

I farmaci doppi broncodilatatori sono tutti uguali?

Risultati di una revisione sistematica di rete sui farmaci broncodilatatori

Francesco Paolo Lombardo

Area Respiratoria - Macroarea Cronicità SIMG

Riassunto

La metanalisi è l'analisi statistica dei dati aggregati prodotti da più studi comparativi; ha l'obiettivo di generare un risultato unico e conclusivo per rispondere a uno specifico quesito clinico. Una forma di metanalisi è rappresentata dalla metanalisi "a rete" o *network meta-analysis*, espressamente finalizzata a eseguire confronti di trattamenti multipli, anche in mancanza di studi di confronto diretto. Il requisito fondamentale è la presenza di un comparatore comune (farmaco oppure placebo).

Per quanto riguarda umeclidinio/vilanterolo (UME/V), i risultati dell'analisi di 49 studi rinforzano le evidenze dell'efficacia a lungo termine, derivanti da studi testa a testa come verso tiotropio/olodaterolo (TIO/OLO), mostrando miglioramenti significativi e più efficaci nel *trough* FEV1 rispetto ai broncodilatatori in monoterapie e alle combinazioni doppie LAMA/LABA.

Da queste evidenze emerge che: la doppia terapia broncodilatatrice è da utilizzare fin da subito, rispetto alla terapia con un solo LABA o LAMA, e che la superiorità dei LABA/LAMA in associazione rispetto al solo LABA o al solo LAMA è ormai confermata da numerosi trial e metanalisi, come confermato anche dal nuovo documento di indirizzo GOLD 2023.

Il presente articolo è tratto da "Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, et al. Comparative efficacy of umeclidinium/vilanterol versus other bronchodilators for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a network meta-analysis. *Adv Ther* 2022;39:4961-5010. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02234-x>" e ne riproduce parti di testo in lingua italiana.

La Nota 99 nelle sue considerazioni conclusive nell'analizzare la terapia inalatoria della BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), fa notare che le evidenze derivanti dagli studi e dalle metanalisi presenti in letteratura all'atto della pubblicazione, fra le diverse associazioni di farmaci, non consentono di trarre conclusioni definitive circa le differenze nel rallentamento della progressione della malattia, nella riduzione della mortalità totale e respiratoria.

Recentemente è stata pubblicata una metanalisi, su *Advances in Therapy* basata su 49 studi pubblicati che può, in parte, rispondere a quanto affermato nell'ultima parte della Nota 99.

Infatti, la revisione sistematica praticata nello studio mette a confronto l'associazione umeclidinio/vilanterolo (UME/V) vs gli altri broncodilatatori a lunga durata d'azione sia in monoterapia (LABA o LAMA) che in associazione (LABA/LAMA) escludendo le associazioni contenenti ICS (corticosteroidi inalatori) (ICS/LABA e le triplici ICS/LABA/LAMA).

Gli autori dello studio hanno effettuato una revisione sistematica secondo *Cochrane*, associata alla metanalisi di rete (*network meta-analysis*) cioè l'analisi statistica dei dati aggregati prodotti da più studi comparativi condotti su uno stesso argomento, con l'obiettivo di generare un esito unico e conclu-

sivo per rispondere a uno specifico quesito clinico. Ciò consente di aumentare la dimensione campionaria e la potenza statistica, migliorando la stima dei risultati degli studi. La metanalisi di rete è una tecnica statistica che, rispetto alla metanalisi tradizionale, permette di confrontare tre o più trattamenti farmacologici con una medesima indicazione clinica, consentendo di riunire in un'unica analisi tutte le evidenze disponibili su tre o più farmaci, permettendo il confronto fra essi. Il requisito fondamentale è la presenza di un comparatore comune, sia esso un farmaco oppure un placebo. La ricerca bibliografica è stata condot-

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti o hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento con GSK anche se gli eventuali prodotti di un'azienda non sono citati nel testo.

