

ACLIDINIO

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Eklira Genuair® y Bretaris Genuair®
Presentaciones: Polvo para inhalación 322 mcg
Laboratorio: Almirall/ Menarini
Precio adquisición: PVL- Dcto+ IVA = 29.34 €
Grupo Terapéutico: R03BB05: Anticolinérgicos.

2.- Solicitud:

Dr. Luis Muñoz Cabrera. Director UGC Neumología. 14 marzo de 2013

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

Las ventajas que aporta sobre tiotropio son:

- Bajo potencial de producir acontecimientos adversos sistémicos debido a la selectividad cinética del fármaco por los receptores muscarínicos M3 y a la rápida metabolización por hidrólisis a metabolitos inactivos en plasma.
- No se requiere la monitorización ni ajustes de dosis de los pacientes geriátricos, con insuficiencia renal o hepática.
- Menos acontecimientos adversos como sequedad de boca o estreñimiento.
- Bajo potencial de interacciones.
- Dispositivo que no requiere recarga, uso fácil, con sistemas de alerta integrados que comunican si se está empleando de forma correcta. Tiene elementos de seguridad como el indicador visible de dosis y un mecanismo para impedir doble administración y también evitar el uso de inhalador vacío.

3.2.-Resumen del informe

Bromuro de aclidinio es un anticolinérgico de larga duración (LAMA) inhalado, indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La dosis recomendada es una inhalación de 322 mcg de aclidinio dos veces al día.

Se han publicado dos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados, que compararon la eficacia de aclidinio a dosis de 200 mcg y 400 mcg dos veces al día frente a placebo: ATTAIn (6 meses de duración, n=828) y ACCORD COPD I (3 meses, n=561).

En el ATTAIn, aclidinio 400 mcg produjo una mejora media significativa en el FEV₁ pre-dosis matutino (valle) respecto al placebo de 128 ml (IC 95%: 85-170; p <0,0001). Se obtuvieron resultados similares en el otro estudio. En otras variables estudiadas referidas al estado de salud específico para la enfermedad y en los beneficios sintomáticos, aclidinio produjo mejoría clínica significativa en la disnea (evaluada mediante el Índice de Transición de la Disnea (ITD)) y en el estado de salud (evaluado mediante el St George's Respiratory Questionnaire).

La única comparación directa disponible de aclidinio con tiotropio proviene de dos estudios de fase II (estudios de búsqueda de dosis) con 30 pacientes. Dichos estudios no tuvieron suficiente poder estadístico para mostrar diferencias significativas entre aclidinio y tiotropio en el valor basal de FEV₁ AUC. Disponemos de un estudio en fase III publicado en formato de póster, con resultados similares entre ellos.

El perfil de seguridad cardiovascular de aclidinio se caracteriza por los efectos anticolinérgicos. Debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses), angina inestable, arritmia de nueva aparición diagnosticada en los últimos 3 meses, u hospitalización por insuficiencia cardiaca en los últimos 12 meses (clase funcional III y IV de la NYHA).

La pauta de administración es cada 12h y no supone impacto económico para el Hospital.

Por tanto presenta resultados de eficacia y seguridad frente a placebo, y datos muy limitados frente a tiotropio, y para las mismas indicaciones clínicas se pueden emplear anticolinérgicos de acción larga o broncodilatadores de acción larga, disponibles en nuestro centro, por lo que el SF propone a la CFT su no inclusión en la Guía del Hospital.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

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

Mecanismo de acción.

Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adrenorreceptores beta₂, son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenil ciclase intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-monofosfato de adenosina (AMP) cíclico (monofosfato cíclico). El aumento de los niveles de AMP cíclico, causa relajación del músculo liso bronquial.

Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es una inhalación de 322 µg de aclidinio dos veces al día. Para lograr que se liberen 322 µg de aclidinio por la boquilla, es necesario que la dosis prevista tenga 400 µg de bromuro de aclidinio.

Si se olvida una dosis, la siguiente dosis debe administrarse lo antes posible. Sin embargo, si es casi la hora de la siguiente dosis, la dosis olvidada debe saltarse.

No es necesario ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada, IR o IH.

Farmacocinética.

Absorción

La mediana del tiempo para alcanzar las concentraciones séricas fue de 15 minutos aproximadamente tras la inhalación de dosis únicas o repetidas.

Biotransformación y eliminación

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 el pulmón o se traga.

La semivida de eliminación terminal del bromuro de aclidinio es de entre 2 y 3h aproximadamente.

5.- Evaluación de la eficacia

Fundamentalmente existen 4 estudios que evalúan la eficacia y seguridad de bromuro de aclidinio. 2 son frente a placebo, y de duración de 12 y 24 semanas. Los otros dos incluyen un comparador activo (tiotropio), uno es de 15 días y el otro de 6 semanas, aunque aún sin publicar, se disponen de los resultados comunicados en forma de abstract.

