



# Bromuro de aclidinio

---

## Aclidinium Bromide



Centro Andaluz de Documentación  
e Información de Medicamentos  
(CADIME)

**Informes de Evaluación de  
Medicamentos**

# **Bromuro de aclidinio**

INFORME (10)

**2013**



# BROMURO DE ACLIDINIO

## Informes de Evaluación de Medicamentos.

Los informes de evaluación de medicamentos, elaborados por el CADIME, tienen el objetivo de servir como herramienta de apoyo a la toma de decisiones para clínicos y gestores, mediante la revisión, evaluación y síntesis de la información científica relativa a los resultados clínicos y económicos de los nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud.

La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

*Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.*

[www.cadime.es](http://www.cadime.es)

Cuesta del Observatorio, 4. Campus Universitario de Cartuja s/n

18080 Granada

España – Spain

### **CADIME:**

Victoria Jiménez Espínola. *Farmacéutica. CADIME.* M<sup>a</sup> del Mar Láinez Sánchez. *Médico. CADIME.* Estrella Martínez Sáez. *Farmacéutica. CADIME* Begoña Martínez Vázquez. *Traductora. CADIME.* Antonio Matas Hoces. *Farmacéutico. CADIME.* María Mingorance Ballesteros. *Documentalista. CADIME.* M<sup>a</sup> Teresa Nieto Rodríguez. *Farmacéutica. CADIME.* Carmen Suárez Alemán. *Farmacéutica. Coordinadora científica de CADIME. AETSA*

**Revisor externo:**

Juan Rodríguez Castilla. Farmacéutico de Atención Primaria. A.G.S. Norte de Huelva.

**Fecha de finalización del informe:** noviembre de 2013

**ISSN:** 2255-4491

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-10>

**Este documento puede citarse como:** Bromuro de aclidinio. Inf Eval Medicam. [Internet] 2013 [consultado: <sup>(\*)</sup>]; (10): [32 p.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-10> . Disponible en: <http://www.cadime.es/es/informe.cfm?iid=71>

.  
<sup>(\*)</sup>: fecha de consulta del informe

## Conflicto de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses.

El equipo de CADIME y los revisores externos han declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

## Índice

LISTADO DE ABREVIATURAS .....	5
RESUMEN.....	6
SUMMARY .....	8
INTRODUCCIÓN.....	10
OBJETIVOS .....	16
METODOLOGÍA.....	17
RESULTADOS .....	18
DISCUSIÓN.....	23
ANÁLISIS COMPARATIVO .....	25
LUGAR EN TERAPÉUTICA .....	27
ANEXOS.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	31

## Listado de abreviaturas

ECA: ensayo clínico aleatorio.

EMA: *European Medicines Agency.*

EPAR: *European Public Assessment Report.*

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## Resumen

El bromuro de aclidinio es un nuevo broncodilatador inhalado de acción larga, autorizado para el tratamiento de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La EPOC es una enfermedad respiratoria que se caracteriza por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible, suele ser progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas y gases, principalmente los derivados del humo de tabaco. Esta enfermedad cursa con exacerbaciones y se asocia a comorbilidades que pueden agravar el proceso. Se manifiesta con disnea principalmente, tos y expectoración.

La broncodilatación constituye el primer paso en el tratamiento de esta enfermedad. Los agonistas beta-2 adrenérgicos, broncodilatadores inhalados, como salmeterol, formoterol o bromuro de tiotropio, constituyen la base del tratamiento sintomático de los pacientes con EPOC y síntomas permanentes.

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.

El objetivo principal de este informe es evaluar la eficacia y seguridad de bromuro de aclidinio en el tratamiento de la EPOC frente a formoterol, salmeterol y tiotropio. Como objetivos secundarios, asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de bromuro de aclidinio en la terapéutica de la EPOC e identificar qué lugar ocupa en el tratamiento de esta enfermedad.

La metodología de evaluación se ha llevado a cabo según el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM).

La eficacia y seguridad de bromuro de aclidinio (200mcg y 400mcg, 2 veces al día) se ha evaluado en tres ECA frente a placebo, incluidos en el programa de desarrollo clínico presentado a la EMA, un ECA publicado con posterioridad y dos ECA exploratorios a largo plazo. La variable principal de eficacia estudiada en los tres ECA incluidos en el programa de desarrollo clínico, fue el cambio respecto al basal del

FEV1 antes de la primera dosis matutina (FEV1 valle); y, como variables secundarias: el cambio respecto el basal del FEV1 pico (a las 3 horas post dosis matutina), la disnea, el estado de salud y el número de exacerbaciones.

