

**COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN**

INFORME DE EVALUACIÓN

| | |
|-----------------------------------|--|
| Principio activo | BROMURO DE ACLIDINIO |
| Nombre comercial y presentaciones | ▼ EKLIRA GENUAIR® 322mcg polvo para inhalación. (Allmirall S.A.) (47,61 €) ▼ BRETARIS GENUAIR® 322mcg polvo para inhalación. (Laboratorios Menarini S.A.) (47,61 €) |
| Grupo terapéutico | R03BB: |
| Código ATC | R03BB05 |
| Condiciones de dispensación | Con receta médica |
| Procedimiento de autorización | Procedimiento centralizado |
| Fecha de comercialización | Enero 2013 |
| Fecha de evaluación | Septiembre 2013 |

INDICACIONES¹

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El bromuro de aclidinio es un antagonista selectivo competitivo de los receptores muscarínicos (anticolinérgicos) con un tiempo de permanencia más prolongado en los receptores M₃ que en los receptores M₂. Los receptores M₃ median la contracción del músculo liso de las vías respiratorias, de manera que su antagonismo produce broncodilatación.

FARMACOCINÉTICA¹

El depósito pulmonar total fue aproximadamente del 30% de media de la dosis medida.

Se absorbe rápidamente del pulmón y alcanza concentraciones plasmáticas máximas a los 15 minutos tras su administración a pacientes con EPOC. La fracción de dosis inhalada que llega a la circulación sistémica en forma de aclidinio inalterada es inferior al 5%.

El bromuro de aclidinio se hidroliza (hidrólisis química y mediada por esterasas plasmáticas) rápidamente dando lugar a metabolitos inactivos. La baja biodisponibilidad absoluta del bromuro de aclidinio inhalado (<5%) se debe al hecho de que el bromuro de aclidinio experimenta una amplia hidrólisis sistémica y presistémica cuando se deposita en pulmón o se traga. La semivida de eliminación terminal del bromuro de aclidinio es de entre 2 y 3 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es una inhalación de 375mcg de bromuro de aclidinio (equivalente a 322mcg de aclidinio) dos veces al día.

La dosis de 400mcg de bromuro de aclidinio utilizada en los estudios equivale a la dosis comercializada de 322mcg de aclidinio.

La administración se realiza mediante la utilización del dispositivo inhalador Genuair®. Se trata de un inhalador multidosis de polvo seco (30 o 60 dosis) que no requiere recarga.

EFICACIA CLÍNICA

El programa de desarrollo clínico en fase III presentado a la European Medicines Agency (EMA) para su evaluación incluye 3 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y comparados con placebo que evalúan la eficacia y seguridad de bromuro de aclidinio (200mcg y 400mcg) administrado dos veces al día²: estudio ATTAIN³ (n=828), ensayo pivotal, de 24 semanas y los estudios ACCORD I⁴ (n=561) y ACCORD II² (n=544), este último no publicado, de 12 semanas de duración considerados estudios de apoyo.

El diseño del estudio, la variable principal de eficacia y la población incluida fue similar en los tres estudios. Se incluyeron pacientes de ≥ 40 años, fumadores o con antecedentes de consumo de tabaco (≥ 10 paquetes-año) y con diagnóstico de EPOC según la clasificación GOLD: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) /capacidad vital forzada (FVC) post-broncodilatador $<0,7$ y con un grado de severidad moderado – grave (FEV1 $<80\%$ del valor teórico en el ATTAIN y FEV1 entre 30 y 79% en el ACCORD I). Se excluyeron pacientes con asma, infección del tracto respiratorio, exacerbación de la EPOC en las 6 semanas previas (3 meses en caso de hospitalización) y patología cardiovascular.

La variable principal de eficacia fue el cambio respecto al basal del FEV1 antes de la primera dosis matutina (FEV1 valle). Aunque existe cierta controversia al respecto, puede considerarse clínicamente relevante una variación en el FEV1 superior a 100-120ml². Como variables secundarias de eficacia se evaluaron: el cambio respecto el basal del FEV1 pico (a las 3 horas post dosis matutina); la disnea, evaluada mediante el índice de disnea transicional (TDI) considerándose una mejora clínicamente relevante ≥ 1 unidad y el estado de salud mediante el cuestionario respiratorio St. Georges Respiratory (SGRQ) considerándose una mejora clínicamente relevante ≥ 4 unidades. También se registraron el número de exacerbaciones detectadas¹. Todos los análisis de eficacia se realizaron sobre la población por intención de tratar (ITT).

