obiettivo è quello di avere un paziente informato che interagisce con un

team multidisciplinare, preparato e proattivo con lo scopo di avere cure primarie di alta qualità, il miglioramento dello stato di salute del paziente e della popolazione, la riduzione della disomogeneità nell'erogazione dei servizi socio-sanitari, la riduzione dei ricoveri impropri e delle riacutizzazioni.

Nell'estensione del CCM (*Expanded Chronic Care Model*) gli aspetti clinici non riguardano solo i pazienti ma le comunità e l'intera popolazione e sono pertanto integrato con gli aspetti di sanità pubblica, quali la prevenzione primaria collettiva, l'attenzione ai determinanti della salute e gli outcome [15].

Il modello Case della salute, Regione Emilia Romagna

In Regione Emilia Romagna si sta sperimentando un percorso di ridefinizione dei servizi territoriali mirato a garantire la presa in carico complessiva del paziente, offrendo una serie di approcci quali: prossimità delle cure, continuità assistenziale, facilitazione dell'accesso ai servizi sanitari e socio-sanitari, coinvolgimento delle comunità nei processi di programmazione, monitoraggio e valutazione dei risultati. Il punto di partenza è la costituzione presso ogni ASL dei Nuclei di Cure Primarie (NCP), team multidisciplinari che coinvolgono diversi professionisti, con l'obiettivo di offrire le soluzioni migliori ai bisogni assistenziali, in particolare modo per i pazienti affetti da polipatologie di tipo cronico. Da qui, si articolano le aree della rete assistenziale della Regione Emilia Romagna, che pur rivolgendosi alla generalità della popolazione, mirano a target di popolazione con bisogni di salute differenziati, ma con un approccio trasversale e integrato che vede al centro i bisogni del singolo cittadino:

- area 1. Servizi territoriali, forniti da Sanità Pubblica, Cure Primarie e Medicina Generale, Salute Mentale, per la promozione della salute e l'erogazione delle cure;
- area 2. Cure Intermedie, rivolte prevalentemente a cittadini non autosufficienti o che comunque necessitano di assistenza domiciliare o residenziale;
- area 3. Servizi a sostegno della comunità, erogati da Enti Locali, Terzo Settore, associazioni dei pazienti e loro famigliari, che contribuiscono a formare e sostenere la rete assistenziale

territoriale dei caregiver;

- area 4. Cure Ospedaliere, sempre più destinate al trattamento dei soli problemi sanitari acuti.

La regione è interessata nella realizzazione della rete delle Case della Salute (CdS), strutture sanitarie e socio-sanitarie polivalenti e polifunzionali, che si prendono cura delle persone fin dal momento della presa in carica secondo le logiche del *Chronic Care Model* in Toscana. Le CdS sono un presidio del distretto la cui gestione complessiva è affidata al dipartimento di cure primarie, che comporta l'erogazione in una stessa sede fisica di prestazioni sanitarie e socio-sanitarie, favorendo, anche attraverso la contiguità spaziale dei servizi e degli operatori, l'unitarietà e l'integrazione dei livelli essenziali di assistenza. In questo contesto sono stati messi in relazione i professionisti dei dipartimenti territoriali con i professionisti del sociale e di varie branche specialistiche; le relazioni organizzative tra i diversi setting assistenziali sono di norma raccordate dall'infermiere, secondo i principi del case-manager, mentre i profili di cura definiti dai professionisti sono erogati all'interno di rete organizzative [16].

In questa definizione il trattamento della BPCO vede una gestione integrata presso le CdS e i Nuclei di Cure Primarie. In alcune CdS è presente, per i pazienti affetti da BPCO, anche un sistema di monitoraggio attivo (forme di *recall*, follow-up telefonico, *counselling* infermieristico ambulatoriale o domiciliare e di case management per pazienti con polipatologie).

Il modello della Regione Veneto

Negli ultimi decenni nella Regione Veneto si è assistito a una progressiva diffusione delle forme associative della medicina di famiglia. Già nell'arco del quadriennio 2001-2004 si sono sviluppate forme associative di soli medici di famiglia, nel quadriennio successivo (2005-2008), nascono in modo sperimentale le Unità Territoriali di Assistenza Primaria (UTAP), modello organizzativo costituito da MMG, infermieri, collaboratori di studio e specialisti ambulatoriali interni. Tale modello organizzativo viene implementato negli anni successivi e viene attuato un piano aziendale delle diverse ASL atto a promuovere la presa in carico dei pazienti affetti da patologia cronica. Viene condiviso tra parte pubblica e medicina generale un sistema

premiante legato al raggiungimento di obiettivi la cui valutazione si fonda sulla scelta e la misurazione di obiettivi condivisi.

Per conseguire gli obiettivi di assistenza definiti negli atti di programmazione regionale è stato costruito nel corso del tempo un modello organizzativo e funzionale di Distretto Socio Sanitario, costituito da Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT) nell'ambito delle quali operano i MMG nelle forme associative previste (Medicina di gruppo integrata, quale punto di riferimento della rete delle AFT) e, per consentire una maggiore operatività, coordinati in team funzionali.

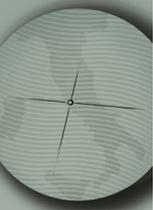
Con il Piano Socio-Sanitario regionale 2012-2016 è stato introdotto il concetto di "filiera dell'assistenza". In termini operativi il nuovo quadro programmatico prevede l'implementazione su tutto il territorio regionale delle medicine di gruppo integrate, forme associative più evolute, esito del perfezionamento e consolidamento dei processi di sperimentazione avviati nel corso degli anni. Nella gestione integrata della cronicità il MMG rappresenta il principale referente e corresponsabile della presa in carico, in grado di svolgere la funzione di accompagnamento dei pazienti, con l'obiettivo di conseguire la migliore adesione ai percorsi assistenziali. L'integrazione socio-sanitaria si configura come un approccio ideale [17-21].

Il PDTA nella Regione Lazio

La Regione Lazio, nell'ambito delle riunioni del gruppo di lavoro "Casa della Salute - Liste di Attesa - Presa in carico" [22], ha recentemente individuato le quattro linee di indirizzo per la gestione del paziente cronico da utilizzarsi a livello territoriale:

1. BPCO;
2. scompenso cardiaco;
3. terapia anticoagulante orale;
4. diabete.

In considerazione della rilevanza che la BPCO riveste in termini epidemiologici, d'impatto economico e sulla qualità di vita dei pazienti, ma anche dalla complessità dell'approccio diagnostico-terapeutico e di continuità assistenziale [23] è stato redatto un percorso diagnostico terapeutico per la BPCO, realizzato sulla base delle Linee Guida GOLD e ATS-ERS e dei percorsi diagnostico-terapeutici AIPO.



Tale percorso prevede la gestione integrata tra MMG e specialista territoriale o ospedaliero. Stabilendo la necessità per i pazienti di una visita MMG ogni 3-4 mesi (o almeno ogni 6 mesi) con controllo clinico e rivalutazione terapia, una spirometria semplice e controlli periodici per la gestione della BPCO stabile e lo screening delle complicanze. A seguito dell'identificazione del paziente il MMG, dovrebbe inviare allo specialista la diagnosi di BPCO (o sospetto diagnostico), la descrizione della presenza di patologie concomitanti, delle eventuali terapie in atto e degli eventuali accertamenti eseguiti. A seguito di ciò, lo specialista dovrebbe procedere ad interventi diagnostico-terapeutici indifferibili in relazione al quesito del MMG stesso o dell'esito della valutazione specialistica.

La realizzazione di questo processo di integrazione prevede quindi il coinvolgimento e la responsabilizzazione di tutti i professionisti che, a vario titolo, intervengono nel percorso assistenziale complessivo della patologia. Il processo dovrebbe tenere in considerazione la visione complessiva del problema, volta a una "presa in carico globale" del paziente, che non può prescindere dall'attivazione precoce di un processo educativo del paziente, finalizzato a un corretto coinvolgimento per una gestione adeguata e consapevole della sua patologia.

CONSIDERAZIONI ORGANIZZATIVE E GESTIONALI

Per rispondere ai bisogni del paziente cronico è necessario un modello gestionale in grado di governare il percorso del paziente grazie al collegamento e al coordinamento delle diverse figure professionali coinvolte nel percorso di cura stesso, inoltre è essenziale passare da una logica per "prestazioni" a una logica per "percorso". Il paziente affetto da BPCO ha bisogno di un approccio multidisciplinare e i modelli precedentemente analizzati cercano di rispondere a questo bisogno. Inoltre, è sempre più necessario pensare ad un percorso personalizzato che risponde ai diversi bisogni del paziente affetto da BPCO.

I punti che ancora richiedono attenzione sono la diagnosi precoce di BPCO, la stadiazione della malattia, la scelta terapeutica appropriata e l'aderenza alla terapia.