How to cite this article: Lombardo FP. I farmaci doppi broncodilatatori sono tutti uguali? Risultati di una revisione sistematica di rete sui farmaci broncodilatatori. *Rivista SIMG* 2022;29(6):21-24.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ta utilizzando diversi database [Medline, Embase, Cochrane, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment (HTA) websites, National Institute for Health Research (NIHR)] ed è stata eseguita una seconda ricerca su alcuni registri di trial clinici, quali *Clinicaltrials.gov*, *US National Institutes of Health clinical trial register*, *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)*, *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)*, *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* e altri. La ricerca è stata limitata ai lavori in lingua inglese o tedesca e agli studi più recenti condotti fra ottobre 2015 e novembre 2020. Da un numero iniziale di abstract identificati con la ricerca di 8171 studi, si è arrivati a un totale di 49 trial inclusi nella metanalisi di rete, una volta rimossi gli studi duplicati, o che presentavano una popolazione non congrua dal punto di vista statistico, o in lingua non inglese o tedesca, o che non permettevano una comparazione fra i farmaci o che avevano outcome non di interesse.

Disegno dello studio

RCT (studio controllato randomizzato) della durata di almeno 8 settimane.

I criteri PICOS (*Population, Intervention, Compare, Outcomes and Study*) per la selezione dei trial erano:

1. popolazione: pazienti adulti sintomatici di età ≥ 40 anni con diagnosi di BPCO;
2. interventi:
 - a. doppia terapia inalatoria:
 - UMEC/VI 62,5/25 $\mu\text{g}/\text{die}$;
 - aclidinio/formoterolo (ACL/FOR) 400/12 μg o 400/6 μg ;
 - glicopirronio (GLI)/FOR 18/9,6 μg ;
 - GLI/indacaterolo (IND) 15,6/27,5 μg o 50/110 μg ;
 - tiotropio/olodaterolo (TIO/OLO) 2,5/5 μg o 5/5 μg ;
 - TIO 18 μg + FOR 10 μg o TIO 18 μg + FOR 12 μg ;
 - TIO 18 μg + IND 150 μg ;
 - ogni altra combinazione di LABA e LAMA;
 - b. monoterapia con LAMA;
 - UMEC 62,5 μg o 125 $\mu\text{g}/\text{die}$;
 - ACL 400 μg 2 volte/die;

- TIO 5 mg μg o 18 $\mu\text{g}/\text{die}$;
 - GLI 15,6 μg , 18 μg o 50 $\mu\text{g}/\text{die}$;
- c. monoterapia con LABA:
 - salmeterolo (SAL) 50 μg 2 volte/die;
 - FOR 9,6 μg o 10 μg o 12 μg 2 volte/die;
 - IND 25,5 μg o 75 μg o 150 μg o 300 $\mu\text{g}/\text{die}$;
 - OLO 5 μg o 10 $\mu\text{g}/\text{die}$;
 3. comparatore: erano inclusi nella revisione ogni possibile confronto fra i farmaci riportati sopra (incluse le terapie combinate) o vs placebo, o dove un braccio dello studio riceveva una duplice terapia con LABA/LAMA;
 4. outcome:
 - *trough* FEV1 (massima quantità di aria che può essere espirata in un secondo all'esame spirometrico dopo 12 ore, in caso di somministrazione del farmaco inalatore 2 volte/die, o 24 ore, in caso di monosomministrazione giornaliera del farmaco broncodilatatore, quindi prima della nuova somministrazione del broncodilatatore, dopo un'inspirazione completa);
 - FEV1 post broncodilatatore;
 - punteggio del SGRQ (*Saint George Respiratory Questionnaire*), percentuale di pazienti con miglioramento di 4 unità nel SGRQ;
 - TDI (*Transitional Index Dyspnoea*) focal score, percentuale di pazienti con miglioramento di almeno 1 unità nel TDI score;
 - utilizzo di farmaci al bisogno [inclusi SABA (beta2-agonisti a breve durata d'azione) e ICS];
 - frequenza di riacutizzazioni di BPCO durante il periodo di osservazione comparabile, proporzione di pazienti con almeno una riacutizzazione alla fine dello studio;
 - tempo all'esordio della prima riacutizzazione moderata/severa.