Para la evaluación de bromuro de aclidinio se han considerado los resultados referentes a la dosis de 400mcg que corresponde a la dosis autorizada.

El análisis de la variable principal de eficacia, para la dosis de 400mcg, del estudio pivotal ATTAIN³ a las 24 semanas mostró una mejora media en el FEV1 valle respecto a placebo de 128ml (IC95%: 85 a 170; $p<0,0001$). En el estudio ACCORD I⁴ también el cambio respecto al basal del FEV1 valle en la

¹ Se definió exacerbación como un aumento de los síntomas de EPOC durante al menos dos días consecutivos asociados a un aumento del uso de broncodilatadores y/o corticosteroides inhalados, tratamiento con antibióticos y/o corticosteroides sistémicos o ingreso hospitalario.

semana 12 fue mayor en el grupo de aclidinio 400 mcg frente a placebo mostrando una mejoría media del FEV₁ de 124ml (IC95%: 83 a 164; p<0,0001).

La media de la FEV1 pico respecto al basal también mejoró de manera estadísticamente significativa frente a placebo en los dos estudios (209ml en el ATTAIN y 192 ml en el ACCORD I) para la dosis de 400mcg.

El análisis del resto de variables secundarias mostró que en el estudio ATTAIN una mayor proporción de pacientes tratados con bromuro de aclidinio 400mcg experimentaron una mejora clínicamente relevante frente a placebo en la disnea (OR 1,68; p=0,01), así como de la puntuación en el cuestionario SGQR (OR 1,87; p<0,001). En el estudio ACCORD I únicamente se detectaron mejoras clínicamente significativas en la valoración de la disnea respecto al placebo.

En el caso de las exacerbaciones, a pesar de que la frecuencia de exacerbaciones moderadas o graves fue inferior en el grupo de bromuro de aclidinio 400mcg la diferencia frente a placebo no fue estadísticamente significativa en ninguno de los dos estudios por separado.

Los resultados del segundo estudio de apoyo ACCORD II (no publicado) se consideran, según los revisores de la EMA, en línea con los del estudio pivotal, aunque en este caso las diferencias encontradas fueron menores y no alcanzaron el umbral de relevancia clínica².

Se llevaron a cabo estudios de seguridad que aportan resultados exploratorios de eficacia a largo plazo. Dos de los estudios corresponden a estudios de extensión de los estudios ACCORD I y ACCORD II. Los resultados de eficacia sugieren que los resultados observados con la dosis de 400mcg se mantienen hasta las 52 semanas⁵.

Posteriormente, se han publicado los resultados de un ensayo clínico fase III (LAS39) en pacientes con EPOC moderado-severo. Dicho estudio, diseñado con el objetivo de demostrar superioridad frente a placebo, incluía tres brazos de tratamiento: aclidinio 400mcg dos veces al día, tiotropio 18mcg una vez al día y placebo (2:2:1). La variable de eficacia empleada fue el cambio desde el basal del FEV1_{0a24} a las 6 semanas de tratamiento. En un análisis secundario y por tanto exploratorio, no se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas a las 6 semanas entre aclidinio y tiotropio (FEV1_{0a24}: 150ml vs 140ml para aclidinio y tiotropio, respectivamente; diferencia entre grupos: 10ml; IC95% -36 a 56)⁶.

SEGURIDAD

Los datos de seguridad provienen de los mismos estudios descritos en el apartado de eficacia. En el informe que avala la aprobación de bromuro de aclidinio, se presenta un análisis conjunto de los datos procedentes de la población de seguridad incluida en estos ensayos (ATTAIN, ACCORD I y ACCORD II) en los cuales los pacientes fueron expuestos a bromuro de aclidinio (200mcg o 400mcg) o placebo durante un periodo de 12 a 24 semanas (población de seguridad principal)².