Non ci sono dubbi sull'importanza della

diagnosi precoce di BPCO e che proprio il MMG debba essere attivamente sensibilizzato e formato. Gli aspetti gestionali della BPCO vengono ben affrontati dai diversi modelli precedentemente esaminati anche se con le diverse impostazioni. Il supporto tecnologico è necessario per la valutazione stessa del percorso gestionale e degli outcome; a tale proposito risulta fondamentale la scelta di indicatori condivisi da tutti gli attori coinvolti nel percorso (MMG, specialisti e ASL). Sulla stadiazione di malattia si basa la scelta terapeutica appropriata, un'appropriatezza che deve essere soprattutto clinica e personalizzata sul singolo paziente in quanto dall'appropriatezza clinica dipende fortemente l'aderenza terapeutica e quindi il progredire della malattia e l'aumento dei costi non solo sanitari, ma anche sociali di questi pazienti.

ANORO®

Anoro® è stato rimborsato in Italia con l'indicazione di trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi nei pazienti adulti con BPCO [24]. Tale indicazione lascerebbe pensare alla medesima collocazione prescrittiva degli altri farmaci per il trattamento cronico della BPCO. Tuttavia, come anticipato, la prima prescrizione di Anoro® è limitata a centri ospedalieri o a specialisti individuati dalle Regioni (RRL) mediante diagnosi-Piano Terapeutico (PT), come da GU del 25-7-2015 [25]. Gli specialisti individuati da AIFA per la prescrizione di tale PT sono: pneumologo, allergologo, internista, geriatra. Il MMG potrà continuare la prescrizione del farmaco, fino alla scadenza del PT.

Al fine di attestare l'eleggibilità ad Anoro®, lo specialista perciò dovrà appurare che il paziente è affetto da BPCO e che soffre di dispnea. Per una corretta, appropriata ed efficace presa in carico del paziente dispnoico con BPCO, è necessario che il MMG identifichi precocemente i pazienti affetti da BPCO potenzialmente eleggibili alla terapia con Anoro®, attraverso gli strumenti di valutazione della sintomatologia come i questionari CAT o mMRC, e li invii allo specialista per la validazione di tale diagnosi e stesura del PT. L'identificazione di questi pazienti dovrebbe essere supportata da una formazione specifica rivolta ai MMG e ai collaboratori di studio, che potrebbero essere coinvolti nel processo di identificazione dei sintomi.

Bibliografia

- [1] Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Disponibile online su: <http://www.goldcopd.org/> (ultimo accesso luglio 2015).
- [2] Bettoncelli G, Blasi F, Brusasco V. La gestione clinica integrata della BPCO. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*. 2014; 1: 5-19. Disponibile online su: http://www.progettoasco.it/riviste/rivista_simg/2014/01_2014/2.pdf (ultimo accesso luglio 2015).
- [3] ISTAT. Rapporto annuale 2014 - La situazione del Paese. Disponibile online su: www.istat.it/it/archivio/120991 (ultimo accesso luglio 2015).
- [4] Decreto-Legge 13 settembre 2012, n. 158. Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un piu' alto livello di tutela della salute. *GU Serie Generale n.214 del 13-9-2012*.
- [5] ISS. Fumo e patologie respiratorie. Le carte del rischio per Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva e Tumore al polmone. Roma: ISS, 2014. Disponibile online su: <http://www.goldcopd.it/materiale/iss/carta.pdf> (ultimo accesso luglio 2015).
- [6] Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
- [7] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
- [8] WHO. The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD). Disponibile online su: <http://www.who.int/respiratory/gard/en/> (ultimo accesso luglio 2015).
- [9] Zocchetti C, Merlino L, Agnello M, et al. Una nuova proposta per la cronicità: i CReG (Chronic Related Group). *Tendenze Nuove* 2011; 5: 377-98.
- [10] Allegato 14. Deliberazione Giunta Regionale - Regione Lombardia - 1 dicembre 2010 n. 9/937. Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2011. *B.U. Lombardia* 14 dicembre 2010, n. 50, 2° suppl. straordinario.
- [11] Nalin M, Baroni I, Romano M, et al. Chronic related groups (CReG) program in Lombardy. *Europ Geriatr Med* 2015; 6: 325-30.
- [12] Lauri D, Levato G. CReG in Regione Lombardia: l'esperienza di gestione della Medicina Generale. *PharmacoEconomics* 2013; 15(suppl): 45-54.
- [13] Wagner EH, Austin BT, Davis C, et al. Improving chronic illness care: translating evidence into action. *Health Aff (Millwood)* 2001; 20: 64-78.
- [14] Giunta Regionale Regione Toscana. Delibera n. 467 del 03-06-2009. Approvazione schema di Accordo tra Regione Toscana e organizzazioni sindacali rappresentative della Medicina Generale sul ruolo della Medicina Generale nell'attuazione del PSR 2008-2010.
- [15] Regione Toscana. Deliberazione n. 716 del 3 agosto 2009. Progetto per l'attuazione della sanità d'iniziativa a livello territoriale. PSR 2008-2010.
- [16] AAVV. L'evoluzione dell'assistenza primaria in Emilia-Romagna. *I Quaderni del Sole 24 Ore*, marzo 2014.
- [17] Quotidiano Sanità. Cure primarie. Medicina di gruppo integrata, il modello "Veneto" al centro di un dibattito promosso da SMI. 28.1.2014.
- [18] Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 3012 del 30 dicembre 2013. DGR n. 953 del 18 giugno 2013. Progetto per lo sviluppo delle Cure Primarie: secondo finanziamento da assegnare alle Aziende ULSS. Esercizio 2013 - Impegno di spesa. *Bur n. 23 del 25 febbraio 2014*
- [19] Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 2122 del 19 novembre 2013. Adeguamento delle schede di dotazione ospedaliera delle strutture pubbliche e private accreditate, di cui alla l.r. 39/1993, e definizione delle schede di dotazione territoriale delle unità organizzative dei servizi e delle strutture di ricovero intermedie. PSSR 2012-2016. Deliberazione n. 68/CR del 18 giugno 2013. *Bur n. 107 del 10 dicembre 2013*
- [20] Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 1666 del 18 ottobre 2011. Assistenza territoriale tramite le cure primarie. Linee di indirizzo e operative per l'attuazione della D.G.R. n. 41 del 18.1.2011 - medicina generale. *Bur n. 83 del 08 novembre 2011*
- [21] Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 2271 del 10 dicembre 2013. Nuove disposizioni in tema di "Organizzazione delle aziende UU.LL.SS.SS. e Ospedaliere. Linee guida per la predisposizione del nuovo atto aziendale, per l'organizzazione del Dipartimento di Prevenzione e per l'organizzazione del Distretto socio sanitario Articolo 3, comma 1 bis e articolo 7 bis, comma 1 del D.Lgs. 502/1992 e s.m.e i.. L.R. 29 giugno 2012, n. 23". *Bur n. 115 del 27 dicembre 2013*
- [22] Regione Lazio. Determinazione regionale n. G03398 del 19.3.2014. ACN 23 marzo 2005 per la disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale e s.m.i., ACN del 15 dicembre 2005 per la disciplina dei rapporti con i pediatri di libera scelta: Istituzione gruppi di lavoro.
- [23] Regione Lazio. Decreto del Commissario ad Acta 7 ottobre 2015, n. U00474. Linee di indirizzo per la gestione a livello territoriale della presa in carico del paziente cronico e relativo percorso attuativo. *Bur n. 83 del 15 Ottobre 2015*.
- [24] Anoro®. Riassunto delle caratteristiche di prodotto.
- [25] Determina n. 830 del 3 luglio 2015. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Anoro®» (umeclidinio + vilanterolo), ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. *GU Serie Generale n.171 del 25-7-2015*.

Valutazione di budget impact del trattamento di pazienti con BPCO eleggibili ad assumere Anoro®

Roberto Santacroce

INTRODUZIONE

La BPCO rappresenta attualmente uno dei principali problemi di sanità pubblica con un impatto epidemiologico, clinico e socioeconomico in costante crescita (vedi Capitolo 1). In Italia l'onere della BPCO, in termini di costo medio annuo per paziente a carico del SSN, è passato da € 2.100 (range € 1.500- 3.912 a seconda della gravità della malattia) nel 2002 [1], a € 2.723 (range € 913-5.452) registrati dallo studio SIRIO nel 2008 [2], fino a € 3.290 riportati nell'update 2015 dello studio SIRIO [3]. In tutte le analisi il principale driver di costo era rappresentato dai costi diretti, di cui le ospedalizzazioni erano il componente principale (70-90%), mentre solo il 15-20% era imputabile al trattamento farmacologico [1-3]. Il miglioramento dell'aderenza alle linee guida GOLD in termini di diagnosi, stadiazione e approccio terapeutico rappresenta una strategia efficace per l'ottimizzazione degli outcome clinici e il contenimento dei costi di gestione della BPCO [2,4-6].

Nell'ultimo triennio, l'offerta terapeutica disponibile per il trattamento della BPCO si è arricchita, grazie all'avvento di nuove specialità medicinali. In particolare, nel 2015 sono state approvate dall'Agenzia Regolatoria Italiana (AIFA) due nuove combinazioni fisse a base di LAMA/LABA, rispettivamente:

- glicopirronio /indacaterolo 43 mcg/85 mcg [7];
- umeclidinio/vilanterolo 22 mcg/55 mcg [8].