Perché è da ritenere utile uno studio con queste caratteristiche?

La risposta la danno gli stessi autori: c'è comune accordo che i broncodilatatori siano il cardine della terapia della BPCO e come riportato dal nuovo Report GOLD 2023 c'è un consenso sull'inizio di un trattamento iniziale di mantenimento con doppio broncodilatatore (LABA/LAMA), alline-

andosi così alle linee guida ATS (*American Thoracic Society*) e NICE (*National Institute of Health and Clinical Excellence*).

Altro motivo dell'utilità dello studio riportata dagli autori è che esistono pochi studi randomizzati e controllati di confronto testa a testa fra le varie terapie con doppia broncodilatazione e questi studi potrebbero essere stati influenzati dai diversi device. Infine, c'è bisogno di studi di confronto anche in relazione alla sicurezza d'uso e ai benefici prodotti dalle varie molecole.

La metanalisi comprende anche il primo studio che mette a confronto due LABA/LAMA in unico device: UMEC/VI vs TIO/OLO, di cui riporteremo in coda i risultati.

La tecnica statistica della metanalisi di rete ha permesso questo confronto fra UMEC/VI e altre tipologie di farmaci in mono o doppia broncodilatazione, di cui esporremo i risultati.

Risultati

Per brevità riporteremo gli esiti del confronto a 24 settimane, essendo questo l'outcome primario della metanalisi.

Funzione polmonare

Trough FEV1: i dati del *trough* FEV1 ricavabili e confrontabili a 24 settimane erano disponibili da 22 studi.

La revisione sistematica di rete era statisticamente significativa in favore di UMEC/VI a 24 settimane rispetto a tutti i farmaci messi a confronto sia per quanto riguarda le monoterapie, sia per quanto riguarda le terapie duali sia in combinazione fissa che aperta (Figg. 1, 2).

Dispnea

Il TDI esprime mediante un questionario la variazione rispetto al basale della dispnea. Le domande del questionario esplorano 3 sottodomini: compromissione funzionale, livello delle attività e livello dello sforzo fisico. A 24 settimane il punteggio del TDI era statisticamente migliore per UMEC/VI se comparato con: GLI/FOR 18/9,6 μg e TIO/FOR 18/12 μg fra le terapie duali, UMEC 62,5 μg , UMEC 125 μg , GLI 18 μg , TIO 18 μg , VI 25 μg , FOR 9,6 μg , SAL 50 μg in pratica verso tutte le monoterapie confrontate. Tutte le terapie mostravano miglioramenti

FIGURA 1.

Variatione media a favore di UMEC/VI nei confronti di altre terapie duali, considerando l'intervallo di confidenza al 95%, rispetto al basale.