También se consideró información adicional sobre la seguridad de bromuro de aclidinio basada en el análisis conjunto de los datos procedentes de los tres estudios a largo plazo realizados (definida en el informe de la EMA como "población de seguridad a largo plazo"). En dos de estos estudios los pacientes recibieron aclidinio 200mcg y 400mcg de manera ciega durante 52 semanas y en el tercero la dosis de 400mcg durante 40 semanas de manera abierta. En total, 1005 recibieron la dosis de 400mcg a largo plazo.

► Reacciones adversas

En el estudio pivotal ATAIN³ el porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves fue similar entre los pacientes con bromuro de aclidinio 400mcg dos veces al día y placebo (53,5% y 57,1%, respectivamente y 5,6% y 5,55%, respectivamente). Estos porcentajes fueron similares a los observados en el estudio de apoyo ACCORD I.

Así mismo, estos resultados son coincidentes con el análisis conjunto presentado por la EMA sobre la población de seguridad principal². En esta población, el porcentaje de pacientes con eventos adversos fue similar entre el grupo de placebo (53,7%; n=344/641) y los pacientes que recibieron bromuro de aclidinio 400mcg (50,2%; n=319/636). Las reacciones adversas notificadas, con mayor frecuencia, sin tener en cuenta las exacerbaciones, en el grupo de aclidinio 400mcg frente a placebo fueron cefalea (6,6%vs 5%) y nasofaringitis (5,5% vs 3,9%).

En el estudio pivotal³, un 15% de los pacientes discontinuaron el tratamiento en el grupo de placebo frente a un 6.3% en el grupo de aclidinio 400mcg. El porcentaje de abandonos por efectos adversos fue del 4% y del 3% para placebo y aclidinio 400mcg, respectivamente.

Respecto a los efectos adversos de tipo anticolinérgico, tanto en el ensayo ATAIN como en el ACCORD I, la incidencia de estos efectos fue similar o más baja (<2%) con el bromuro de aclidinio que con el placebo; salvo en el caso de las infecciones de tracto urinario, ya que se observaron diferencias entre los grupos en el ensayo ATAIN (bromuro de aclidinio 400 mcg: 2,2%; placebo: 0,7%).

Los revisores de la EMA sospecharon de una aparente relación entre la administración de bromuro de aclidinio y la alteración de la conducción auriculoventricular en base a los datos a largo plazo. El laboratorio no ha podido encontrar ninguna relación entre la aparición de estos acontecimientos adversos con el mecanismo de acción del bromuro de aclidinio. En base a estos resultados, la EMA ha solicitado la realización de un estudio post-comercialización para monitorizar los eventos adversos².

► Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad al bromuro de aclidinio, la atropina o sus derivados, incluidos el ipratropio, el oxitropio o el tiotropio o alguno de los excipientes (contiene lactosa).

Precauciones¹

- No debe utilizarse en asma, puesto que no ha sido evaluado en esta indicación.
- Como otros tratamientos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico.
- El bromuro de aclidinio es un broncodilatador de mantenimiento y no debe utilizarse par el alivio de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.
- Debido a sus efectos anticolinérgicos debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (en los 6 meses previos), angina inestable, arritmia de nuevo diagnóstico (en los 3 meses previos) u hospitalización debida a insuficiencia cardíaca de las clases funcionales III y IV de la NYHA (en los doce meses previos). Estos pacientes fueron descartados de los ensayos clínicos y el mecanismo de acción anticolinérgico puede afectar a dichos trastornos.
- Debe emplearse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, obstrucción del cuello vesical o glaucoma de ángulo estrecho.

► **Utilización en grupos especiales¹**

Embarazo/Lactancia: No existen datos disponibles.

Población pediátrica (<18 años): No existe una recomendación de uso específica en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: No es necesario ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajuste de dosis.

► **Interacciones¹**

No se recomienda su uso con otros fármacos anticolinérgicos, ya que no se han realizado estudios.