Queste due nuove combinazioni hanno entrambe ricevuto da AIFA:

- il rimborso in Classe A, nella medesima indicazione (come trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi nei pazienti adulti con malattia polmonare ostruttiva

cronica – BPCO) [9,10];

- medesime condizioni di prescrizione ai fini del rimborso (centri prescrittori e PT).

Come già riportato nel presente Report (vedi Capitolo 2) sulla base dell'indicazione rimborsata e dei criteri di stadiazione della BPCO riportati dalle linee guida GOLD, risulta che il place in therapy di questa nuova classe di combinazioni fisse è identificabile nei pazienti con BPCO sintomatica (i.e. dispnoico) e con un numero di riacutizzazioni nell'anno precedente < 1 (fenotipo non riacutizzatore), quindi pazienti GOLD B ed una porzione di pazienti D non frequenti riacutizzatori.

È stata sviluppata una analisi di budget impact allo scopo di stimare l'impatto economico per il SSN, derivante dall'introduzione della nuova classe di combinazioni fisse LAMA/LABA, con particolare riferimento ad Anoro®, nel pattern prescrittivo attuale dei pazienti con BPCO in Italia.

Le analisi di budget impact rappresentano un elemento essenziale della valutazione economica di una tecnologia sanitaria e hanno lo scopo principale di stimare le conseguenze economiche dell'introduzione di una nuova strategia terapeutica all'interno di una specifico setting assistenziale. Le analisi di budget impact costituiscono uno strumento utile a tutti i soggetti coinvolti nella gestione e allocazione dei budget sanitari, in quanto forniscono le basi per la valutazione della sostenibilità finanziaria di una nuova terapia per il primo anno e quelli successivi alla sua introduzione [11].

METODI

È stato sviluppato un modello di budget impact per stimare gli esiti finanziari derivanti dall'introduzione di Anoro® nell'attuale pattern

prescrittivo per i pazienti con BPCO in Italia e secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), a tre anni dalla prima commercializzazione di Anoro®. Il modello è stato sviluppato utilizzando Microsoft Excel, seguendo lo schema raccomandato dalle linee guida ISPOR e riportato in Figura 1 [11].

Le risorse considerate nell'analisi di budget impact riguardano esclusivamente i costi farmaceutici. Non sono stati presi in esame i costi non differenziali tra le due strategie, cioè quelli legati alla diagnosi e alle visite specialistiche, per i quali non esistono evidenze di superiorità di alcuna classe di farmaci, sulla porzione di popolazione BPCO entrata in analisi. Inoltre, non vengono valutati i costi legati alla gestione delle riacutizzazioni (sia domiciliari sia che richiedano ospedalizzazione), in quanto la popolazione che entra in analisi è caratterizzata da un basso rischio di riacutizzazione, per riflettere

le caratteristiche dei pazienti studiati durante lo sviluppo clinico di Anoro® (vedi Capitolo 2).

Popolazione

La popolazione affetta da BPCO e target del trattamento con LAMA/LABA (Anoro®) è stata stimata a partire da una coorte aperta (incidente con accumulo) e con orizzonte temporale di 3 anni. La prevalenza della BPCO è stata individuata applicando i dati epidemiologici alla popolazione ≥ 45 anni, residente in Italia al 1 gennaio 2014 [12]. In ogni anno successivo al primo, una quota di casi incidenti entra a far parte della popolazione target e una frazione di pazienti muore ed esce dal modello. Tali dati sono stati ottenuti dal tasso di crescita naturale fornito dall'ISTAT [13]. Il tasso di prevalenza di BPCO è stato elaborato a partire dal dato riportato nel report Health Search 2013-2014,

FIGURA 1

STEP DI UN'ANALISI DI BUDGET IMPACT SECONDO LE LINEE GUIDA ISPOR. MODIFICATO DA [11]

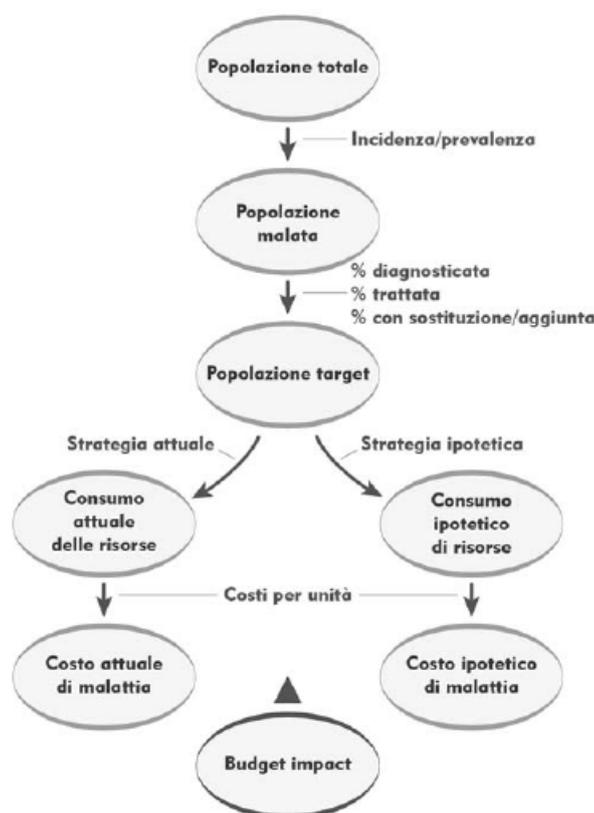


TABELLA 1

DEFINIZIONE DELLA POPOLAZIONE TARGET				
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3	FONTE
POPOLAZIONE (N.)	30.074.117	30.025.998	29.977.957	[12]
TASSO DI CRESCITA NATURALE (%)	-0,16	-0,16	-0,16	[13]
PREVALENZA (%)	5,03	5,03	5,03	[14]
INCIDENZA (%)	-	0,47	0,47	[15]
STIMA PZ AFFETTI DA BPCO (N.)	1.512.705	1.651.407	1.648.765	
PZ IN CLASSE GOLD B (%)	37,90	37,90	37,90	[17]
PZ IN CLASSE B ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO (NON FREQUENTI RIACUTIZZATORI) (%)	92,70	92,70	92,70	[17]
PZ IN CLASSE GOLD D (%)	39,50	39,50	39,50	[17]
PZ IN CLASSE D ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO (NON FREQUENTI RIACUTIZZATORI) (%)	82,00	82,00	82,00	[17]
PZ ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO CON ANORO® (N.)	1.021.429	1.115.085	1.113.301	
PZ NON TRATTATI (%)	-	-	-	Assenza di dati di letteratura
PZ ELEGGIBILI E TRATTATI (N.)	1.021.429	1.115.085	1.113.301	

specifico per fascia d'età e sesso [14], mentre il dato di incidenza deriva da uno studio osservazionale condotto su 5.000 pazienti di sesso maschile seguiti per 10 anni, secondo il quale in Italia il tasso di incidenza annuo di BPCO è pari allo 0,47% della popolazione residente [15]. Applicando alla popolazione residente il tasso di crescita naturale e i tassi di prevalenza e incidenza, si individua il numero totale di pazienti affetti da BPCO.

La popolazione target di pazienti con BPCO eleggibile al trattamento con Anoro® è stata individuata nei pazienti classificati in stadio GOLD B e D non frequenti riacutizzatori che, per gravità della patologia, sono candidabili a ricevere combinazioni fisse a base di LAMA/LABA [16]. Per ottenere il numero di pazienti eleggibili al trattamento con Anoro® è perciò stato necessario applicare le percentuali di pazienti classificati negli stadi B e D e la relativa quota di pazienti non frequenti riacutizzatori. Tali percentuali sono tratte da uno studio spagnolo del 2014 [17] che ha analizzato i dati derivanti dallo studio CHAIN, studio multicentrico osservazionale, e ha determinato la distribuzione dei pazienti con BPCO tra gli

stadi GOLD A, B, C e D suddividendoli a loro volta tra frequenti e non frequenti riacutizzatori.

In origine il modello prevedeva anche la possibilità di escludere dalla coorte in analisi la percentuale di pazienti eleggibili al trattamento che non vengono trattati, ma in assenza di dati di letteratura il dato non è stato considerato.

In Tabella 1 sono riportati i dati di input utilizzati per definire la popolazione target nei tre anni di simulazione e la fonte da cui sono tratti.

