

FEM
Ficha de
Evaluación de
Medicamentos

2013; (10)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2013-01>

Bromuro de aclidinio



NO VALORABLE. INFORMACIÓN INSUFICIENTE

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO

Bromuro de aclidinio (DCI)

MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)

Eklira Genuair® (Almirall S.A.). Bretaris Genuair® (Laboratorios Menarini S.A.)

GRUPO TERAPÉUTICO

R03BB - Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios. Anticolinérgicos.

RESUMEN

- El bromuro de aclidinio es un nuevo broncodilatador inhalado de acción larga, autorizado para el tratamiento sintomático de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Actualmente no se dispone de ECA que comparen de forma directa el bromuro de aclidinio con los broncodilatadores de larga duración como salmeterol, formoterol o tiotropio, considerados como tratamiento de elección en pacientes con EPOC y síntomas permanentes.
- Aclidinio sólo 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 limitada.
- Aclidinio se tolera bien; si bien, se han descrito algunas alteraciones de la conducción cardíaca.
- Tiene un coste superior a salmeterol y formoterol e inferior a tiotropio.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- Los broncodilatadores inhalados de acción larga constituyen la base del tratamiento de la EPOC, ya sean agonistas beta-2 adrenérgicos o antagonistas muscarínicos; siendo formoterol, salmeterol y tiotropio los de referencia.
- Las evidencias disponibles en la actualidad de aclidinio hacen que se considere como no valorable e insuficiente para establecer su grado de aportación terapéutica.

Esta ficha revisa la evaluación de bromuro de aclidinio en tratamiento de mantenimiento de EPOC. Para más información [ver el informe asociado](#).

¿QUÉ ES BROMURO DE ACLIDINIO?

El bromuro de aclidinio es un antagonista selectivo competitivo de los receptores muscarínicos (anticolinérgicos) autorizado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), para aliviar los síntomas en los pacientes adultos (1).

La dosis recomendada es una inhalación de 375 mcg de bromuro de aclidinio (equivalente a 322 mcg de aclidinio) dos veces al día. La dosis de 400mcg utilizada en los estudios equivale a la dosis comercializada de 322 mcg. Se administra mediante el dispositivo inhalador Genuair®, un inhalador multidosis de polvo seco (30-60 dosis) que no requiere recarga (1).

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

La EPOC cursa con limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible, es progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria anormal a partículas nocivas y gases, principalmente al humo de tabaco (2,3). No es una enfermedad curable pero puede prevenirse y frenar su progresión, siendo la deshabituación al tabaco la medida más eficaz (2).

Tras el diagnóstico, el tratamiento se inicia progresivamente, siendo la broncodilatación el primer paso (2,3). La base del tratamiento la constituyen los broncodilatadores inhalados de acción larga como los agonistas beta-2 adrenérgicos (LABA: salmeterol, formoterol, indacaterol); y, los antagonistas muscarínicos (LAMA: tiotropio, aclidinio y glicopirronio). **Formoterol, salmeterol y tiotropio** se consideran los fármacos de

referencia (2,3).

Cuando la monoterapia broncodilatadora es insuficiente las GPC recomiendan la combinación de tratamientos inhalados: 1) Terapia combinada con LABA o LAMA + corticoides inhalados (CI); y, 2) Doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA). La mayoría recomiendan la combinación de LABA+CI; si bien, no se compara directamente esta intervención frente a la combinación de LAMA+CI o frente a LABA/LAMA (2).

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

Aclidinio (400mcg, 2 veces/día) se ha evaluado en 3 ECA incluidos en el programa de desarrollo clínico de la EMA. Se trata de ECA frente a placebo, doble ciego y grupos paralelos (4): estudio pivotal ATTAIN (5) (n=828), de 24 semanas; y, los estudios ACCORD I (6) (n=561) y ACCORD II (4) (n=544), este último no publicado, de 12 semanas de duración. El diseño, la variable principal de eficacia y la población incluida fueron similares en los 3 ECA.

La variable principal de eficacia fue el cambio respecto al basal del FEV1 antes de la primera dosis matutina (FEV1 valle) y como variables secundarias se evaluó la mejora de la disnea, exacerbaciones y estado de salud (SGQR).

Posteriormente se ha publicado otro ECA fase III (LAS39) multicéntrico, doble ciego y doble enmascaramiento, de 6 semanas de duración, en pacientes con EPOC moderada-grave (n= 414) (7). Fue diseñado con el objetivo de demostrar la superioridad de aclidinio frente a placebo y aunque dispone de un brazo de control adicional de fármaco activo con tiotropio, esta

comparación sólo se puede considerar de forma exploratoria y no como comparación directa. La variable de eficacia fue el cambio desde el basal del FEV₁0a24, a las 6 semanas de tratamiento.

Otros dos ECA, publicados con posterioridad, han evaluado la eficacia y seguridad de aclidinio a las 52 semanas: un estudio de extensión del ensayo ACCORD I con 291 pacientes (8); y, un ECA doble ciego y grupos paralelos realizado en 605 pacientes (9).

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

Aclidinio mostró una mejoría media del FEV₁ valle, respecto a placebo de 124mL (IC95%: 83 a 164; p<0,0001) a las 12 semanas (6) y de 128mL (IC95%: 85 a 170; p<0,0001) a las 24 semanas (5).