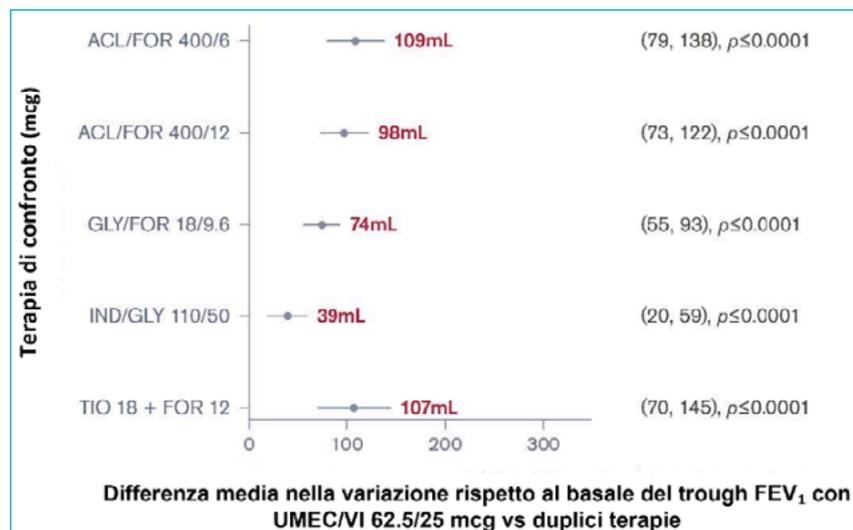
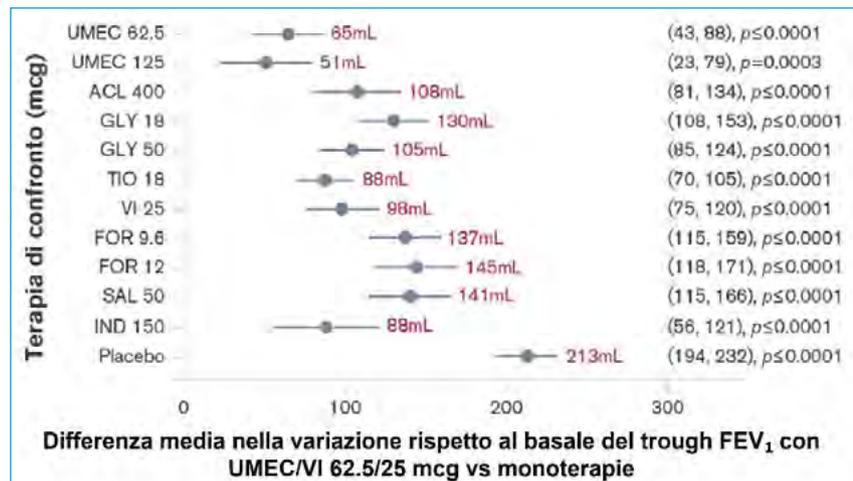


FIGURA 2.

Variatione media a favore di UMEC/VI nei confronti di altre terapie duali, considerando l'intervallo di confidenza al 95%, rispetto al basale.



maggiori rispetto al placebo.

Qualità della vita

La qualità della vita correlata alla salute è stata misurata con il questionario *Saint George*.

Nel confronto a 24 settimane di UMEC/VI rispetto agli altri LABA/LAMA non si è rilevata alcuna differenza statisticamente significativa. Per quanto riguarda il confronto con altri broncodilatatori in monoterapia un miglioramento statisticamente signifi-

cativo a 24 settimane a favore di UMEC/VI rispetto a UMEC 125 µg, GLI 18 e 50 µg e SAL 50 µg, ma non verso altre monoterapie. Tutte le terapie mostravano significativi miglioramenti nel confronto col placebo.

Uso di farmaci al bisogno

A 24 settimane relativamente all'uso di farmaci al bisogno, pur essendo i risultati a favore di UMEC/VI, rispetto alle principali doppie terapie inalatorie, questi raggiungevano la significatività statistica a favore

di UMEC/VI solo vs ACL/FOR 400/12 µg. I risultati inoltre erano statisticamente significativi per UMEC/VI rispetto a tutte le monoterapie a eccezione di VI 25 µg.

Dati su sicurezza d'uso dei farmaci

I dati sulla sicurezza non sono stati analizzati nella metanalisi di rete, ma possono essere così riassunti: la percentuale di pazienti con eventi avversi variava da 21 a 94%, eventi avversi gravi da 0,6 a 24%, polmonite da 0 a 16% dei pazienti. Lo 0,2-33% dei pazienti si è ritirato dagli studi e nello 0,5-10,6% ciò era dovuto a eventi avversi. La mortalità riportata nei vari studi varia da 0 a 3,1 dei pazienti.