Scenari di trattamento

I pazienti target sono stati distribuiti nei regimi terapeutici di base, ripartiti per classi di farmaci, attualmente approvati e prescritti nella pratica clinica italiana per il trattamento di patologie respiratorie. La scelta delle classi da considerare è stata effettuata consultando i dati derivanti da una simulazione dei comportamenti prescrittivi dei medici prescrittori in BPCO, validata da un board multidisciplinare di clinici. Le strategie più prescritte e che pertanto sono state considerate nell'analisi sono:

- LABA in monoterapia (salmeterolo,

indacaterolo, altri LABA approvati e utilizzati in Italia in forma aggregata);

- LAMA in monoterapia (tiotropio, glicopirronio, aclidinio);
- associazioni fisse ICS/LABA (fluticasone furoato/vilanterolo, fluticasone propionato/salmeterolo, budesonide/formoterolo, beclometasone/formoterolo, fluticasone propionato/formoterolo);
- triplice terapia (ICS/LABA+LAMA);
- LAMA+LABA in associazione estemporanea;
- altro (xantine, antileucotriene, inibitori fosfodiesterasi-4, SABA, SAMA, FANS).

Per quanto riguarda le associazioni fisse a base LAMA/LABA, sebbene Anoro[®] presenti per l'anno solare 2015 un prezzo inferiore del 12,5%, glicopirronio /indacaterolo non è stato inserito nell'analisi in quanto, data la recente immissione in commercio, risulterebbe poco realistico stimare uno spostamento di prescrizioni da Ultibro[®] ad Anoro[®] nel corso del primo anno. Successivamente, dal 1 gennaio 2016, Ultibro[®] ed Anoro[®] avranno lo stesso prezzo e, pertanto, non ci sarebbe un impatto economico misurabile dallo spostamento di prescrizioni da un farmaco all'altro.

Scenario attuale

Lo scenario attuale di ripartizione percentuale dei pazienti nelle singole classi di farmaci disponibili deriva da una simulazione degli scenari di prescrizione, successivamente validati da un board di clinici. Tale simulazione è riportata in Tabella 2.

TABELLA 2

SCENARIO ATTUALE DI TRATTAMENTO PER LA BPCO	
TERAPIA	RIPARTIZIONE DEI PAZIENTI (%)
Anoro [®]	0
LAMA	22,15
LABA	4,80
ICS/LABA	30,63
ICS/LABA+LAMA	31,48
LAMA+LABA	5,94
Altro	5,01

Scenario ipotetico

Nello scenario ipotetico si è stimato l'impatto in tre anni, derivante dall'introduzione di Anoro[®] nel pattern prescrittivo della BPCO con percentuali annuali di utilizzo crescente nella porzione di popolazione target. In particolare, si stima che Anoro[®] acquisirà le percentuali di pazienti che attualmente ricevono terapie contenenti ICS/LABA ritenute inappropriate, cioè prescritte a pazienti non riacutizzatori. Nell'analisi dei profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento riportata nel Rapporto OsMed 2014 [6], infatti, la percentuale di pazienti non frequenti riacutizzatori in trattamento con ICS rappresenta uno degli indicatori di appropriatezza d'uso dei farmaci per il trattamento delle sindromi ostruttive delle vie respiratorie la cui variazione influisce sullo stato di salute del paziente e sul costo di gestione della patologia. In particolare, la riduzione dell'1% della quota di ICS non appropriata (stimata intorno al 55% del totale dei pazienti in trattamento con ICS) comporterebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica pari a di € 353.515 [6].

La fonte principale di prescrizioni acquisite da Anoro[®] deriva da pazienti che sarebbero stati trattati con:

- combinazioni estemporanee di LAMA+LABA, con un vantaggio potenziale in termini di aderenza al trattamento e di semplificazione della terapia del paziente BPCO, con conseguente aumento di efficienza del trattamento;
- singoli broncodilatatori, in quanto gli studi di fase III condotti su Anoro[®] hanno evidenziato un miglioramento della funzionalità polmonare e della sintomatologia (affanno e QALY) sia rispetto ai monocomponenti (umeclidinio e vilanterolo), sia verso un singolo broncodilatatore come tiotropio [9] (vedi Capitolo 2).

La restante parte di prescrizioni acquisite da Anoro[®] nel modello sono state sottratte da tutte le altre terapie prese in considerazione, in modo da produrre un cambiamento del pattern prescrittivo attuale verso uno potenzialmente più appropriato, grazie alla riduzione della componente corticosteroidica, presente nelle terapie a base di ICS/LABA e ICS/LABA+LAMA, su un fenotipo di paziente BPCO, non frequente riacutizzatore.

Sulla base di questo razionale, in Tabella 3 è riportata la distribuzione ipotetica dei pazienti nei tre anni di analisi, validata da un board multidisciplinare di clinici.

TABELLA 3

SCENARIO IPOTETICO DI TRATTAMENTO PER LA BPCO			
TERAPIA	RIPARTIZIONE DEI PAZIENTI (%)		
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
Anoro®	6,00	11,00	16,00
LAMA	21,25	20,50	19,59
LABA	4,20	3,70	3,20
ICS/LABA	29,61	28,76	27,91
ICS/LABA+LABA	30,40	29,50	28,60
LAMA+LABA	4,44	3,19	2,10
Altro	4,11	3,36	2,61

Costi annuali di acquisizione farmaci

Il costo annuale di ogni strategia terapeutica deriva dal calcolo del costo medio giornaliero di ogni principio attivo, mediante ponderazione dei prezzi delle singole confezioni prescritte [18] per le ripartizioni intraclassa dei diversi principi attivi che il board di clinici ha validato, secondo propria esperienza clinica e sulla base della dose media raccomandata in RCP (Tabella 4). Il costo medio giornaliero così ottenuto è stato moltiplicato per l'aderenza al trattamento, ottenendo il costo farmaceutico annuale. Sulla base del dato riportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità è stata assunta un'aderenza, intesa come numero di giorni annui di assunzione del farmaco, pari al 50% [19].

Analisi di sensibilità

Per verificare la robustezza dei risultati ottenuti è stata condotta un'analisi di sensibilità a una via, nella quale sono state fatte variare le percentuali di prevalenza della BPCO e di aderenza al trattamento. Sono stati scelti questi due parametri in quanto in entrambi i casi i dati presenti in letteratura sono disomogenei. In particolare, la percentuale di prevalenza utilizzata nell'analisi di sensibilità (3,80%) deriva dall'indagine multiscopo ISTAT riferita agli anni

TABELLA 4

COSTI MEDI GIORNALIERI PER PAZIENTE PER CLASSE DI TRATTAMENTO, PONDERATI PER L'ADERENZA AL TRATTAMENTO

TERAPIA	COSTO MEDIO/DIE (€/PZ)
Anoro®	1,04
LAMA	0,84
LABA	0,61
ICS/LABA	1,11
LAMA + LABA	1,44
ICS/LABA + LAMA	1,97
Altro	0,35

LAMA = glicopirronio, aclidinio, tiotropio;
LABA = salmeterolo, indacaterolo, altri LABA;
ICS/LABA = vilanterolo-fluticasone; salmeterolo-fluticasone; beclometasone-formoterolo; budesonide-formoterolo; formoterolo-fluticasone
LAMA+LABA = tiotropio + indacaterolo; tiotropio + salmeterolo; tiotropio + altri laba; glicopirronio + indacaterolo; glicopirronio + salmeterolo; glicopirronio + altri LABA; aclidinio + indacaterolo; aclidinio + salmeterolo; aclidinio + altri LABA
ICS/LABA+LABA = vilanterolo-fluticasone + tiotropio; vilanterolo-fluticasone + glicopirronio; vilanterolo-fluticasone + aclidinio; salmeterolo-fluticasone + tiotropio; salmeterolo-fluticasone + glicopirronio; salmeterolo-fluticasone + aclidinio; beclometasone-formoterolo + tiotropio; beclometasone-formoterolo + glicopirronio; beclometasone-formoterolo + aclidinio; budesonide-formoterolo + tiotropio; budesonide-formoterolo + glicopirronio; budesonide-formoterolo + aclidinio; formoterolo-fluticasone + tiotropio; formoterolo-fluticasone + glicopirronio; formoterolo-fluticasone + aclidinio

2012-2013 [20], mentre la percentuale di aderenza deriva da una review condotta da Di Matteo nel 2004, che riporta un'aderenza al trattamento nelle patologie polmonari pari al 68,8% [21].

RISULTATI

Costi annuali per paziente

In Tabella 5 sono riportati i costi annuali per paziente per classe di trattamento, ponderati per l'aderenza al trattamento.

Ridistribuzione dei pazienti

Il numero totale di pazienti trattati per ciascun anno considerato nell'analisi è uguale nei due scenari. Non è stato infatti possibile

applicare, per mancanza di evidenze a supporto, un effetto delle singole terapie su mortalità e/o evoluzione fra stadi di malattia. In Tabella 6 è riportato il numero di pazienti destinati alle diverse strategie terapeutiche nei due scenari in analisi.

Budget impact

I risultati dell'analisi evidenziano che, su una popolazione BPCO stimata eleggibile e trattata di 1.021.429 pazienti al primo anno, 1.115.085 al secondo anno e 1.113.301 pazienti al terzo anno, l'introduzione di Anoro® nel pattern prescrittivo della BPCO, con percentuali annuali di utilizzo crescente nella porzione

di popolazione target, comporterebbe un potenziale risparmio per il SSN pari a € 1.662.899,73, € 3.067.976,97 e € 6.872.702,94 nel corso del primo, secondo e terzo anno di trattamento, rispettivamente (Tabella 7 e Figura 2). In Tabella 7 sono inoltre riportati i risultati cumulati per 3 anni dell'analisi di budget impact, dai quali emerge un risparmio totale per il SSN, derivante dal trattamento triennale con Anoro®, pari a € 11.863.787. In Tabella 8 sono riportati i risultati di budget impact cumulati per 3 anni suddivisi per Regione.