El aclidinio (400mcg) mostró una mejora media en el FEV1 valle frente a placebo de 124mL (IC95%: 83 a 164;  $p < 0,0001$ ) a las 12 semanas y de 128mL (IC95%: 85 a 170;  $p < 0,0001$ ) a las 24 semanas. Los resultados de las variables secundarias también fueron favorables a aclidinio, comparados con placebo, tanto en la mejora media de la FEV1 pico respecto al basal como en la proporción de pacientes que experimentaron una mejoría de su disnea y en los resultados de cuestionarios sobre el estado de salud. La frecuencia de exacerbaciones moderadas o graves también fue inferior en el grupo aclidinio (400mcg) si bien la diferencia frente a placebo no fue estadísticamente significativa en ninguno de los estudios por separado.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, en los ECA fueron cefalea (aclidinio 6,6% vs. placebo 5%) y nasofaringitis (aclidinio 5,5% vs. placebo 3,9%). La incidencia de efectos adversos anticolinérgicos fue similar o más baja (<2%) en con aclidinio que con placebo; sin embargo en uno de los ensayos, fueron mayores las infecciones de tracto urinario, (aclidinio 400 mcg: 2,2%; placebo: 0,7%).

Ante la sospecha de una aparente relación entre el aclidinio y alteraciones de la conducción auriculoventricular la EMA ha solicitado la realización de un estudio post-comercialización para monitorizar estos eventos adversos.

El bromuro de aclidinio se administra dos veces al día mediante el dispositivo inhalador Genuair®.

El coste del tratamiento con aclidinio es superior al salmeterol y formoterol e inferior al de tiotropio.

Los datos de eficacia y seguridad disponibles actualmente sobre bromuro de aclidinio, no permiten identificar su lugar en terapéutica frente a las alternativas actuales (formoterol, salmeterol y tiotropio), por lo que consideramos al bromuro de aclidinio como **NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE** en el tratamiento de la EPOC.

---

## Summary

Acclidinium bromide is a novel, inhaled long-acting bronchodilator agent approved for the maintenance treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

COPD is a respiratory disease characterised by airflow limitation which is not fully reversible, tends to be progressive and is associated with an abnormal inflammatory response in the lungs to noxious particles or gases, mainly derivatives of tobacco smoke. This disease causes exacerbations and is associated with comorbidities that may aggravate the process. It appears mainly with dyspnoea, cough and sputum production.

Bronchodilatation is the first step towards the treatment of this disease. Beta-2 adrenergic agonists, inhaled bronchodilators, such as salmeterol, formoterol or tiotropium bromide constitute the mainstay for symptomatic treatment of patients with COPD and permanent symptoms.

Acclidinium bromide is a novel, long-acting anticholinergic agent which increases the range of options available for the treatment of COPD.

The main objective of this report is to evaluate the efficacy and safety of acclidinium bromide in the treatment of COPD compared to formoterol, salmeterol and tiotropium. Secondary objectives include the rating of the added therapeutic value of acclidinium bromide in the treatment of COPD, and to determine its place in the therapy of this disease.

The evaluation methodology has been carried out according to the Standard Operating Procedure of the Joint Committee of Evaluation of New Drugs (Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos).

The efficacy and safety of acclidinium bromide (200mcg and 400mcg, twice a day) has been evaluated versus placebo in three RCTs included in the clinical development programme submitted to EMA, a RCT that was published thereafter, and two long-term exploratory RCTs. The primary efficacy endpoint in the three studies that were

included in the programme was the change from baseline in morning pre-dose (trough) FEV1, and, as secondary endpoints were the change from baseline in peak FEV1 (observed in the three-hour period immediately after morning dose), dyspnoea, health status and the number of exacerbations.

Acclidinium (400mcg) showed a mean improvement of 124 mL (95% CI: 83 to 164;  $p < 0.0001$ ) in trough FEV1 compared with placebo, at week 12, and a mean improvement of 128mL (95%CI: 85 to 170;  $p < 0.0001$ ) at week 24. The results of the secondary endpoints were also favourable to acclidinium compared to placebo, both regarding the mean improvement from baseline in peak FEV1 and the percentage of patients achieving a meaningful improvement in dyspnoea and health-related quality of life according to the St. George's Respiratory Questionnaire. The frequency of moderate or severe exacerbations was also lower for acclidinium 400 mcg versus placebo but the rate ratios did not reach statistical significance in either study separately.

The most frequently reported adverse events in RCTs were headache (acclidinium 6.6% vs. placebo 5%) and nasopharyngitis (acclidinium 5.5% vs. placebo 3.9%). The incidence of anticholinergic adverse effects was similar or lower ( $< 2\%$ ) with acclidinium compared to placebo, however, in one of the studies there was a higher incidence of urinary tract infection (acclidinium 400 mcg 2.2% vs. placebo 0.7%).