Según los estudios in vitro realizados, no se prevén interacciones entre bromuro de aclidinio y fármacos sustratos de la glicoproteína (P-gp) o los fármacos metabolizados mediante el citocromo P450 (CYP450) o las esterasas.

| VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA | | | |
|---|----------------------------|--|--|
| | | Aclidinio | Tiotropio |
| VALORACIÓN GLOBAL DE EA | EA | 27,5% | 29,7% |
| | Nasofaringitis | 5,8% | 5,7% |
| | Cefalea | 7,0% | 3,8% |
| | EA anticolinérgicos | <1,5% | <1,5% |
| TASA DE ABANDONOS | Abandonos por EA | 1,8% (3 pacientes) | 1,9% (3 pacientes) |
| LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA | Niños (SI/NO) | No se dispone de recomendación específica en <18años | No utilizar en <18años |
| | Ancianos (SI/NO) | No es necesario ajuste de dosis | No es necesario ajuste de dosis |
| | Embarazo (SI/NO) | No se dispone de información | No se dispone de información |
| | Lactancia (SI/NO) | No se dispone de información | No se dispone de información |
| | Insuficiencia renal | No es necesario ajuste de dosis | En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤50mL/min solo debe utilizarse si el beneficio supera el riesgo. No hay experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave. |
| | Insuficiencia hepática | No es necesario ajuste de dosis | No es necesario ajuste de dosis |

| | | |
|----------------------------------|--|---|
| INTERACCIONES | No se prevén interacciones entre bromuro de aclidinio y fármacos sustratos de la glicoproteína (P-gp) o los fármacos metabolizados mediante el citocromo P450 o las esterasas. No se recomienda su uso junto con otros fármacos anticolinérgicos. | No se han observado interacciones clínicas en su utilización conjunta con broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados. No se recomienda su uso junto con otros fármacos anticolinérgicos. |
| POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN | El dispositivo inhalador Genuair® incorpora algunos elementos de seguridad: sistema de alerta que indica si la utilización es correcta; indicador visible de la dosis; mecanismo que impide la doble administración y un sistema de bloqueo al acabar el envase. No requiere recarga. | Requiere manipulación del dispositivo en la recarga. |
| PLAN DE RIESGOS | Se ha solicitado la realización de un estudio de cohortes para la valoración de riesgo de determinados eventos cardiovasculares. | No |
| DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO | Si | Si |
| VALORACIÓN GLOBAL RAM | No concluyente | |

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: El análisis comparativo que conduce al dictamen final se ha realizado entre el bromuro de aclidinio y los BDLA actualmente considerados como tratamientos de elección: salmeterol, formoterol y tiotropio.

Eficacia: NO CONCLUYENTE.

Actualmente no se han publicado los resultados de ningún estudio fase III que compare de manera directa la eficacia de bromuro de aclidinio frente a un comparador activo (broncodilatador de larga duración: LABA o LAMA).

La evidencia disponible sobre la eficacia de bromuro de aclidinio procede principalmente de los dos estudios principales frente a placebo. En estos estudios la diferencia obtenida en la FEV1 matutina (variable principal del estudio) fue de entre 124 y 128ml.

Aunque existe cierta controversia sobre los valores que representan una diferencia clínicamente significativa, los valores propuestos se sitúan entre los 100-120ml de manera que el efecto observado con bromuro de aclidinio mostraría una relevancia clínica moderada.

También se dispone de un estudio clínico de tres brazos (aclidinio, tiotropio y placebo). El objetivo principal de eficacia fue demostrar superioridad frente a placebo. En los análisis secundarios frente a tiotropio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos a las 6 semanas de tratamiento.

Seguridad: NO CONCLUYENTE.

Los datos procedentes de los estudios clínicos frente placebo muestran que el bromuro de aclidinio presenta un perfil de seguridad aceptable y es bien tolerado. Sin embargo, se detectaron una serie de acontecimientos adversos cardiovasculares y relacionados con la conducción cardíaca que llamaron la atención de los revisores de la EMA por lo que se ha solicitado un estudio post-autorización. Los pacientes con patología cardiovascular fueron excluidos de los estudios.

El dispositivo inhalador Genuair® incorpora algunos elementos de seguridad: sistema de alerta que indica si la utilización es correcta; indicador visible de la dosis; mecanismo que impide la doble administración y un sistema de bloqueo al acabar el envase.

Pauta: NO CONCLUYENTE

Bromuro de aclidinio se administra 2 veces al día, al igual que los broncodilatadores beta agonistas de larga duración. Tiotropio, el otro LAMA autorizado actualmente en el estado español, se administra una vez al día.

No se dispone de estudios comparativos frente a un comparador activo.