Analisi di sensibilità

I risultati dell'analisi di sensibilità a una via hanno evidenziato l'impatto della variazione della percentuale di prevalenza e di aderenza sul potenziale risparmio derivante dall'introduzione di Anoro®. In particolare, come riportato in Tabella 9 l'utilizzo del dato di prevalenza derivante dall'indagine multiscopo ISTAT influenza il numero di pazienti eleggibili al trattamento con Anoro® aumentando il costo totale annuo per il trattamento della BPCO (Tabella 9). L'utilizzo della percentuale di aderenza al trattamento derivante dallo studio di Di Matteo invece, influenza in prima battuta il costo medio annuo per paziente (Tabella 10) e, di conseguenza, il costo totale per ogni anno di trattamento (Tabella 11). In entrambi i casi l'introduzione di Anoro® si riflette in un risparmio di spesa per il SSN (Tabella 9 e Tabella 10).

TABELLA 5

COSTO ANNUO PER PAZIENTI SPECIFICO PER STRATEGIA TERAPEUTICA, PONDERATI PER L'ADERENZA AL TRATTAMENTO	
TERAPIA	COSTO MEDIO/DIE (€/PZ)
Anoro®	380,57
LAMA	306,44
LABA	224,13
ICS/LABA	405,51
LAMA + LABA	524,17
ICS/LABA + LAMA	720,19
Altro	64,75

TABELLA 6

DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI NELLE DIVERSE STRATEGIE DI TRATTAMENTO NEI DUE SCENARI						
TERAPIA	PAZIENTI (N.)					
	ANNO 1		ANNO 2		ANNO 3	
	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO
Anoro®	-	61.286	-	122.659	-	178.128
LAMA	226.240	217.047	246.985	228.586	246.589	218.089
LABA	49.046	42.918	53.543	41.277	53.458	35.645
ICS/LABA	312.828	302.410	341.512	320.660	340.965	310.684
LAMA+LABA	60.641	45.319	66.201	35.536	66.095	23.344
ICS/LABA+LABA	321.514	310.482	350.994	328.915	350.432	318.369
Altro	51.159	41.967	55.850	37.451	55.761	29.042
Totale	1.021.429	1.021.429	1.115.085	1.115.085	1.113.301	1.113.301

TABELLA 7

RISULTATI DELL'ANALISI DI BUDGET IMPACT PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI TARGET CON BPCO

	COSTO TERAPIA (€)							
	ANNO 1		ANNO 2		ANNO 3		CUMULATO PER 3 ANNI	
	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO
Anoro®	0,00	23.323.708,87	0,00	46.680.863,47	0,00	65.363.506,64	0,00	135.368.078,98
LAMA	69.329.819,22	66.512.729,61	75.686.757,82	70.048.538,96	75.565.659,01	66.831.873,47	220.582.236,05	203.393.142,04
LABA	10.992.942,18	9.619.317,09	12.000.898,92	9.251.678,98	11.981.697,48	7.989.230,30	34.975.538,58	26.860.226,37
ICS/LABA	126.853.602,59	122.628.812,14	138.484.969,47	130.029.330,31	138.263.393,52	125.983.960,59	403.601.965,57	378.642.103,04
LAMA+LABA	31.786.219,61	23.755.134,15	34.700.738,19	18.627.050,87	34.645.217,01	12.236.416,07	101.132.174,81	54.618.601,09
ICS/LABA+LAMA	231.551.568,53	223.606.828,14	252.782.824,01	236.881.950,64	252.378.371,49	229.286.834,08	736.712.764,03	689.775.612,87
Altro	3.312.796,55	2.717.518,93	3.616.551,04	2.425.142,20	3.610.764,56	1.880.578,98	10.540.112,15	7.023.240,12
Totale	473.826.948,67	472.164.048,94	517.272.739,45	513.944.555,43	516.445.103,07	509.572.400,13	1.507.544.791,19	1.495.681.004,50
Budget Impact	-1.662.899,73		-3.067.976,97		-6.872.702,94		-11.863.786,69	

TABELLA 8

RISULTATI DI BUDGET IMPACT CUMULATI PER 3 ANNI SUDDIVISI PER REGIONE

	COSTO TERAPIA CUMULATO PER 3 ANNI (€)		BUDGET IMPACT (€)
	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO	
PIEMONTE	120.678.683,98	119.723.673,57	-955.010,41
VALLE D'AOSTA	3.262.858,21	3.237.021,32	-25.836,90
LOMBARDIA	248.794.423,59	246.864.252,80	-1.930.170,78
TRENTINO	24.590.490,85	24.400.433,33	-190.057,52
VENETO	123.792.362,26	122.836.916,18	-955.446,08
FRIULI VENEZIA GIULIA	34.938.556,19	34.670.761,05	-267.795,14
LIGURIA	48.851.095,89	48.466.965,91	-384.129,97
EMILIA ROMAGNA	120.150.582,35	119.219.745,59	-930.836,75
TOSCANA	103.624.322,11	102.808.056,30	-816.265,82
UMBRIA	24.899.583,16	24.705.581,03	-194.002,13
MARCHE	43.604.891,90	43.275.205,47	-329.686,43
LAZIO	139.819.779,47	138.714.556,87	-1.105.222,60
ABRUZZO	35.233.492,44	34.961.013,80	-272.478,64
MOLISE	8.595.323,41	8.528.865,64	-66.457,76
CAMPANIA	116.445.779,74	115.490.678,42	-955.101,32
PUGLIA	92.618.473,67	91.866.778,43	-751.695,24
BASILICATA	14.404.217,12	14.289.032,11	-115.185,02
CALABRIA	46.179.040,55	45.810.892,43	-368.148,12
SICILIA	115.425.010,82	114.500.083,63	-924.927,19
SARDEGNA	44.341.661,21	44.016.328,32	-325.332,89

FIGURA 2

RISULTATI DELL'ANALISI DI BUDGET IMPACT PER IL TRATTAMENTO TRIENNALE DEI PAZIENTI TARGET CON BPCO

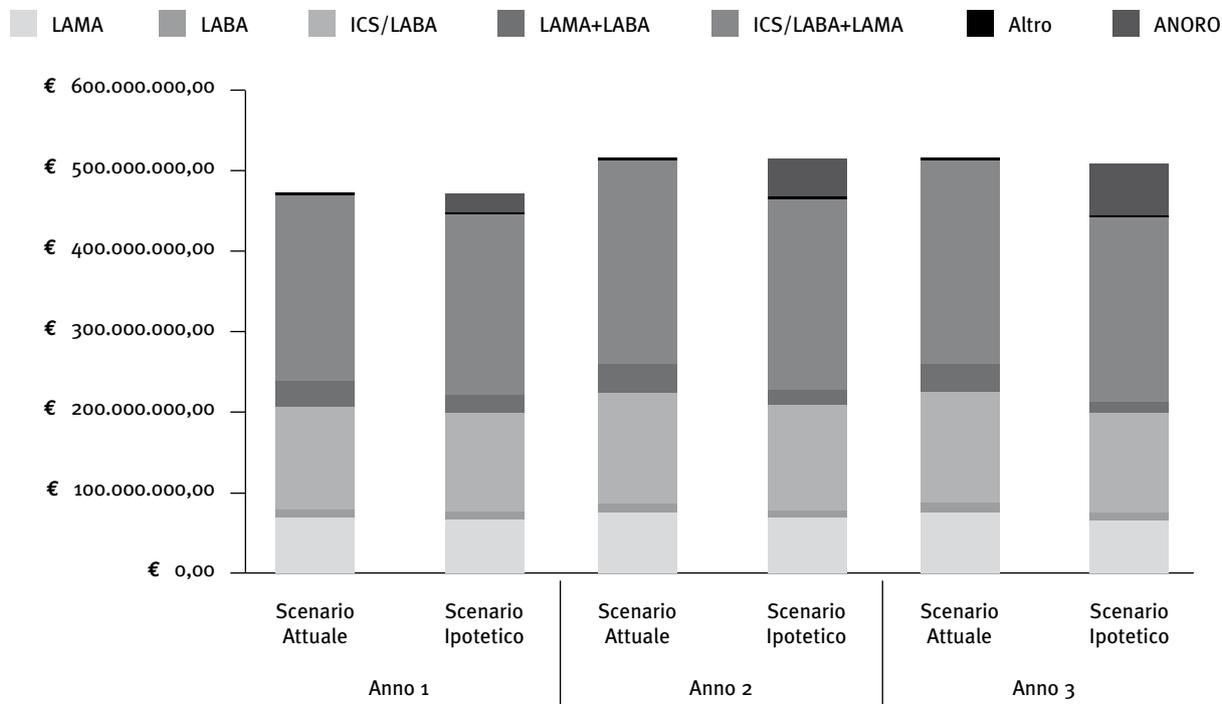


TABELLA 9

RISULTATI DELL'ANALISI DI BUDGET IMPACT AL VARIARE DELLA PERCENTUALE DI PREVALENZA (PREVALENZA = 3,80% [20]; ADERENZA = 50% [19])