In view of a suspected apparent relationship between acclidinium and atrioventricular conduction disorders, EMA has requested the execution of a post-authorisation safety study to specifically monitor these adverse events.

Acclidinium bromide is administered twice daily by means of the Genuair® inhaler.

Treatment cost with acclidinium is higher than with salmeterol and formoterol and lower than with tiotropium.

The efficacy and safety data currently available on acclidinium bromide do not allow the determination of its place in therapy compared to current alternatives (formoterol, salmeterol and tiotropium), and, therefore, we consider acclidinium bromide NOT ASSESSABLE: INSUFFICIENT INFORMATION for the treatment of COPD.

## Introducción

### Calificación \*



**No valorable. Información insuficiente**

### Descripción del medicamento

**Nombre genérico:** BROMURO DE ACLIDINIO (DCI)

**Tipo de Novedad:** Nuevo principio activo

**Grupo terapéutico. Denominación:** Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios. Anticolinérgicos

**Código ATC:** R03BB05

**Nombre comercial:** Eklira Genuair®, Bretaris Genuair®.

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

**Vía de administración:** inhalación

**Fecha autorización y procedimiento de registro:** 11/ 09/2012 (Eklira Genuair®), 04/10/2012 (Bretaris Genuair®). Procedimiento centralizado

**Condiciones de dispensación:** con receta médica

**Presentaciones y precios:**

Forma farmacéutica y dosis	Unidades / envase	PVP
322 mcg/dosis polvo para inhalación	1 inhalador de 60 dosis	47,61

\*

	<b>No valorable. Información insuficiente:</b> La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.
	<b>No supone un avance terapéutico:</b> La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.
	<b>Aporta en situaciones concretas:</b> La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes.
	<b>Modesta mejora terapéutica:</b> La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.
	<b>Importante mejora terapéutica:</b> La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

## **Características del medicamento**

### ***Indicaciones clínicas aprobadas***

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (1).

### ***Mecanismo de acción***

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 (1).

### ***Farmacocinética***

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 (1).

### ***Posología, forma de administración***

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 de bromuro de aclidinio utilizada en los estudios equivale a la dosis comercializada de 322 mcg 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). 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 (1).

### ***Condiciones especiales de uso***

#### Contraindicaciones (1):

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).

#### Precauciones (1):

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 para el alivio de los episodios agudos de broncoespasmo, 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 12 meses previos).

Debe emplearse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, obstrucción del cuello vesical o glaucoma de ángulo estrecho.

#### Utilización en grupos especiales (1):

En pacientes de edad avanzada no es necesario ajustar la dosis.

No existe una recomendación de uso específica en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

No existen datos sobre su uso en embarazo o lactancia. Solo debe utilizarse en embarazadas si los beneficios superan los posibles riesgos. Se considera improbable que, a dosis terapéuticas, tenga efecto sobre la fertilidad.

### **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**

La EPOC se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible. Esta limitación es por lo general progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas y gases, principalmente los derivados del humo de tabaco (2,3). Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de exacerbaciones y se asocia a otras comorbilidades que pueden contribuir a la gravedad del proceso en algunos

pacientes. La EPOC se manifiesta principalmente con disnea, tos y expectoración; siendo la disnea el síntoma principal, aunque puede ser percibida de forma desigual, especialmente en los pacientes de mayor edad (2-4).

La prevalencia de la EPOC se ha visto incrementada debido al envejecimiento de la población y, sobre todo, al aumento de su prevalencia entre la población femenina fumadora; si bien, existe un alto grado de infradiagnóstico de esta enfermedad. La OMS estima que actualmente existen 210 millones de personas en el mundo que la padecen. Su prevalencia en Europa oscila entre 2,1% y 26,1%; y, en España, en adultos de 40 – 80 años se estima en un 10,2% (15,1% en varones y 5,7% en mujeres) (2).

Ante la sospecha de EPOC en pacientes con síntomas respiratorios crónicos –disnea, tos, expectoración- y factores de riesgo (consumo de tabaco), se debe utilizar la espirometría como prueba de confirmación del diagnóstico, aunque por sí sola esta prueba no puede considerarse diagnóstica; ya que, al tratarse de una enfermedad muy heterogénea, no es posible categorizarla utilizando únicamente el grado de obstrucción bronquial determinado mediante el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) (2-5).

### ***Tratamiento***

La EPOC no es una enfermedad curable, siendo la deshabituación del tabaco la medida más eficaz para prevenirla y frenar su progresión. Los objetivos del tratamiento de la EPOC pasan por: reducir los síntomas crónicos de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, y mejorar el pronóstico (2). Ningún fármaco ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con EPOC.