- Kerwin EM et al. COPD 2012; 9: 90-101. Se trata de un estudio a 12 semanas frente a placebo.
- Jones PW et al. The ATTAIN study. Eur Respir J 2012; 40: 830-836. Se trata de un ensayo fase III de 24 semanas de duración frente a placebo.
- Fuhr R et al. Chest 2012, 141: 745-752. Se trata de un ensayo doble ciego frente a placebo y tiotropio durante 15 días.
- Beier J et al. Abstract Winter meeting British Thoracic Society, 5-7 Dic 2012. December 2012 Vol 67 Suppl 2. Thorax.bmj.com. Ensayo fase III frente a placebo y tiotropio durante 6 semanas. Resultados comunicados en forma de abstract a congreso.

Mostraremos los resultados del ensayo a 24 semanas frente a placebo y los del abstract a 6 semanas frente a tiotropio.

5.1. Ensayos clínicos:

Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: The ATTAIN study. Eur Respir J 2012; 40: 830-836.

Diseño: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, doble enmascarado, controlado con placebo durante 24 semanas

Pacientes. Se incluyeron 828 pacientes >40 años con EPOC moderado a grave, historia de fumador de >10 cartones-año, FEV₁ <80%, un cociente FEV₁/FVC previsto inferior al 70%. No se incluían infecciones del tracto respiratorio, hospitalización por exacerbación del EPOC en las 6 semanas previas, corticoides orales, historial de asma o cambios en los corticoides inhalados.

Tratamiento:

- Acilidinio 200 µg/12h
- Acilidinio 400µg/12h
- Placebo /12h

Variabes: La variable principal de eficacia fue el cambio en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) medido 24h postdosis (valle) a las 24 semanas frente a placebo

Resultados:

	Acilidinio 200 µg N=280	Acilidinio 400 µg N=272	P
Cambio en FEV1 frente a placebo			
Nivel valle sem 24	99±22 ml	128±22 ml	<0.0001 para ambos
Pico sem 24	185±23 ml	209±24 ml	
Mejora en el Índice trans. Disnea vs placebo			
Semana 24	0.6±0.3	1.0 ± 0.3	<0.05 y <0.001
Estado de salud: Dif vs placebo en el Cuestionario St George's. Sem 24			
% pacientes con mejoría clínica	-3.8±1.1 56%	-4.6±1.1 57%	<0.001 y <0.0001 <0.001(vs 41% plac)
Tasa de exacerbaciones del EPOC (cualquier gravedad, paciente/año)	0.43	0.40	<0.05 (0.60 placebo)

Efectos adversos:**TABLE 3** Adverse events reported by ≥2% of patients in any treatment group (safety population)

Preferred term	Patients		
	Placebo [#]	Acilidinium 200 µg b.i.d. [†]	Acilidinium 400 µg b.i.d. [*]
COPD exacerbations	56 (20.5)	44 (15.9)	38 (14.1)
Headache	22 (8.1)	30 (10.8)	33 (12.3)
Nasopharyngitis	23 (8.4)	32 (11.6)	30 (11.2)
Rhinitis	7 (2.6)	4 (1.4)	9 (3.3)
Diarrhoea	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (3.0)
Bronchitis	6 (2.2)	1 (0.4)	7 (2.6)
Hypertension	9 (3.3)	5 (1.8)	7 (2.6)
Cough	5 (1.8)	7 (2.5)	7 (2.6)
Toothache	1 (0.4)	3 (1.1)	6 (2.2)
Back pain	10 (3.7)	12 (4.3)	5 (1.9)
Influenza	6 (2.2)	3 (1.1)	5 (1.9)
Arthralgia	6 (2.2)	5 (1.8)	3 (1.1)
Urinary tract infection	2 (0.7)	6 (2.2)	2 (0.7)
Dyspepsia	6 (2.2)	5 (1.8)	1 (0.4)

Data are presented as n (%). COPD: chronic obstructive pulmonary disease. [#]: n=273; [†]: n=277; ^{*}: n=269.

Conclusión:

Ambas dosis de acilidinio mejoraron la broncodilatación, el estado de salud y los síntomas y exacerbaciones del EPOC, con una baja tasa de efectos anticolinérgicos. El estudio no estaba diseñado para encontrar diferencias entre las dos dosis de acilidinio, aunque numéricamente la dosis de 400 mcg consiguió mejores resultados en algunas de las variables de eficacia.

Beier J, Kirsten AM, Mroz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C et al. Efficacy of acilidinium bromide compared with tiotropium and placebo in patients with moderate to severe COPD: a phase IIIb Study. Abstract Winter meeting British Thoracic Society, 5-7 Dic 2012. December 2012 Vol 67 Suppl 2. Thorax.bmj.com

Diseño: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, doble enmascarado, controlado con placebo y con tiotropio, de 6 semanas de duración.

Pacientes. Se incluyeron 414 pacientes con una edad media de 62.3±8.1 años y un 54% de fumadores.