	ANNO 1		ANNO 2		ANNO 3		CUMULATO PER 3 ANNI	
	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO
PAZIENTI ELEGIBILI AL TRATTAMENTO (N.)	1.559.946	1.559.946	1.750.082	1.750.082	1.747.282	1.747.282		
COSTO TOTALE ANNUO (€)	723.637.792,82	721.098.179,80	811.839.337,35	806.615.882,67	810.540.394,41	799.753.955,90	2.346.017.525	2.327.468.018
BUDGET IMPACT (€)	-2.539.613,03		-5.223.454,68		-10.786.438,51		-18.549.506	

TABELLA 10

COSTI ANNUI PER PAZIENTE, PONDERATI PER L'ADERENZA, CHE SI OTTENGONO AL VARIARE DELLA PERCENTUALE DI ADERENZA (PREVALENZA = 5,03% [14]; ADERENZA = 68,8% [21])

TERAPIA	COSTO MEDIO/DIE (€/PZ)
Anoro®	523,67
LAMA	421,67
LABA	308,41
ICS/LABA	557,98
LAMA + LABA	721,26
ICS/LABA + LAMA	990,98
Altro	89,10

TABELLA 11

 RISULTATI DELL'ANALISI DI BUDGET IMPACT AL VARIARE DELLA PERCENTUALE DI ADERENZA AL TRATTAMENTO
 (PREVALENZA = 5,03% [14]; ADERENZA = 68,8% [21])

	ANNO 1		ANNO 2		ANNO 3		CUMULATO PER 3 ANNI	
	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO	SCENARIO ATTUALE	SCENARIO IPOTETICO
PAZIENTI ELEGIBILI AL TRATTAMENTO (N.)	1.021.429	1.021.429	1.115.085	1.115.085	1.113.301	1.113.301		
COSTO TOTALE ANNUO (€)	651.985.881,37	649.697.731,34	711.767.289,48	707.187.708,26	710.628.461,82	701.171.622,58	2.074.381.633	2.058.057.062
BUDGET IMPACT (€)	-2.288.150,03		-4.579.581,22		-9.456.839,24		-16.324.570	

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Per l'analisi dell'impatto economico derivante dall'introduzione di Anoro® nel pattern prescrittivo italiano attuale dei pazienti BPCO dispnoici, non frequenti riacutizzatori, è stato scelto di utilizzare l'Analisi di Impatto sul Budget con un orizzonte temporale di tre anni, rispetto ad altre analisi che sono solite essere condotte nella valutazione economica di farmaci. Il motivo di tale scelta è da ricondursi alla finalità stessa del report HTA di Anoro®: ponendosi come obiettivo la valutazione multidisciplinare della nuova tecnologia, necessaria tanto al decisore quanto al clinico nazionale, regionale e locale, si è scelto di rinunciare all'analisi di Costo-Efficacia che avrebbe prodotto un risultato (rapporto incrementale costo-efficacia - ICER) che mal si adatterebbe a prendere decisioni in ambito di patologie croniche, ad alta prevalenza e per le quali esistono numerose alternative attualmente disponibile al prescrittore. Al contrario, uno strumento come l'Analisi di Impatto sul Budget, che fornisca al decisore un risultato economico-finanziario puntuale, calato nella pratica clinica quotidiana e che dia anche la dimensione della spesa differenziale per la popolazione BPCO con basso rischio di riacutizzazione, può rappresentare uno strumento più efficace.

Un forte discrimine nei risultati finali dell'analisi è rappresentata dalla variazione in termini assoluti del numero di pazienti in trattamento per BPCO. Questo discrimine è rappresentato da:

- l'assenza di dati disponibili in letteratura su percentuali di pazienti BPCO sotto-trattati o non trattati;
- la variabilità dei dati di prevalenza, per

la quale è stata presentata un'analisi di sensibilità;

- la percentuale di pazienti eleggibili al trattamento con Anoro®. In questa analisi infatti sono stati fatti entrare solo pazienti dispnoici, a basso rischio di riacutizzazione per i quali il trattamento a base di Anoro® ha dimostrato la sua efficacia e in base ai quali l'autorità regolatoria ha ritenuto di riconoscere il rimborso in classe A. Qualora fosse stato simulato un ingresso di Anoro® su tutti i fenotipi di paziente BPCO, l'utilizzo sulla percentuale di pazienti frequenti riacutizzatori, per la quale risulta di comprovata efficacia un'altra categoria di farmaci indicati in BPCO, non avrebbe trovato forte razionale, dal punto di vista sia clinico sia delle percentuali di sostituzione allo scenario attuale. Una proiezione di utilizzo su pazienti non studiati nei trial registrativi di fase III avrebbe prodotto infine una valutazione poco riproducibile nella pratica clinica.

L'introduzione sul panorama dell'offerta terapeutica in BPCO di Anoro® e conseguente utilizzo crescente non produce, secondo questa analisi, un aumento di costi per il Servizio Sanitario Nazionale, bensì comporterebbe un risparmio di € 11.863.787 in 3 anni. Il risparmio derivante dall'introduzione di Anoro® su una coorte di pazienti BPCO dispnoici è provocato dall'effetto di sostituzione attesa nei confronti di pazienti attualmente trattati con combinazioni estemporanee di LAMA+LABA e con terapia a base di corticosteroidi (ICS/LABA e ICS/LABA+LAMA), considerate inappropriate. Questo nuovo scenario atteso,

genererà un risparmio tale da coprire il maggior costo di trattamento di pazienti che prima dell'immissione in commercio di Anoro[®] sarebbero stati trattati con i broncodilatatori in monoterapia (LABA e/o LAMA).

C'è infine da rimarcare che anche le percentuali di utilizzo di Anoro[®] potrebbero essere influenzate, nella pratica clinica, dalla peculiarità che caratterizza, dal punto di vista regolatorio, l'intera classe di associazioni fisse a base di LABA e LAMA. Come riportato nel Capitolo 4, Anoro[®] è rimborsato in classe A e classificato ai fini della fornitura, quale medicinale soggetto a prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti individuati dalle Regioni (RRL) mediante diagnosi-piano terapeutico (PT), come da GU del 25-7-2015. Il MMG potrà continuare la prescrizione del farmaco, fino alla scadenza del PT. La presenza dei singoli broncodilatatori LAMA e LABA tra le alternative terapeutiche disponibili per la prescrizione da parte dei MMG, potrebbero indurre un minor risparmio, stimato di circa 46,5 Milioni di Euro in tre anni, dato il limite prescrittivo imposto. Questo fenomeno potrebbe essere maggiormente accentuato dalla tipologia di pazienti per cui Anoro[®] è stato studiato e rimborsato. Il paziente dispnoico, con basso rischio di riacutizzazioni è maggiormente verosimile che sia assistito in prima istanza dal MMG e non da un centro specialistico.

In questo setting predisposto, assume ancora maggior valore la necessità di modelli di integrazione ospedale-centri specialistico-territorio, con un ancora più spiccato ruolo del MMG, inteso come *Gate Keeper* e dello specialista come primo prescrittore, al fine di

raggiungere una gestione efficace ed efficiente del paziente con BPCO e, al contempo, un risparmio per il SSN.

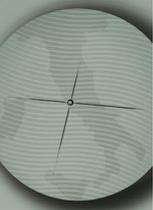
È stato infine valutato l'impatto che può avere, dal punto di vista economico nella prospettiva del SSN, l'introduzione del meccanismo del PT per la prescrizione di Anoro[®]. La durata del PT, recentemente estesa ad un anno indurrà la necessità, per il paziente trattato con Anoro[®] o con qualsiasi farmaco appartenente alla classe LAMA/LABA, di accedere una volta l'anno a una prestazione specialistica ambulatoriale, per la redazione e rinnovo del Piano stesso.

È stato perciò valorizzato il costo di una visita ambulatoriale [22] e moltiplicato il valore unitario per i pazienti stimati accedere alla terapia a base di Anoro[®]. Il costo per l'accesso alla visita produrrebbe un impatto in termini di costi diretti sanitari, non farmaceutici di circa 4,5 Milioni di Euro in tre anni. Il costo sorgente per le visite ambulatoriali porterà di conseguenza a una riduzione del risparmio generato da Anoro[®], in termini di costi diretti sanitari, da 11,8 a 7,3 Milioni di Euro in tre anni.

La necessità del paziente di sottoporsi a visita specialistica, potrebbe d'altra parte comportare una più efficace presa in carico del paziente BPCO, con un conseguente aumento dell'aderenza, della compliance e degli esiti sanitari del trattamento. Livelli adeguati di aderenza al trattamento (> 80%), su pazienti con BPCO di stadio moderato e grave, sono infatti associati significativamente con rischio ridotto di morte e di ammissione in ospedale dovuta a riacutizzazione [23].