La administración se realiza mediante la utilización del dispositivo inhalador Genuair®. Se trata de un inhalador multidosis de polvo seco que contiene las dosis necesarias para un mes de tratamiento y no requiere recarga. El dispositivo incorpora un sistema que alerta si la utilización es correcta, un indicador visible de la dosis, un mecanismo que impide la doble administración y un sistema de bloqueo al acabar el envase.

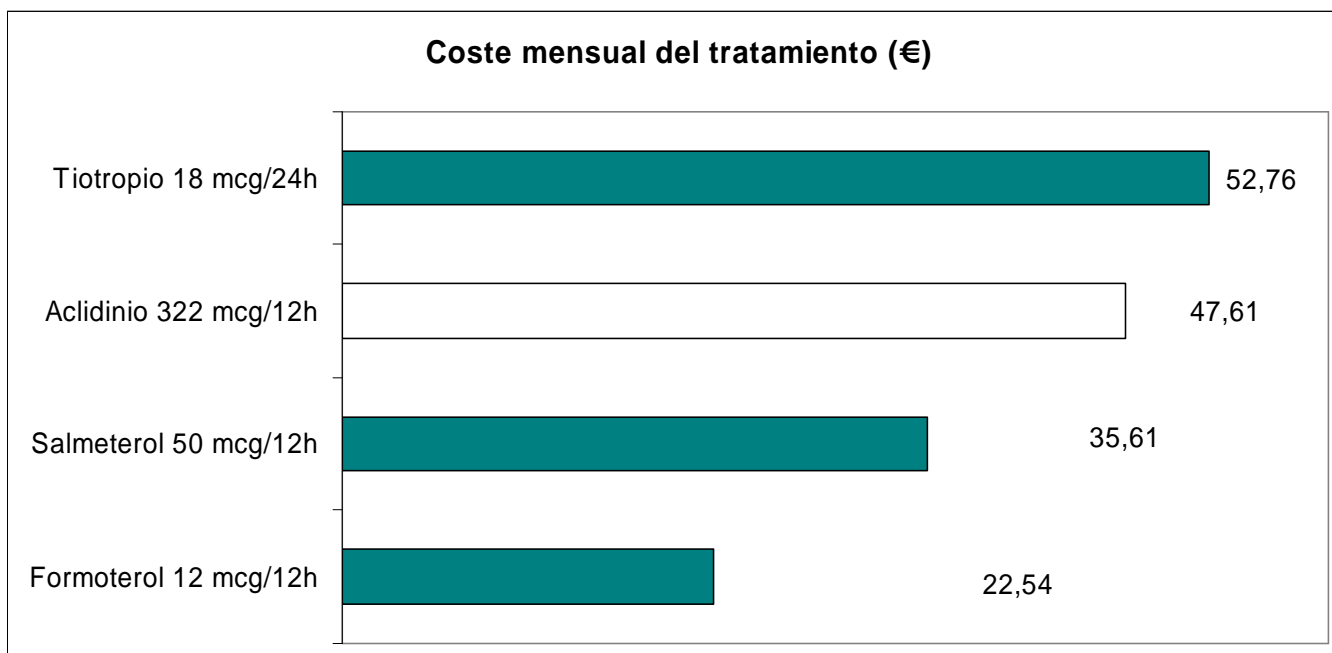
Coste: SUPERIOR.

Superior a los agonistas beta 2 de larga duración (salmeterol y formoterol) e inferior al único anticolinérgico de larga duración comercializado (tiotropio).

| Principio activo | Presentación | PVP (€) | Posología | Coste mes (€) |
|-----------------------------|--|----------------|---------------------------|---------------|
| Bromuro de Aclidinio | Bretaris Genuair® 322 mcg polvo para inh 60 dosis Eklira Genuair® 322 mcg polvo para inh 60 dosis | 47,61 | 1 inh/12 h | 47,61 |
| Tiotropio | Spiriva® 18 mcg/dosis 30 cápsulas Spiriva Respimat® 2,5 mcg/dosis 30 cápsulas* | 52,76 52,76 | 18 mcg/24 h 5 mcg/24 h | 52,76 |
| Formoterol | Formoterol Stada® 12 mcg/inhalación 60 cápsulas | 22,54 | 12 mcg/12 h | 22,54 |
| Salmeterol | Reglan® 50 mcg/pulsación 60 dosis | 35,61 | 50 mcg/12h | 35,61 |

Fuente: Nomenclator Alcantara. Julio 2013

(*) Cada Spiriva Respimat contiene 30 dosis (equivalente a 60 pulsaciones)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad crónica, prevenible, progresiva y con una importante comorbilidad asociada. El resultado del curso natural de la enfermedad es una disminución progresiva del flujo de aire y un intercambio de gases deficiente a nivel pulmonar provocando hipoxia, afectación cardiovascular y multiorgánica.