Tras el diagnóstico, el tratamiento debe instaurarse de forma progresiva en función de la gravedad de la obstrucción y de la sintomatología, siendo la broncodilatación el primer paso en el tratamiento de esta enfermedad. Los broncodilatadores inhalados como los agonistas beta-2 adrenérgicos de acción larga (LABA) y los LAMA constituyen la base del tratamiento sintomático de los pacientes con EPOC y síntomas permanentes (2,3).

Las guías actuales acerca del tratamiento de la EPOC recomiendan, cuando la monoterapia broncodilatadora es insuficiente para controlar los síntomas de la

enfermedad, la utilización de combinaciones de tratamientos inhalados. Las posibles combinaciones de tratamientos incluyen: 1) terapia combinada, que implica la combinación de broncodilatadores de larga duración (salmeterol, formoterol e indacaterol-LABA o bromuro de tiotropio-LAMA) junto con corticoides inhalados (CI), ya sea LABA/CI o LAMA/CI; y, 2) doble terapia broncodilatadora, es decir, combinación de dos tipos de broncodilatadores de acción larga (LABA/LAMA). La mayor parte de las guías se centran en la recomendación de la combinación de LABA/CI; sin embargo, no se hace, en las mismas, comparación directa de esta intervención frente a la combinación de LAMA/CI o frente a la doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) (2).

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.

**Características de bromuro de aclidinio comparadas con medicamentos con la misma indicación**

Tabla 1. Características diferenciales entre el tratamiento de referencia y alternativas terapéuticas

Fármaco	Tratamiento a evaluar	Tratamiento de referencia			Otras alternativas terapéuticas
	Aclidinio	Formoterol	Salmeterol	Tiotropio	Glicopirronio
<b>Presentación</b>	322 mcg/dosis polvo 1 inhalador 60 dosis	12 mcg 60 cáps inh + inhalador 12 mcg pulsación 1 aerosol 50 dosis 12 mcg/dosis polvo 1 cartucho 60 dosis (con y sin inhalador) 6 mcg/dosis polvo 1 cartucho 60 dosis (con y sin inhalador) 4,5 mcg/dosis polvo 1 inhalador 60 dosis 9 mcg/dosis polvo 1 inhalador 60 dosis	25 mcg/pulsación 1 aerosol 120 dosis 50 mcg polvo inh 60 alvéolos	18 mcg 30 cáps + 1 inhalador Handihaler 2,5 mcg/pulsación 1 cartucho 30 dosis	44 mcg 30 cáps inh + inhalador
<b>Posología</b>	1 inhalación (322 mcg) 2 veces al día.	Inhalación de 1 cápsula (12 mcg) 2 veces al día	2 inhalaciones (2 x 25 mcg) o 1 alvéolo del Accuhaler (1 x 50 mcg), 2 veces al día	inhalación de 1 cáps/día	Inhalación de 1 cápsula (63 mcg de bromuro de glicopirronio, equivalente a 50 mcg de glicopirronio)/día.
<b>Características diferenciales</b>  <i>Mecanismo de acción:</i>  <i>Ajuste de dosis:</i> <i>Monitorización:</i>	Anticolinérgico antagonista de los receptores muscarínicos de acción larga (LAMA): bloquea la acción bronco-constrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias y produce dilatación de las vías respiratorias	Agonista beta adrenérgico de acción larga (LABA) que origina broncodilatación	Agonista beta adrenérgico de acción larga (LABA) que origina broncodilatación	LAMA: bloquea la acción bronco-constrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias y produce dilatación de las vías respiratorias	LAMA: bloquea la acción bronco-constrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias y produce dilatación de las vías respiratorias  No se considera necesario realizar ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	47,61 €	18,61 € a 32,21 €	33,97 € a 38,7 €	52,76 €	47,61€
<b>Coste tto /día *</b>	1,59 €	1,08 €	1,20 €	1,76 €	1,59 €

\* Datos de Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

## Objetivos

### **Objetivos principales**

Evaluar la eficacia y seguridad de aclidinio frente a formoterol, salmeterol y tiotropio en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de pacientes adultos con EPOC.

### **Objetivos secundarios**

- Asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de aclidinio en la terapéutica broncodilatadora de mantenimiento de la EPOC, en función de los parámetros de eficacia, seguridad, pauta y coste, combinados según el algoritmo correspondiente (6).
- Identificar qué lugar ocupa el aclidinio en la terapia de mantenimiento de la EPOC.

---

## Metodología

La evaluación se realiza de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM).