Bibliografia

- [1] Dal Negro R, Berto P, Tognella S, et al. Cost-of-illness of lung disease in the TriVeneto Region, Italy: the GOLD Study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57: 3-9.
- [2] Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). *Respir Med* 2008; 102: 92-101.
- [3] Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P, et al. Costs of illness analysis in Italian patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an update. *Clinicoecon Outcomes Res* 2015; 7: 153-9.
- [4] Zaniolo O, Bettoncelli G, Bosio G. Ricerca, assistenza e programmazione: dall'audit clinico al modello di impatto sul budget nella BPCO. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2011; 12: 5-19.
- [5] Ripellino C, Guasconi A, Heiman F. L'impatto dell'aderenza alle linee guida GOLD sul budget del SSN negli anni, in un mercato in continuo cambiamento. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2014; 15: 5-14.
- [6] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali - OsMed. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto Nazionale 2014. Disponibile online su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia>



- rapporto-osmed-2014 (ultimo accesso Luglio 2015).
- [7] Determina n. 417 del 13 aprile 2015. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Ultibro Breezhaler» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. GU Serie Generale n.96 del 27-4-2015.
- [8] Determina n. 830 del 3 luglio 2015. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Anoro®» (umeclidinio + vilanterolo), ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. GU Serie Generale n.171 del 25-7-2015.
- [9] Anoro®. Riassunto delle caratteristiche di prodotto.
- [10] Ultibro. Riassunto delle caratteristiche di prodotto.
- [11] Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health* 2014; 17: 5-14.
- [12] ISTAT. Demografia in cifre. Disponibile online su: <http://demo.istat.it/> (ultimo accesso Luglio 2015)
- [13] Crescita naturale (tasso di) 2014: differenza tra il tasso di natalità e il tasso di mortalità (dati ISTAT 2015).
- [14] Health Search. VIII report. Istituto di ricerca della società italiana di medicina generale. Anno 2013/2014. Disponibile online su: http://healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/VIIIReport_2013-2014/VIII%20Report%20HS.pdf (ultimo accesso Luglio 2015).
- [15] De Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 32-9.
- [16] GOLD 2015. Strategie di trattamento GOLD 2015 - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2015. <http://new2.goldcopd.it/index.php/2013-06-30-18-04-13/documenti-gold-2015>
- [17] Casanova et al. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. *Respiratory Research* 2014, 15: 3
- [18] Informatore Farmaceutico 2014. Disponibile online su www.codifa.it (ultimo accesso Luglio 2015).
- [19] World Health Organization. 2003. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization.
- [20] ISTAT. Indagine Multiscopo - Anno 2013. Disponibile online su: <http://www.istat.it/it/archivio/144093> (ultimo accesso Luglio 2105).
- [21] DiMatteo MR. Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations. A Quantitative Review of 50 Years of Research. *Med Care* 2004; 42: 200-9.
- [22] Nomenclatore Tariffario. Tariffe massime Prestazioni Di Assistenza Specialistica Ambulatoriale. Supplemento ordinario n. 8 alla GU Serie generale - n. 23 del 28-1-2013.
- [23] Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009; 64: 939-43.



Elementi chiave per i decisori

Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui

- La Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una condizione comune, complessa, ed eterogenea e rappresenta attualmente uno dei principali problemi di sanità pubblica con un impatto epidemiologico, clinico e socioeconomico in costante crescita.
- Facendo riferimento alla *World Health Organization* (WHO) il tasso di mortalità in Italia negli anni 2000-2012 è passato da 21/100000 abitanti a 15/100000. Nello stesso 2012 la stima del *Global Burden of Disease Study* collocava la BPCO nel 2010 al terzo posto fra le cause di morte a livello globale.
- In Italia, i dati di prevalenza sono piuttosto eterogenei e sono ottenuti in modi diversi attraverso rilevazioni campionarie, registri di pazienti, modelli probabilistici. L'ISTAT per gli anni 2012-2013, presenta una stima di prevalenza di bronchite cronica e enfisema pari a 3,8%, con differenza non significativa fra maschi e femmine, con valori non superiori a 1,3% nelle soggetti fino a 44 anni, e superiori a 13% nei superiori a 70 anni. Health Search, riporta una prevalenza pari al 2,8% della popolazione generale evidenziando anche un rapporto di prevalenza maschi/femmine pari a 1,57. Alcuni dati tratti da registri amministrativi (SDO, registro di mortalità e la farmaco-utilizzazione individuale) riportano prevalenze fra 4 e 6,7% della popolazione distribuite in quattro aree del Paese.
- In Italia l'onere della BPCO, in termini di costo medio annuo per paziente è aumentato nel corso degli anni e nel 2015 si attesta intorno a € 3.290, così come riportato nello studio SIRIO. A livello mondiale è stato calcolato un valore di DALY (*Disability-Adjusted Life Year*), che deriva dalla somma degli anni di vita persi a causa di una mortalità prematura e degli anni di vita in buona salute persi per l'incidere di una condizione di malattia, pari a circa 92 milioni di anni nel 2012, in aumento di circa 3 milioni di anni rispetto al dato del 2000. Contemporaneamente, il valore percentuale di DALY per BPCO è passato dal 3,1 al 3,4% del totale di DALY nel medesimo periodo 2000-2012, a fronte di una diminuzione di circa 3 milioni di YLL e di un aumento di 6 milioni di YLD nel periodo 2000-2012. I dati italiani confermano inoltre un decremento di 22.000 DALY, un decremento di 48.000 YLL e un aumento di 26.000 YLD. Sembra quindi chiaro che la riduzione della disabilità dovuta a BPCO debba essere l'obiettivo principale dell'intervento sanitario volto a ridurre il carico di malattia.
- Nel corso degli anni sono state sviluppate in modo sistematico linee guida per la gestione pratica della BPCO per aiutare medici e pazienti nelle scelte riguardanti le cure più appropriate nelle diverse circostanze cliniche. La *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), un progetto congiunto del *National Heart, Lung, and Blood Institute* e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, ha realizzato nel 2001 la prima di una generazione di linee guida rigorose ed evidence-based. In seguito si sono diffusi una serie di documenti quali quello del *British National Collaborating Center for Chronic Conditions and Institute for Clinical Excellence*, le linee guida spagnole (GesEPOC) e quelle italiane dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGE.NA.S.). Tuttavia tra questi documenti, nonostante sia stata condiviso lo stesso

rigore metodologico, vi sono molte discrepanze clinicamente rilevanti sia nei diversi metodi di classificazione di gravità della BPCO che nelle raccomandazioni per la terapia.

- Secondo le linee guida italiane l'obiettivo principale della terapia farmacologica di mantenimento della BPCO è la broncodilatazione. I broncodilatatori *long-acting* (LABA, LAMA) per via inalatoria sono il trattamento di prima linea dei pazienti con BPCO stabile.
- I farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA o LAMA) sono più semplici da usare e più efficaci nell'alleviare i sintomi rispetto ai farmaci broncodilatatori a breve durata d'azione e sono in grado di ridurre le riacutizzazioni e le conseguenti ospedalizzazioni, i sintomi e di conseguenza la qualità della vita.
- Le patologie ostruttive respiratorie si caratterizzano per avere bassi livelli di aderenza alla terapia, così come evidenziato da una recente revisione, che riporta un'aderenza al trattamento nelle patologie polmonari pari al 68,8%; la WHO stima che nella vita reale la percentuale di aderenza ad un regolare trattamento farmacologico di lunga durata, quale si richiede in molte malattie croniche, si aggiri attorno al 50%.
- In Italia il rapporto OsMed del 2014, ha riferito il raggiungimento dell'acquisizione di un numero di dosi pari ad almeno 80% delle dosi giornaliere nel 13,9% dei pazienti affetti da BPCO, con una frequenza minore nelle regioni meridionali, nelle donne, nei soggetti più giovani e, presumibilmente, nei soggetti con una minor gravità della malattia. La non-aderenza rappresenta un grande problema specialmente nella gestione delle malattie croniche in cui quasi sempre dopo la diagnosi è indicata una regolare terapia di mantenimento nel tempo.
- Negli ultimi anni l'offerta terapeutica si è arricchita. Nel 2015 sono state approvate in Italia due nuove combinazioni fisse a base di LAMA/LABA: glicopirronio / indacaterolo e umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) ed entrambe hanno ricevuto la stessa indicazione (trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi nei pazienti adulti con malattia polmonare ostruttiva cronica – BPCO) e le medesime condizioni di prescrizione ai fini del rimborso (prima prescrizione limitata a centri ospedalieri o a specialisti individuati dalle Regioni mediante diagnosi-Piano Terapeutico).
- L'associazione umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) è stata testata in diversi studi di efficacia verso placebo e verso i monocomponenti dell'associazione. I criteri di inclusione adottati negli studi registrativi sono stati: età ≥ 40 anni, storia clinica di BPCO in accordo con la definizione ATS/ERS (*American Thoracic Society/European Respiratory Society*), storia di fumo attuale o pregressa (≥ 10 pacchetti/anno), diagnosi spirometrica di BPCO con un rapporto FEV1/FVC post-salbutamolo $< 0,70$ e un valore di FEV1 post-salbutamolo $\leq 70\%$ del predetto, punteggio della scala mMRC ≥ 2 .
- Il trattamento con umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) è stato associato a miglioramenti statisticamente significativi della funzione polmonare rispetto a placebo, ai singoli componenti, a tiotropio e all'associazione salmeterolo/fluticasone mentre i vantaggi sulla dispnea sono risultati statisticamente significativi nel confronto con placebo e simili a quelli ottenuti con tiotropio e salmeterolo/fluticasone. Inoltre, è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa dell'utilizzo di farmaci al bisogno, rispetto a tiotropio. Il miglioramento della qualità della vita nei pazienti in trattamento con umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) è risultata clinicamente superiore rispetto a placebo, statisticamente significativa rispetto a tiotropio ed equivalente a salmeterolo/fluticasone.
- L'associazione umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) è generalmente ben tollerata ed è stata associata a un buon profilo di efficacia e sicurezza. Durante il trattamento con umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) non sono state evidenziate alterazioni clinicamente rilevanti dei segni vitali, dei parametri biochimici ed ematologici, dell'ECG e dell'ECG-Holter nelle 24 ore. L'incidenza di EA