El objetivo final del tratamiento de la EPOC es mejorar la supervivencia global. La actuación más relevante en el manejo de la EPOC es fomentar el abandono del hábito tabáquico. A nivel farmacológico no existe un tratamiento etiológico de manera que el manejo se dirige al control de los síntomas. Los objetivos principales de la terapia farmacológica son mantener el flujo aéreo mediante broncodilatadores para mejorar la función pulmonar y una aproximación multidisciplinar de apoyo que incluya la prevención y el tratamiento de las exacerbaciones (infecciones respiratorias) y la terapia antiinflamatoria^{7,8}.

La base del tratamiento farmacológico de la EPOC estable son los broncodilatadores de larga duración (BDLD) a los que se añaden diversos fármacos (corticoesteroides inhalados, teofilina, inhibidores de la fosfodiesterasa IV o mucolíticos) según la gravedad, las exacerbaciones y los síntomas. Los BDLD pueden ser beta adrenérgicos (salmeterol, formoterol e indacaterol- LABA) o anticolinérgicos (bromuro de tiotropio -LAMA)^{7,8}.

Para pacientes sintomáticos pese a monoterapia con BDLD, se recomienda la doble terapia broncodilatadora LAMA+LABA. El tratamiento a largo plazo con corticoesteroides inhalados se reserva a pacientes con limitación del flujo aéreo grave o muy grave y frecuentes exacerbaciones que no estén adecuadamente controlados con BDLD^{7,8}.

El bromuro de aclidinio es un nuevo fármaco anticolinérgico de larga duración que incrementa el arsenal de opciones disponibles para el tratamiento de la EPOC y que no ha sido comparado de manera directa en estudios fase III frente a ninguno de los tratamientos actualmente recomendados (LABA o LAMA).

El perfil de seguridad de bromuro de aclidinio muestra que es bien tolerado. Sin embargo, se detectaron una serie de acontecimientos adversos relacionados con la conducción cardíaca que llamaron la atención de los revisores de la EMA por lo que se ha solicitado un estudio post-autorización.

Debido a la insuficiente información clínica disponible sobre la eficacia de bromuro de aclidinio frente a los comparadores activos de referencia, no es posible cuantificar su ventaja terapéutica frente a las alternativas actuales.

CONCLUSIONES

- Bromuro de aclidinio es un nuevo broncodilatador anticolinérgico de larga duración indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con enfermedad obstructiva crónica (EPOC).
- Actualmente no se dispone de comparaciones directas en ensayos fase III, entre bromuro de aclidinio y broncodilatadores de larga duración del tipo beta-agonistas o anticolinérgicos, tratamiento de elección en pacientes con EPOC.
- Aunque el bromuro de aclidinio 400mcg dos veces al día inhalado ha demostrado mejorar la función pulmonar frente a placebo, valorada según el volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV1), la relevancia clínica de la mejora obtenida es moderada.
- Se han descrito acontecimientos adversos relacionados con la conducción cardíaca que no pudieron ser explicados por el mecanismo de acción del fármaco. La European Medicines Agency (EMA) ha solicitado la realización de un estudio post-autorización para monitorizar los eventos adversos cardiovasculares como parte del plan de gestión de riesgos.

FRASE RESUMEN: “Debido a la insuficiente información clínica disponible sobre la eficacia de bromuro de aclidinio frente a los comparadores activos de referencia, no es posible cuantificar su ventaja terapéutica frente a las alternativas actuales.

CALIFICACIÓN: “NO VALORABLE. INFORMACIÓN INSUFICIENTE”.