Se realiza una búsqueda bibliográfica sistemática sobre en las bases de datos: PubMed, Embase, Cochrane e IDIS, a partir de la estrategia de búsqueda sobre la utilización del medicamento en la indicación autorizada definida para cada una de ellas. Asimismo, se realiza una búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

En la selección de la bibliografía se priorizan los ensayos clínicos aleatorios (ECA) realizados con el medicamento frente al comparador de referencia en la indicación autorizada, que constituyen la fuente principal de los datos de eficacia y seguridad comparativa. También se incluyen otros estudios (ensayos clínicos no aleatorios, comparaciones indirectas, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios observacionales, informe de evaluación de la EMA, evaluaciones o revisiones, etc.) que pueden resultar de interés especial para evaluar la seguridad del medicamento y para considerar los aspectos metodológicos de los ECA seleccionado. Se consideran de forma prioritaria aquellos estudios que se encuentran disponibles a texto completo.

La selección de la bibliografía incluye la evaluación de la calidad de los estudios. La validez interna de los ensayos clínicos seleccionados se establece aplicando la escala de Jadad. Para la valoración global y la validez externa de dichos ensayos, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se utiliza un cuestionario de aplicabilidad.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del *Scottish Intercollegiate Network* (SIGN).

La aportación terapéutica se basa en los criterios de: eficacia, seguridad, pauta y coste, los cuales se combinan de acuerdo con un algoritmo, que permite asignar la calificación final al nuevo medicamento (6).

## Resultados

### Evidencia disponible

#### **Descripción de los estudios**

El programa de desarrollo clínico en fase III presentado a la *European Medicines Agency* (EMA) para su evaluación incluye 3 ECA, 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 día (7): el estudio ATTAIN (8) (n=828), ensayo pivotal, de 24 semanas y los estudios ACCORD I (9) (n=561) y ACCORD II (7) (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 ensayos incluidos en el programa de desarrollo clínico (ensayos ATTAIN, ACCORD I y ACCORD II) (7-9). Se incluyeron pacientes de  $\geq 40$  años, fumadores o con antecedentes de consumo de tabaco ( $\geq 10$  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 100-120mL (7). Como variables secundarias de eficacia se evaluaron: el cambio respecto al 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  $\geq 1$  unidad y el estado de salud mediante el cuestionario respiratorio *St. Georges Respiratory* (SGRQ) considerándose una mejora clínicamente relevante  $\geq 4$  unidades. También se registraron el número de exacerbaciones detectadas (definidas 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 corticoesteroides

sistémicos o ingreso hospitalario). Todos los análisis de eficacia se realizaron sobre la población por intención de tratar (ITT).

Posteriormente, se ha publicado otro ECA fase IIIB, multicéntrico, doble ciego y doble enmascaramiento, de seis semanas de duración, en pacientes con EPOC moderada-grave. Diseñado con el objetivo de demostrar la superioridad de aclidinio frente a placebo, incluyó tres brazos de tratamiento: aclidinio 400mcg dos veces al día, placebo y un brazo adicional de control activo con tiotropio 18mcg una vez al día y placebo. El análisis principal se realizó frente a placebo. La variable de eficacia empleada fue el cambio desde el basal del FEV<sub>1</sub><sub>0a24</sub> a las 6 semanas de tratamiento (10).

También se han publicado con posterioridad otros dos ensayos que evalúan la eficacia y seguridad de dos dosis de aclidinio, administrado dos veces al día en pacientes con EPOC a las 52 semanas: un estudio de extensión del ensayo ACCORD I (11) en el que 291 pacientes de los 467 que participaron en el estudio principal consintieron en participar en la extensión; y, un ECA a doble ciego y grupos paralelos realizado en 605 pacientes (12).

## **Resultados de eficacia**

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

### **- Cambio del FEV1 respecto al basal, antes de la primera dosis matutina (FEV1 valle):**

Los resultados del estudio pivotal ATTAIN (8) mostraron una mejora media en el FEV1 valle en el grupo de aclidinio 400mcg respecto a placebo de 128mL (IC95%: 85 a 170; p<0,0001) a las 24 semanas.

En el estudio ACCORD I (9) el aclidinio 400 mcg mostró una mejoría media en el FEV1 valle frente a placebo de 124mL (IC95%: 83 a 164; p<0,0001) en la semana 12.

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.

- **Disnea (TDI) y estado de salud (SGRQ):**

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 ambas dosis de aclidinio mostraron mejoras clínicamente significativas frente a placebo en la valoración de la disnea (TDI) (31% - 34%);  $p < 0.05$ ) y en el SGRQ (27% - 36%;  $p < 0.05$ ).