Tratamiento:

- Acilidinio 400µg/12h, Tiotropio 18µg/día o placebo

Variable: : La variable principal de eficacia fue el cambio en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) medido por el ABC en 24h a las 6 semanas.

Resultados:

Abstract S51 Table 1 Spirometric variables at Week 6

Change from baseline vs placebo, mL	Acclidinium 400 µg	Tiotropium 18 µg	Difference
Normalized FEV ₁ AUC ₀₋₂₄	150 [†]	140 [†]	10
Normalized FEV ₁ AUC ₁₂₋₂₄	160 [†]	123 [†]	37
Normalized FEV ₁ AUC ₀₋₁₂	138 [†]	156 [†]	-18
Morning pre-dose (trough) FEV ₁	141 [†]	102 [†]	39
Peak FEV ₁	180 [†]	172 [†]	8

*p<0.05; †p<0.0001.

Conclusiones: Acclidinio y Tiotropio son superiores a placebo y con resultados similares entre ellos.

6.- Evaluación de la seguridad (Ficha Técnica)

Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron cefalea (6,6%) y nasofaringitis (5,5%).

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sinusitis	Frecuente
	Nasofaringitis	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Trastornos oculares	Visión borrosa	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
	Disfonía	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuente
	Boca seca	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	Poco frecuente

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Broncoespasmo paradójico: Como en otros tratamientos inhalados, la administración de acclidinio puede causar broncoespasmo paradójico. En ese caso, debe interrumpirse el tratamiento considerarse otros tratamientos.

Empeoramiento de la enfermedad: El bromuro de acclidinio es un broncodilatador de mantenimiento y no debe utilizarse para el alivio de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. En caso de un cambio en la intensidad de la EPOC mientras el paciente recibe bromuro de acclidinio, de manera que el paciente considere que es necesario un medicamento de rescate adicional, debe realizarse una reevaluación del paciente y su tratamiento.

Efectos cardiovasculares: El perfil de seguridad cardiovascular se caracteriza por los efectos anticolinérgicos. Bromuro de acclidinio debe utilizarse con precaución en los pacientes con infarto de miocardio en los seis meses previos, angina inestable, arritmia de nuevo diagnóstico

en los tres meses previos u hospitalización en los 12 meses previos debido a insuficiencia cardíaca de las clases funcionales III y IV según la New York Heart Association. Estos pacientes fueron descartados de los ensayos clínicos y el mecanismo de acción anticolinérgico puede afectar a dichos trastornos.

Actividad anticolinérgica: La sequedad de boca, que se ha observado con el tratamiento anticolinérgico, puede asociarse a largo plazo con caries dental. Debido a su actividad anticolinérgica, el bromuro de aclidinio debe emplearse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, obstrucción del cuello vesical o con glaucoma de ángulo estrecho (aunque el contacto directo del producto con los ojos es muy improbable).

7.- Evaluación del coste

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

	Br Aclidinio 400 mcg/ E/60	Tiotropio 18 mcg, E/30	Indacaterol 150, 300 mcg E/30 caps	Formoterol 4.5mcg, E/60	Salmeterol 50mcg E/60 cáps
PVL- Descuentos +IVA		30.88 €	30.88 €	18.19 €	22.85 €
Dosis a comparar	322 mcg/12h	18 mcg/24h	150mcg - 300mcg/día	9 mcg/12h	50 mcg/12h
Coste mes	29.34 €	30.88 €	30.88 €	26.36 €	21.03 €

No supone impacto para el Hospital.

8.- CONCLUSIONES.

Bromuro de aclidinio es un nuevo anticolinérgico de acción larga indicado en el tratamiento sintomático de mantenimiento del EPOC.

Para las mismas situaciones clínicas se pueden emplear anticolinérgicos de acción larga o broncodilatadores de acción larga.

Presenta resultados de eficacia y seguridad frente a placebo, y datos muy limitados frente a tiotropio.

La pauta de administración es cada 12h.

No supone impacto económico para el Hospital.

Teniendo en cuenta la escasez de datos disponibles y que el hospital ya dispone de suficientes alternativas para el manejo de estos pacientes, el SF propone a la CFT su no inclusión en la Guía del Hospital.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Ficha técnica de Eklira Genuair. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf
- Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, García Gil E, Caracta CF. ACCORD I Study Investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). COPD 2012; 9: 90-101.
- Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: The ATTAIN study. Eur Respir J 2012; 40: 830-836.
- Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, Llovera AR, Kirsten AM, Falques M et al. Efficacy of aclidinium bromide 400mg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. Chest 2012, 141: 745-752.
- Beier J, Kirsten AM, Mroz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C et al. Efficacy of aclidinium bromide compared with tiotropium and placebo in patients with moderate to severe COPD: a phase IIIb Study. Abstract Winter meeting British Thoracic Society, 5-7 Dic 2012. December 2012 Vol 67 Suppl 2. Thorax.bmj.com