La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Fernando Sebastián. Director de Coordinación Asistencial. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Eklira Genuair®. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. Eklira Genuair. EMA/H/C/002211. Londres 2012.
3. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATAIN study. Eur Respir J. 2012 Oct;40(4):830-6.
4. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, et al. Efficacy and safety of a 12 week treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). COPD. 2012 Apr;9(2):90-101.
5. D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, Garcia-Gil E, Caracta C. One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily acclidinium bromide in patients with COPD. 2013. 10:1-11
6. Beier J, Kirsten AM, Mróz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Garcia-Gil E. Efficacy and safety of acclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6 week, randomized, controlled phase IIIb study. COPD. 2013; 00:1-12
7. Anguera C, Caula J, Castillo JA, Gaitano A, Llauger MA, Pastor E, Rodríguez A. Malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2009. Guies de pràctica clínica i material docent, núm. 16.
8. Gold 2011: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (revised 2011). Disponible a: www.goldcopd.org

Otras lecturas recomendadas:

9. Informe de posicionamiento terapéutico de Bromuro de Aclidinio (Eklira Genuair®/Bretaris Genuair®). PT/V1/15102012. Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2012. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
10. ESNM8: Chronic obstructive pulmonary disease: acclidinium bromide. Evidence summary: new medicine. Published: 07 January 2013. National Institute for Health and Clinical Excellence.
11. Commissioning Support Acclidinium Bromide (Eklira Genuair®): for maintenance treatment of COPD. November 2012. Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee.
12. Scottish Medicines Consortium. Acclidinium 322 micrograms inhalation powder (Eklira Genuair®) SMC No. (810/12) 5 October 2012.