Come accennato precedentemente la metanalisi riporta i dati di quello che viene definito il primo confronto testa a testa fra LABA/LAMA in unico device in monoterapia giornaliera in pazienti con BPCO. Lo studio mette a confronto UMEC/VI vs TIO/OLO.

Lo studio randomizzato prevedeva un confronto a due periodi di cross over fra UMEC/VI e TIO/OLO. Erano pazienti adulti di età ≥ 40 anni, affetti da BPCO con FEV1 post broncodilatatore $> 50\%$ e $< 70\%$ e punteggio della dispnea secondo il questionario mMRC > 2 , fumatori o ex fumatori, comunque, con un'anamnesi > 10 pack-years.

In totale, sono stati arruolati nello studio 443 pazienti, 421 hanno partecipato alla visita di screening, e 236 sono stati randomizzati al trattamento e inclusi nella popolazione ITT (comprendeva tutti i pazienti randomizzati al trattamento e che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio). Di questi, 227 (96%) sono stati inclusi nella popolazione *per-protocol* (PP).

I pazienti sono stati quindi avviati ad un trattamento con UMEC/VI ellipta o TIO/OLO respimat per 8 settimane e dopo 3 settimane di *wash-out* veniva invertita la terapia.

L'endpoint primario di efficacia dello studio è stato la variazione rispetto al basale del *trough* FEV1 alla settimana 8 nella popolazione PP.

Analizzando quello che era l'endpoint primario UMEC/VI ha mostrato un miglioramento del *through* FEV1 statisticamente significativo rispetto a TIO/OLO (180 ml vs 128 ml alla settimana 8, sia nella popolazione ITT che nella popolazione PP).

Per quanto riguarda gli eventi avversi (principalmente infezioni batteriche e virali delle vie aeree superiori, tosse e diarrea,) il profilo di sicurezza è sovrapponibile. I questionari di gradimento del device mostravano un gradimento maggiore per UMEC/VI rispetto a TIO/OLO.

Commenti alla metanalisi e al confronto LABA/LAMA testa a testa

La prima considerazione da fare nel confronto fra le terapie duali inalatorie nello stesso device per il trattamento dei pazienti BPCO sintomatici, e le monoterapie con solo LABA o LAMA, è che i dati confermano i risultati di altre metanalisi, cioè che il trattamento con LABA/LAMA, offre innanzitutto sicuramente vantaggi in termini di funzione respiratoria, misurata con esame spirometrico, come *through* FEV1.

Ma i vantaggi della doppia terapia con LABA/LAMA rispetto alle monoterapie inalatorie, si hanno anche su altri outcome, quali riduzione delle riacutizzazioni, eventi importanti nel declino funzionale della BPCO, della qualità di vita dei pazienti e della dispnea.

Ormai è accettato che questi risultati siano dovuti ad una maggiore desufflazione del torace, con miglioramento della meccanica respiratoria che si ha con la terapia duplice rispetto alla monoterapia, grazie all'effetto positivo di somministrazione degli effetti dei beta2-agonisti con gli antimuscarinici, nell'ottenere una maggiore broncodilatazione.

L'accumulo di un volume d'aria inerte, che non partecipa agli scambi respiratori, ha un effetto negativo sulla meccanica toracica, causa in ultima analisi della dispnea dei pazienti BPCO, ma anche di possibili ricadute negative sull'apparato cardiovascolare.

Inoltre, ad oggi, il parametro sicuramente obiettivo misurabile e ripetibile, è proprio il FEV1, pur con tutti i limiti nel tipizzare quale paziente BPCO stiamo trattando, ad essere spesso valorizzato come outcome primario in vari RCT.