- **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.

En el estudio ATTAIN (8) la tasa de exacerbaciones de cualquier gravedad fue menor con aclidinio 400mg que con placebo (0,40, vs. 0,60 paciente/año con una razón de tasas de 0,67 (IC95% 0,48 - 0,94;  $p=0.05$ ). La frecuencia de las exacerbaciones moderadas o graves también fue menor con aclidinio 400mg que con placebo (0,35 y 0,34 vs. 0,47 paciente/año, respectivamente), pero las razones de tasas no alcanzaron significación estadística (0,72, IC 95%: 0,51 - 1,02;  $p=0,08$  y  $p=0,06$ , respectivamente). En el estudio ACCORD I (9) se mostró una tendencia hacia la reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas/graves por paciente/año con aclidinio 400mg (34% vs. placebo), aunque estos cambios no fueron significativos ( $p=0,091$ ). Las tasas de exacerbación de cualquier gravedad por paciente y año fueron bajas (0,79 y 0,41 con placebo, aclidinio 400mg, respectivamente), con una reducción significativa con aclidinio 400mg frente a placebo (razón de tasas= 0,52,  $p= 0,009$ ).

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 clínica (7).

En el análisis secundario y por tanto exploratorio del ensayo LAS39 (10), 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).

Los resultados de los dos ECA a largo plazo (52 semanas) realizados con aclidinio (2 veces al día) (11,12) 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.

### **Resultados de seguridad** (Anexo D)

Los datos de seguridad provienen de los mismos estudios descritos en el apartado de eficacia.

En el EPAR (7) se presenta un análisis conjunto de los datos procedentes de la población de seguridad incluida 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). La EMA también 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.

A parte de las medidas habituales de farmacovigilancia, la EMA dentro del Plan de riesgos ha solicitado la realización de un estudio de cohortes de la seguridad del bromuro de aclidinio inhalado y el riesgo de determinados eventos cardiovasculares relacionados con la conducción cardiaca (7).

### ***Reacciones adversas***

En el estudio pivotal ATTAIN (8) 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.

Asimismo, estos resultados son coincidentes con el análisis conjunto presentado por la EMA sobre la población de seguridad principal (7). 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 ECA ATTAIN, 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 ATTAIN 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, que se observaron diferencias entre los grupos en el ensayo ATTAIN (bromuro de aclidinio 400 mcg: 2,2%; placebo: 0,7%).

Los revisores de la EMA han sospechado 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 adversos (7).

### ***Interacciones***

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

Según los ensayos *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 (1).

## Discusión

El aclidinio es un nuevo broncodilatador LAMA, similar a tiotropio y glicopirronio, que se administra por vía inhalatoria dos veces al día, autorizado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC.

Los ensayos en los que se ha basado su autorización ATTAIN y ACCORD son comparativos frente a placebo y no se compara de forma directa frente a sus comparadores activos, los broncodilatadores de larga duración como formoterol o salmeterol o tiotropio. Los resultados del ensayo LAS39 (10), diseñado para demostrar la superioridad de aclidinio frente a placebo, y que incluyó tres brazos de tratamiento (aclidinio, placebo y tiotropio), no mostraron diferencias significativas entre aclidinio y tiotropio en ninguna de las variables estudiadas a las 6 semanas. Este ensayo no puede considerarse como un ensayo comparativo frente a comparador activo al no estar diseñado ni haberse dimensionado con este objetivo.

La variable principal evaluada en los ensayos ATTAIN y ACCORD es el cambio desde las condiciones basales del FEV1 valle en los grupos aclidinio y placebo, medido a las 24 semanas en el estudio ATTAIN y a las 12 semanas en el que estudio ACCORD. La EMA recomienda que en la evaluación de medicamentos para la EPOC debieran considerarse como co-variables primarias de eficacia -junto a la función pulmonar- otras variables que evalúen la sintomatología y sean relevantes para los pacientes (13). Si bien en estos ensayos se emplearon variables que evalúan la sintomatología y son relevantes para los pacientes como el SGRQ, el TDI y las exacerbaciones de la EPOC, no fue como variables primarias sino como secundarias (8,9).

El aclidinio mostró cambios medios del FEV1 frente a placebo de 124 a 128mL, valores marginalmente más altos que el nivel de 120mL considerado como clínicamente relevante por algunas fuentes (14), aunque la EMA indica que no existe un acuerdo general en cuanto al grado de cambio en la función pulmonar necesario para considerarlo clínicamente relevante. Sin embargo, el objetivo del tratamiento de la EPOC no es mejorar la función pulmonar en sí, sino reducir el riesgo de exacerbaciones y retrasar el empeoramiento del estado de salud. En este sentido, aun cuando los resultados de las variables secundarias que evalúan la sintomatología fueron clínicamente relevantes no se encontraron diferencias significativas en la

reducción de las exacerbaciones moderadas/graves entre el aclidinio y placebo en ninguno de los estudios. Sólo se alcanzó significación estadística en un análisis conjunto de los mismos (14).