è risultata simile a quella riscontrata con UME e placebo. L'incidenza di EA tipicamente associati all'utilizzo di LABA e LAMA (eventi cardiovascolari, tremori, ritenzione urina, aumento della pressione oculare) è inferiore con l'utilizzo di umeclidinio/vilanterolo (Anoro[®]) e sovrapponibile a quella riscontrata con placebo.

- Il profilo di sicurezza valutato negli studi clinici ha mostrato non necessari aggiustamenti del dosaggio in pazienti con insufficienza renale, insufficienza epatica lieve o moderata e negli over 65 anni; è raccomandata cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari per una possibile insorgenza di eventi post somministrazione di antagonisti dei recettori muscarinici e di simpaticomimetici.
- La doppia broncodilatazione a lunga durata d'azione è un'importante opzione terapeutica di mantenimento per tutti i pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica, a eccezione dei pazienti scarsamente sintomatici e con funzione respiratoria conservata, o coloro che abbiano in anamnesi una storia di frequenti esacerbazioni.
- L'obiettivo del trattamento non è quello di massimizzare l'effetto broncodilatatore ma di ottimizzarlo poiché la duplice broncodilatazione è in grado di migliorare i sintomi, la qualità della vita, il ricorso ad inalazioni al bisogno e la tollerabilità della terapia rispetto all'incremento di dose.
- Esistono diversi motivi per preferire la combinazione LAMA/LABA alla monoterapia con anticolinergici: le due categorie di broncodilatatori determinano entrambi il rilassamento del muscolo liscio bronchiale con meccanismi di azione diversi, ma probabilmente interagiscono a livello recettoriale in potenziale sinergismo; i recettori hanno una diversa distribuzione; l'attività ortosimpatica è maggiore durante il giorno e quella parasimpatica durante la notte; gli effetti collaterali della combinazione sono minori rispetto all'incremento di dose dei singoli componenti.
- Il trattamento farmacologico avviene prevalentemente per via inalatoria.

Questa infatti offre molti vantaggi per la gestione della BPCO rispetto ad altre modalità di somministrazione, fra cui un'azione più rapida e, a parità di efficacia clinica, un minor rischio di effetti avversi sistemici. Per una adeguata terapia è necessario disporre di dispositivi di rilascio dedicati, in grado di veicolare elettivamente tali farmaci a livello broncopolmonare. Questi erogatori devono anche avere una buona usabilità, per raggiungere la corretta efficacia.

- ELLIPTA[®] è un nuovo inalatore di polvere multidose, introdotto per erogare farmaci e combinazioni di farmaci in asma e in BPCO (in particolare Anoro[®]), ha resistenza medio-bassa, assicura un'ottimale micronizzazione del farmaco inalato, con un volume di inalazione raggiungibile nella totalità degli adulti anche con ostruzione di grado elevato. ELLIPTA[®] ha dimostrato di essere preferito dai pazienti in termini di maneggevolezza, tempo necessario per l'utilizzo e facilità d'uso, rispetto all'inalatore BreezHaler[®], inoltre è stato associato a una minore incidenza di errori d'uso, rispetto ad altri erogatori.
- La *Global Alliance against chronic Respiratory Diseases* (GARD) della WHO, identifica la BPCO come "condizione patologica prevenibile e curabile": identificando precise responsabilità alle istituzioni centrali e locali, ai medici ospedalieri e del territorio (specialisti, MMG, personale sanitario, etc.). Da un punto di vista di programmazione, in considerazione della complessità e dell'impatto della BPCO, è importante identificare obiettivi sanitari specifici che consentano di ottenere risultati concreti.
- Negli ultimi decenni l'incremento progressivo dell'età media della popolazione e l'aumento dell'incidenza delle patologie croniche come la BPCO ha determinato un aumento dei costi che il Servizio Sanitario deve sostenere. Il percorso diagnostico terapeutico (PDT) ed il *disease management* prevedendo una riorganizzazione del territorio che fornisca una risposta ai bisogni di salute, potrebbe rispondere

al problema della cronicità e diversi sono i modelli gestionali-organizzativi messi già in atto in alcune Regioni italiane.

- Per rispondere ai bisogni del paziente cronico è necessario un modello gestionale in grado di governare il percorso del paziente grazie al collegamento e al coordinamento delle diverse figure professionali coinvolte nel percorso di cura stesso, inoltre è essenziale passare da una logica per “prestazioni” a una logica per “percorso”. Il paziente affetto da BPCO ha bisogno di un approccio multidisciplinare ed è sempre più necessario pensare ad un percorso personalizzato che risponde ai diversi bisogni del paziente. I punti che ancora richiedono attenzione sono la diagnosi precoce di BPCO, la stadiazione della malattia, la scelta terapeutica appropriata e l'aderenza alla terapia.
- La prima prescrizione di Anoro® è limitata a centri ospedalieri o a specialisti individuati dalle Regioni (RRL) mediante diagnosi-Piano Terapeutico (PT). Gli specialisti individuati da AIFA per la prescrizione di tale PT, che dovranno appurare che il paziente è affetto da BPCO e che soffre di dispnea, sono: pneumologo, allergologo, internista, geriatra. Il MMG potrà continuare la prescrizione del farmaco, fino alla scadenza del PT.
- Per una corretta, appropriata ed efficace presa in carico del paziente dispnoico con BPCO, è necessario che il MMG identifichi precocemente i pazienti affetti da BPCO potenzialmente eleggibili alla terapia con Anoro®, attraverso gli strumenti di valutazione della sintomatologia come i questionari CAT o mMRC, e li invii allo specialista per la validazione di tale diagnosi e stesura del PT. L'identificazione di questi pazienti dovrebbe essere supportata da una formazione specifica rivolta ai MMG e ai collaboratori di studio,

che potrebbero essere coinvolti nel processo di identificazione dei sintomi.

- È stata condotta per questa valutazione una analisi di budget impact per stimare gli esiti finanziari derivanti dall'introduzione di Anoro® in Italia dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), con un orizzonte temporale di tre anni. Le risorse considerate nell'analisi di budget impact riguardano esclusivamente i costi farmaceutici, la popolazione target eleggibile al trattamento con Anoro® è stata individuata nei pazienti classificati in stadio GOLD B e D non frequenti riacutizzatori che, per gravità della patologia, sono candidabili a ricevere combinazioni fisse a base di LAMA/LABA. I pazienti sono stati distribuiti nei regimi terapeutici di base, ripartiti per classi di farmaci, attualmente approvati e prescritti nella pratica clinica italiana per il trattamento di patologie respiratorie: LABA in monoterapia, LAMA in monoterapia, associazioni fisse ICS/LABA, triplice terapia (ICS/LABA+LAMA); LAMA+LABA in associazione estemporanea, altro (xantine, antileucotriene, inibitori fosfodiesterasi-4, SABA, SAMA, FANS).
- È stata realizzata un'analisi di sensibilità a una via per verificare la robustezza dei risultati nella quale sono state fatte variare le percentuali di prevalenza della BPCO e di aderenza al trattamento.
- Considerando la popolazione BPCO stimata eleggibile di 1.021.429 pazienti al primo anno, 1.115.085 al secondo anno e 1.113.301 pazienti al terzo anno, l'introduzione di Anoro®, comporterebbe un potenziale risparmio per il SSN pari a € 1.662.899,73, € 3.067.976,97 e € 6.872.702,94 nel corso del primo, secondo e terzo anno di trattamento. Nei 3 anni dall'analisi di budget impact emerge un risparmio totale per il SSN pari a € 11.863.787.