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión) | Variables de medida (end-point) | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza) | Comentarios | Calidad del estudio (escala Jadad) |
|--|---|---|---|--|--|---|
| <p>Jones et al. Eur respir J 2012; 40:830-836</p> <p>(ref 3)</p> <p>Financiación Almirall SA y forest Laboratories Inc.</p> | <p>Diseño Ensayo clínico, fase III, aleatorizado, grupos paralelos, doble ciego, comparado con placebo, multicéntrico.</p> <p>Objetivo Determinar la eficacia y seguridad de dos dosis de bromuro de aclidinio en pacientes con EPOC Moderada-grave</p> | <p>Núm. pacientes aleatorizados: 828</p> <p>Intervención Aleatorización 1:1:1</p> <p>Bromuro de aclidinio 200mcg inhalado dos veces al día Bromuro de aclidinio 400mcg inhalado dos veces al día Placebo inhalado dos veces al día</p> <p>Todos lo tratamientos de estudio se administraron mediante el inhalador multidosis de polvo seco Genuair ®</p> <p>Duración del tratamiento: 24 semanas</p> <p>La administración de salbutamol a demanda estaba permitida, pero debía discontinuarse 6 horas antes y durante las visitas.</p> <p>Tratamientos concomitantes permitidos (debían ser estables durante los 4 semanas previas al screening): corticosteroides inhalados o teofilinas orales de liberación mantenida; corticosterodes sistémicos a dosis equivalente a 10mg/día de prednisona o 20mg a días alternos; oxigenoterapia (<15 horas/día).</p> <p>Criterios de inclusión Pacientes ≥40 años, fumadores o con antecedentes de hábito tabáquico (≥10 paquetes/año) y diagnóstico de EPOC de acuerdo con los criterios GOLD (FEV1/FVC post-broncodilatador <70 % y FEV1 <80% del valor esperado)</p> <p>Criterios de exclusión Antecedentes o criterios de asma; infección del tracto respiratorio o exacerbación de la EPOC en las últimas 6 semanas (3 meses si el episodio requirió hospitalización) antes del screening o durante el periodo de inclusión; otras afecciones respiratorias clínicamente relevantes a parte de la EPOC; afecciones cardíacas inestables, incluyendo IAM en los 6 meses previos; y contraindicaciones para el uso de</p> | <p>Principal La variable principal de eficacia fue el cambio desde el inicio en el valor matutino del FEV1 pre-dosis (valle) en la semana 24.</p> <p>Secundarias - Cambio desde el inicio en el pico FEV1 (mayor valor de FEV1 observado en las 3 horas tras la dosis matutina) en la semana 24. - Porcentaje de pacientes que consiguieron una mejora clínicamente significativa en la puntuación total del cuestionario respiratorio St. George (SGRQ) en la semana 24. - Porcentaje de pacientes que consiguieron una mejora clínicamente significativa del Índice transicional de disnea (TDI) en la semana 24.</p> <p>Para el registro en EEUU los valores valle y pico de FEV1 en la semana 12 fueron analizados como variables primaria y secundaria respectivamente.</p> <p>Los análisis de eficacia se realizaron sobre la población por intención de tratar</p> | <p>Función pulmonar - Bromuro de aclidinio 200mcg y 400mcg consiguieron mejora significativa de l valor medio de la FEV1 valle a las 24 semanas respecto a placebo: 99±22mL y 128mL±22mL, respectivamente; p<0,0001 para ambas dosis) -El valor medio del pico de FEV1 mejoró de manera significativa desde el inicio a las 24 semanas con bromuro de aclidinio 200mcg y 400mcg frente placebo: 185±23mL y 209±24mL, respectivamente; p<0,0001 para ambas dosis)</p> <p>Estado de salud - En la semana 24, la mejoría frente placebo en la puntuación total SGRQ fue -3,8±1,1 unidades para aclidinio 200mcg (p<0,001) y -4,6±1,1 unidades para aclidinio 400mcg (p<0,0001). Hubo más pacientes que presentaron mejoría clínicamente relevante en la SGRQ en la semana 24 con aclidinio 200mcg y 400mcg en comparación con placebo (56,0% y 57,3% frente 41%; odds ratio: 1,83 y 1,87; p<0,001 para ambas dosis).</p> <p>Disnea - La mejora frente a placebo en la puntuación TDI en la semana 24 fue de 0,6±0,3 unidades para aclidinio 200mcg (p<0,05) y de 1,0±0,3 unidades para aclidinio 400mcg (p<0,001). Un mayor número de pacientes tratados con aclidinio 200mcg y 400mcg presentaron una mejora clínicamente significativa en el valor TDI frente a placebo en la semana 24: 53,3% y 56,9% frente 45,5%; odds ratio 1,47 y 1,68;p<0,05 y p<0,01, respectivamente).</p> <p>SEGURIDAD Los datos de seguridad se analizaron para un total de 819 pacientes: 273 en el grupo placebo; 277 en el grupo de aclidinio 200mcg y 269 en el grupo de</p> | <p>- El estudio se realizó frente a placebo, de manera que los resultados no permiten una comparación directa frente a las alternativas terapéuticas de referencia (broncodilatadores de larga duración).</p> <p>- Las variables de medida utilizadas (mejora de la función pulmonar y del estado de salud) fueron adecuadas y siguen las recomendaciones de la EMA.</p> <p>- Los pacientes que presentaban una mayor gravedad (exacerbaciones en las últimas 6 semanas o 3 meses si el episodio requirió hospitalización) fueron excluidos del estudio, de manera que no se dispone de datos en esta población.</p> | <p>Total: 5</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleatorización apropiada:1 -Enmascaram.: 1</p> |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión) | Variables de medida (end-point) | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza) | Comentarios | Calidad del estudio (escala Jadad) |
|---------------------------------------|-------------------------------|---|------------------------------------|--|-------------|--|
| | | anticolinérgicos. | | <p>aclidinio 400mcg. El porcentaje de pacientes con al menos un EA relacionado con el tratamiento fue similar para placebo, aclidinio 200mcg y aclidinio 400mcg: 57,1%, 54,5% y 53,5% respectivamente. Los acontecimientos adversos anticolinérgicos ocurrieron con una frecuencia inferior al 1% en todos los grupos de tratamiento, excepto en el caso de las infecciones de tracto urinario: 0,7% (aclidino 200mcg), 2,2% (aclidinio 400mcg) y 0,7% (placebo).</p> <p>El porcentaje de pacientes con EA graves también fue similar entre grupos (placebo: 5,5%; aclidinio 200mcg: 4,3% y aclidinio 400mcg: 5,6%). El EA grave más frecuente fue la exacerbación de la EPOC: 3,7%, 1,4% y 0,7% en los grupos de placebo, aclidinio 200mcg y aclidinio 400mcg, respectivamente.</p> | | |

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IAM: infarto agudo de miocardio; EA: evento adverso; EEUU: Estados Unidos; EMA: European Medicines Agency