La EMA también sugiere que la aleatorización debería estratificarse de acuerdo a la condición de fumador y esto no se hizo así en los ensayos ATTAIN y ACCORD, aunque las características basales sugieren proporciones similares en ambos grupos. Por último la duración de los ensayos fue relativamente corta al tratarse de una enfermedad crónica.

## Análisis comparativo

### **Comparador de referencia:**

Broncodilatadores de larga duración: formoterol, salmeterol y tiotropio.

### **Eficacia:**

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) de entre 124 y 128mL muestra una relevancia clínica moderada.

Actualmente no se ha publicado 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). Los resultados del análisis secundario de aclidinio frente a tiotropio, en el ECA de tres brazos (aclidinio, tiotropio y placebo) son exploratorios y este ECA no puede considerarse un ensayo frente a comparador activo, al no estar diseñado ni dimensionado para ello.

### **Seguridad:**

Los datos procedentes de los estudios clínicos frente placebo muestran que el bromuro de aclidinio presenta un perfil de seguridad aceptable y se tolera bien. Sin embargo, la detección de acontecimientos adversos cardiovasculares, relacionados con la conducción cardíaca ha llamado la atención de la EMA, que ha solicitado un estudio post-autorización.

Los pacientes con patología cardiovascular fueron excluidos de los estudios por lo que debería utilizarse con precaución en estos pacientes.

Su administración se realiza mediante la utilización del dispositivo inhalador Genuair®. Este 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.

**Pauta:**

Bromuro de aclidinio se administra 2 veces al día, al igual que los broncodilatadores beta agonistas de larga duración. Tiotropio, el otro LAMA autorizado hasta la fecha, se administra una vez al día.

El inhalador multidosis de polvo seco Genuair® contiene las dosis necesarias para un mes de tratamiento y no requiere recarga.

**Coste:**

El coste del tratamiento con aclidinio es superior al de los broncodilatadores LABA (salmeterol y formoterol) e inferior al de tiotropio (LAMA).

**Tabla 3. Coste tratamiento comparativo**

Costes de aclidinio en el tratamiento de la EPOC frente a sus comparadores salmeterol, formoterol y tiotropio				
	Aclidinio	Formoterol	Salmeterol	Tiotropio
Coste Tratamiento día	1,59 €	1,08 €	1,20 €	1,76 €
Coste tratamiento Anual	580,35 €	394,2 €	438 €	642,4 €

(\*) Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

## Lugar en terapéutica

El tratamiento farmacológico de la EPOC se utiliza para reducir los síntomas y/o las complicaciones. Ha de ser progresivo, adecuándose a la gravedad de la obstrucción y de los síntomas, así como a la respuesta del paciente. Los broncodilatadores inhalados (LABA o LAMA) son la base del tratamiento sintomático en pacientes con EPOC y síntomas permanentes (2).

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 buena tolerancia. Sin embargo, la detección de acontecimientos adversos relacionados con la conducción cardíaca ha originado la solicitud por parte de la EMA de un estudio post-autorización.

Aunque las características del dispositivo Genuair® supongan una hipotética mejora en el cumplimiento, al no existir estudios comparativos frente a los distintos dispositivos, no se puede establecer esta conclusión.

Evaluaciones de organismos independientes y agencias evaluadoras:

El *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (15) y el *Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee* (MTRAC) (16) coinciden en destacar que la evidencia disponible sobre bromuro de aclidinio proviene principalmente de estudios a corto plazo frente a placebo y que, a diferencia de otros LABA y LAMA comercializados, los datos sobre la reducción exacerbaciones es limitada. NICE concluye que, en ausencia de datos a largo plazo y frente a comparadores adecuados, es difícil posicionar a bromuro de aclidinio en el tratamiento de la EPOC y MTRAC le otorga la categoría Q4 (posicionamiento terapéutico más bajo y débil evidencia). El *Scottish Medicines Consortium* (14), se ha aceptado para su uso en atención primaria.

Asimismo la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido un informe de posicionamiento terapéutico sobre aclidinio en el que se revisan las características del fármaco y las evidencias disponibles, 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 como el Spiriva® (bromuro de tiotropio), mientras que no hay datos comparativos con Atrovent® (bromuro de ipratropio)” (17) dado que la única comparación directa de aclidinio con otro anticolinérgico (tiotropio) proviene de un estudio preclínico en fase II que no tuvo suficiente poder estadístico para mostrar diferencias significativas en parámetros de función pulmonar.