También mostró una mejoría clínicamente relevante frente a placebo en la disnea (OR 1,68; p=0,01) y en la puntuación en el cuestionario SGQR (OR 1,87; p<0,001) en el estudio ATTAIN (5), mientras que en el estudio ACCORD I se detectaron mejoras clínicamente significativas en la disnea. Los resultados del ensayo ACCORD II fueron similares a los del ATTAIN, si bien las diferencias fueron menores y sin relevancia clínica (4).

La frecuencia de exacerbaciones moderadas o graves con aclidinio 400mcg fue inferior que con placebo, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa en ninguno de los estudios por separado.

En el análisis secundario y por tanto exploratorio del ensayo LAS39 (7), no se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas entre aclidinio y tiotropio (FEV₁ 0a24: 150mL vs. 140mL para aclidinio y tiotropio, respectivamente; diferencia entre grupos: 10mL; IC95% -36 a 56). Los resultados de los dos ECA a largo plazo (52 semanas) realizados con aclidinio (2 veces al día) (8,9) mostraron que tanto el perfil de seguridad como la mejoría de la función pulmonar y el estado de salud se mantienen a lo largo de todo el estudio hasta la semana 52.

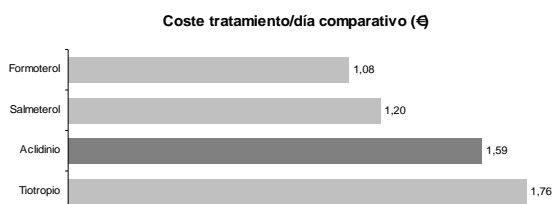
¿Y SU SEGURIDAD?

El porcentaje de efectos adversos fue similar en los grupos aclidinio (50,2%) y placebo (53,7%); habiéndose descrito con mayor frecuencia cefalea (aclidinio 6,6% vs. placebo 5%) y nasofaringitis (aclidinio 5,5% vs. placebo 3,9%). En el ATTAIN la incidencia de abandonos en el grupo placebo fue 15% vs. 6,3% en el grupo de aclidinio.

Los efectos adversos anticolinérgicos, tanto en el ensayo ATTAIN como en el ACCORD I, fueron similares en incidencia o más baja (<2%) en el grupo aclidinio que en el grupo placebo; salvo en el caso de las infecciones de tracto urinario, que en el ensayo ATTAIN mostraron diferencias entre los grupos (aclidinio 400 mcg 2,2% vs. placebo 0,7%).

A parte de las medidas habituales de farmacovigilancia, la EMA ha solicitado a través del Plan de Riesgos la realización de un estudio de cohortes de la seguridad del aclidinio por el riesgo de alteraciones de la conducción cardíaca (4).

¿CUÁNTO NOS CUESTA?



Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

El aclidinio es un nuevo broncodilatador inhalado de acción larga que incrementa el arsenal de opciones disponibles para el tratamiento de la EPOC. La evidencias sobre su eficacia proceden de estudios frente a placebo (4-6) en los que la diferencia obtenida en el FEV₁ matutino fue de entre 124 y 128mL.

Aunque también se dispone de un ECA frente a placebo, en que se utiliza tiotropio como control activo (7) esta comparación no se puede considerar suficiente para evaluar su eficacia comparada.

En los ECA aclidinio se toleró bien, mostrando un perfil de seguridad aceptable. Si bien, se observaron alteraciones de la conducción cardíaca que han motivado que la EMA solicite un estudio post-autorización para monitorizar estos efectos adversos (4).

La AEMPS ya ha emitido un informe de posicionamiento terapéutico sobre aclidinio, donde se establece que "los datos disponibles no permiten concluir que existan diferencias clínicas relevantes en eficacia, seguridad o cumplimiento terapéutico con otros anticolinérgicos inhalados autorizados (10). No es, por ello, posible determinar el lugar que puede ocupar en el manejo de los pacientes con EPOC y consideramos al bromuro de aclidinio como **"NO VALORABLE. INFORMACIÓN INSUFICIENTE"**.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Eklira Genuair® (bromuro de aclidinio). Laboratorios Almirall S.A. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Madrid: AEMPS. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
- 2- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2011/6. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_512_EPOC_Lain_Entr_compil.pdf
- 3- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2010. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf
- 4- CHMP Assessment Report for Eklira Genuair. International Nonproprietary Name: aclidinium bromide. Procedure No. EMEA/H/C/002211. Doc Ref: EMA/CHMP/169578/2012. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. London: EMA. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>
- 5- Jones PW et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J*. 2012; 40(4):830-6.
- 6- Kerwin EM et al. Efficacy and safety of a 12 week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD*. 2012; 9(2):90-101.
- 7- Beier J et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6 week, randomized, controlled phase IIIb study. *COPD*. 2013; 10:511-522.
- 8- D'Urzo A et al. One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *COPD*. 2013; 10:1-11.
- 9- Gelb AF et al. Long-term safety and efficacy of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *Respir Med*. 2013. doi: 10.1016/j.rmed.2013.07.001.
- 10- Informe de posicionamiento terapéutico de Bromuro de Aclidinio (Eklira Genuair®/Bretaris Genuair®). PT/V/1/15102012. Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2012. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Este documento puede citarse como:

Bromuro de aclidinio. Ficha Eval Medicam. [Internet] 2013 [Consultado fecha]; (10): [2p.] <http://dx.doi.org/10.1119/FEM2013-10> Disponible en: <http://www.cadime.es/es/ent.cfm?fid=67>