Parliamo adesso dei confronti fra UMEC/VI e gli altri LABA/LAMA (ACL/FOR, GLI/FOR, IND/GLI, tiotropio/olodaterolo, TIO/FOR, TIO/IND) riportati dalla metanalisi di rete. Dal punto di vista della funzione polmonare, misurata con

trough FEV1, UMEC/VI ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nel confronto con tutte le altre terapie duali; questo è un dato obiettivo di cui si deve tenere conto e che indica che all'interno delle varie classi di farmaci inalatori per la BPCO, vi sono delle differenze negli effetti positivi sulla funzione polmonare, probabilmente legate, oltre che alla semplicità d'uso del device, alla maggiore o minore affinità per i recettori, soprattutto per i LAMA, antimuscarinici per i recettori M3 e M2. Per quanto invece riguarda tutti gli altri outcome (riacutizzazioni, dispnea, qualità di vita, uso di farmaco al bisogno), non vi sono state differenze statisticamente significative nell'uso delle varie terapie duali, ossia nel caso dei miglioramenti nel confronto UMEC/VI, non hanno raggiunto la significatività statistica, anche per quanto riguarda la presenza di eventi avversi.

Infine, i commenti per il primo confronto testa a testa fra UMEC/VI e TIO/OLO: i risultati sono in linea con quanto emerso dall'analisi statistica riportata per UMEC/VI vs le altre terapie duali cioè, un miglioramento statisticamente significativo, quindi con superiorità di UMEC/VI per l'endpoint primario rispetto a TIO/OLO (180 ml per UMEC/VI vs 128 ml per TIO/OLO all'ottava settimana). In pazienti con dispnea, per iperinsufflazione un guadagno di 52 ml di FEV1, può significare, miglioramento della dispnea e maggiore autonomia nello svolgimento dell'attività fisica, migliorando la capacità inspiratoria. Non vi erano invece differenze statisticamente significative per gli altri endpoint e sicurezza d'impiego, intesa come rischio di eventi avversi anche gravi. Un dato interessante nel confronto fra UMEC/VI e TIO/OLO è che il ricorso di farmaci al bisogno (misurato sulla base del diario compilato dai pazienti) era anche qui in modo statisticamente significativo a favore di UMEC/VI nel confronto di TIO/OLO. Questo starebbe a significare una migliore stabilità clinica, visto che, ovviamente, il paziente ricorre al farmaco al bisogno quando ne sente la necessità, per un peggioramento della dispnea o comunque della faticabilità.

Considerazioni finali

La metanalisi di rete, al di là dei risultati del confronto a favore dell'UMEC/VI nei con-

fronti delle monoterapie e delle terapie duali per quanto riguarda la funzione polmonare, indica certamente due cose: innanzitutto, conferma quanto osservato con altre metanalisi, e cioè, che nei pazienti BPCO sintomatici, la doppia terapia broncodilatatrice, è da utilizzare già all'inizio, rispetto alla terapia con un solo LABA o LAMA, e che la superiorità dei LABA/LAMA in associazione rispetto al solo LABA o al solo LAMA è ormai confermata da numerosi trial e metanalisi, come confermato anche dal nuovo documento di indirizzo GOLD 2023.

L'altro aspetto da considerare attentamente è che i dati della metanalisi e del confronto UMEC/VI con altre terapie duali, indicano che all'interno delle classi di farmaci vi è un gradiente di efficacia, sicuramente sulla funzione polmonare, per cui è auspicabile, come del resto conclude la Nota 99, un sempre maggiore numero di studi testa a testa fra le varie molecole, che confermi, quanto indicato dalla metanalisi che abbiamo presentato, e che escluda che le differenze possano essere dovute all'utilizzo dei vari device, invece maggiormente dovute, alle caratteristiche dei vari LABA o LAMA in esame e alle affinità recettoriali, come suggerito precedentemente.

Bibliografia di riferimento

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.3). 2022. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-10-2>. Accessed March 2022.

Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, et al. Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther* 2017;34:2518-2533.

Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:1290-1296.

Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health* 2011;14:429-437

Kiefer C, Sturtz S and Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112: 803-808.

Report GOLD 2023. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available from www.goldcopd.org Accessed November 2022.