Dada 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, por lo que consideramos al bromuro de aclidinio como **“No valorable. Información insuficiente”**.

## Anexos

Anexo D

INFORME DE BROMURO DE ACLIDINIO: VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA			
		ACLIDINIO	TIOTROPIO
<b>RA MÁS RELEVANTES (1,7-9).</b>	<b>Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*)</b>	<p>Incidencia RAM: 27,5%</p> <p>Nasofaringitis: 5,8%</p> <p>Cefalea: 7,0%</p> <p>RAM anticolinérgicas: &lt;1,5%</p>	<p>Incidencia RAM: 29,7%</p> <p>Nasofaringitis: 5,7%</p> <p>Cefalea: 3,8%</p> <p>RAM anticolinérgicas: &lt;1,5%</p>
<b>TASA DE ABANDONOS (8,9)</b>	<b>% de abandonos por RA de los principales ECA (rango)</b>	1,8%	1,9%
<b>LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (1)</b>	<b>Niños</b>	No se dispone de recomendación específica en <18años	No utilizar en <18años
	<b>Ancianos</b>	No es necesario ajuste de dosis	No es necesario ajuste de dosis
	<b>Embarazo</b>	No se dispone de información	No se dispone de información
	<b>Lactancia</b>	No se dispone de información	No se dispone de información
	<b>Comorbilidad</b>	<p>Insuficiencia renal: No es necesario ajuste de dosis</p> <p>Insuficiencia hepática: No es necesario ajuste de dosis</p>	<p>Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <math>\leq 50</math> mL/min solo debe utilizarse si el beneficio supera el riesgo. No hay experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.</p> <p>Insuficiencia hepática: No es necesario ajuste de dosis</p>
<b>INTERACCIONES (1)</b>	<b>Impacto sobre la salud</b>	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.

<b>EFFECTO DE CLASE (1,7)</b>	<b>Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico</b>	Sí, RAM anticolinérgicas (<1,5%)	Sí, RAM anticolinérgicas (<1,5%)
<b>PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD (7)</b>	<b>Descripción</b>	Se ha solicitado la realización de un estudio de cohortes para la valoración de riesgo de determinados eventos cardiovasculares	No
<b>DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO (7)</b>	<b>Descripción</b>	Sí	Sí
<b>VALORACIÓN GLOBAL DE RAM</b>	<b>A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores</b>	No concluyente	

## 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 N° 2011/6. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_512\\_EPOC\\_Lain\\_Entr\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_512_EPOC_Lain_Entr_compl.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](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf)

4- León Jiménez A, coordinador. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Proceso asistencial integrado [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud; 2007 [consultado 17 de enero de 2013]. Disponible en URL: [http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion\\_General/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_a\\_sistenciales\\_integrados/pai/epoc\\_v3?perfil=org](http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_a_sistenciales_integrados/pai/epoc_v3?perfil=org)

5- National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: (uptodate): Quick reference guide. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49399/49399.pdf>

6- Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra. CmENM; 2011 [Internet]. Granada: CADIME. Centro Andaluz de

Documentación e Información de Medicamentos [consultado 14 de diciembre de 2012]. Disponible en: [http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT\\_2011.pdf](http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf)

7- Committee for Medicinal Products for Human Use. Eklira Genuair. MA/H/C/002211. Londres 2012.

8- Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J.* 2012 Oct;40(4):830-6.

9- 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.

10- 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; 10:511-522.

11- D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, García Gil E, Caracta C. One-year extensión study of ACCORD COPD I: saety and efficacy of two doses of twice-daily acclidinium bromide in patients with COPD. *COPD.* 2013. 10:1-11.

12- Gelb AF, Tashkin DP, Make BJ, Zhong X, Garcia Gil E, Caracta C. *Respir Med.* 2013. Long-term safety and efficacy of twice-daily acclidinium bromide in patients with COPD. doi: 10.1016/j.rmed.2013.07.001.

13- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Jun 2012 EMA/CHMP/483572/2012 -corr1. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado 06 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

14- Scottish Medicines Consortium. Acclidinium 322 micrograms inhalation poder (Eklira Genuair®) SMc No. (810/12) 5 October 2012.

15- ESNM8: Chronic obstructive pulmonary disease: acclidinium bromide. Evidence summary: new medicine. Published: 07 January 2013. National Institute for Health and Clinical Excellence.

16- Commissioning Support Acclidinium Bromide (Eklira Genuair®): for maintenance treatment of COPD. November 2012. Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee.

17- 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.