

Bromur d'Acilidini

Eklira Genuair®
Bretaris Genuair®

Indicació avaluada: Tractament broncodilatador de manteniment per alleujar els símptomes en pacients adults amb malaltia obstructiva crònica.

COMPARADORS: Broncodilatadors de llarga durada: salmeterol, formoterol i tiotropi

Punts clau

- Bromur d'acilidini és un nou broncodilatador anticolinèrgic de llarga durada, indicat per al tractament de manteniment en pacients amb malaltia obstructiva crònica (MPOC).
- Actualment no es disposa de comparacions directes en assajos fase III, entre bromur d'acilidini i broncodilatadors de llarga durada del tipus beta-agonistes o anticolinèrgics, tractament d'elecció en pacients amb MPOC.
- Malgrat que bromur d'acilidini 400 mcg inhalat dues vegades al dia ha demostrat millorar la funció pulmonar enfront de placebo, valorada segons el volum màxim expirat en el primer segon (FEV1), la rellevància clínica de la millora obtinguda és moderada.
- S'han descrit esdeveniments adversos relacionats amb la conducció cardíaca, que no van poder ser explicats pel mecanisme d'acció del fàrmac. L'European Medicines Agency (EMA) ha sol·licitat la realització d'un estudi post autorització per monitorar els esdeveniments adversos cardiovasculars com a part del pla de gestió de riscos.
- Cal utilitzar-lo amb precaució en pacients amb cardiopatia.

Paraules clau: malaltia obstructiva crònica (MPOC), broncodilatadors de llarga durada (BDLD), broncodilatadors anticolinèrgics de llarga durada (LAMA).

INFORME
D'AVALUACIÓ
COMPARADA I
DICTAMEN
PHF-APC*

N.15/2013

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Eklira Genuair® 322 micrograms pols per a inhalació. Almirall S. A.
Bretaris Genuair® 322 micrograms pols per a inhalació. Laboratorios Menarini S.A,

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Lactosa

CODI ATC

R03BB05

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Setembre 2012

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica.

DATA D'AVALUACIÓ

Març 2013

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) és una malaltia crònica, que es pot prevenir, progressiva i amb una important comorbiditat associada. El resultat del curs natural de la malaltia és una disminució progressiva del flux d'aire i un intercanvi de gasos deficient a nivell pulmonar, provocant hipòxia, afectació cardiovascular i multiorgànica.

L'objectiu final del tractament de l'MPOC és millorar la supervivència global. L'actuació més rellevant en el maneig de l'MPOC és fomentar l'abandonament de l'hàbit del tabac. A nivell farmacològic no existeix un tractament etiològic, de forma que el seu maneig va dirigit al control dels símptomes. Els objectius principals de la teràpia farmacològica són mantenir el flux aeri mitjançant broncodilatadors per millorar la funció pulmonar i una aproximació multidisciplinària de suport que inclogui la prevenció i el tractament de les exacerbacions (infeccions respiratòries) i la teràpia antiinflamatoria^{1,2}.

La base del tractament farmacològic de l'MPOC estable són els broncodilatadors de llarga durada (BDLD) als quals s'afegeixen diversos fàrmacs (corticosteroides inhalats, teofil·lina, inhibidors de la fosfodiesterasa IV o mucolítics) segons la gravetat, les exacerbacions i els símptomes. Els BDLD poden ser beta adrenèrgics (salmeterol, formoterol i indacaterol - LABA) o anticolinèrgics (bromur de tiotropi - LAMA)^{1,2}.

En el cas de pacients simptomàtics malgrat monoteràpia amb BDLD, es recomana la doble teràpia broncodilatadora LAMA+LABA. El tractament a llarg termini amb corticosteroides inhalats es reserva a pacients amb limitació del flux aeri greu o molt greu i freqüents exacerbacions, que no estiguin adequadament controlats amb BDLD^{1,2}.

El bromur d'aclidini és un nou fàrmac anticolinèrgic de llarga durada que incrementa l'arsenal d'opcions disponibles per al tractament de l'MPOC i que no ha estat comparat de manera directa en estudis fase III enfront de cap dels tractaments actualment recomanats (LABA o LAMA).

El perfil de seguretat de bromur d'aclidini indica que és ben tolerat. Malgrat això, s'han detectat una sèrie d'esdeveniments adversos relacionats amb la conducció cardíaca, que han cridat l'atenció dels revisors de l'EMA, motiu pel qual s'ha sol·licitat un estudi post autorització.

A causa de l'insuficient informació clínica disponible sobre l'eficàcia de bromur d'aclidini enfront dels comparadors actius de referència, no és possible quantificar el seu avantatge terapèutic enfront de les alternatives actuals.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades³

Tractament broncodilatador de manteniment per alleujar els símptomes en els pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).

Mecanisme d'acció³

El bromur d'aclidini és un antagonista selectiu competitiu dels receptors muscarínics (anticolinèrgics) amb un temps de permanència més perllongat en els receptors M_3 que en els receptors M_2 . Els receptors M_3 activen la contracció del múscul llís de les vies respiratòries, de forma que el seu antagonisme produeix broncodilatació.

Dades farmacocinètiques³

El dipòsit pulmonar total és aproximadament del 30% de mitjana de la dosi mesurada.

S'absorbeix ràpidament del pulmó i aconseguix concentracions plasmàtiques màximes, 15 minuts després de la seva administració a pacients amb MPOC. La fracció de dosi inhalada que arriba a la circulació sistèmica en forma d'aclidini inalterat és inferior al 5%.

El bromur d'aclidini s'hidrolitza ràpidament (hidròlisi química i activada per esterases plasmàtiques), donant lloc a metabòlits inactius. La baixa biodisponibilitat absoluta de bromur d'aclidini inhalat (<5%) es deu al fet que bromur d'aclidini experimenta una àmplia hidròlisi sistèmica i presistèmica quan es diposita en pulmó o s'empassa. La semivida d'eliminació terminal de bromur d'aclidini està entre 2 i 3 hores.

Posologia i forma d'administració³

La dosi recomanada és una inhalació de 375 mcg de bromur d'aclidini (equivalent a 322 mcg d'aclidini) dues vegades al dia.

La dosi de 400 mcg de bromur d'aclidini utilitzada en

els estudis és equivalent a la dosi comercialitzada de 322 mcg d'aclidini.

L'administració es realitza mitjançant la utilització del dispositiu inhalador Genuair®. Es tracta d'un inhalador multidosi de pols seca (30 o 60 dosis) que no requereix recàrrega.

Dades d'eficàcia

El programa de desenvolupament clínic en fase III presentat a l'European Medicines Agency (EMA) per a la seva avaluació inclou 3 assajos clínics aleatoritzats, doble cec, de grups paral·lels i comparats amb placebo, que avaluen l'eficàcia i seguretat de bromur d'aclidini (200 mcg i 400 mcg) administrat dues vegades al dia⁴: l'estudi ATTAIN⁵ (n=828), assaig pivotal, de 24 setmanes, i els estudis ACCORD I⁶ (n=561) i ACCORD II⁴ (n=544), aquest últim no publicat, de 12 setmanes de durada i considerats estudis de suport (Annex1).

El disseny de l'estudi, la variable principal d'eficàcia i la població inclosa van ser similars en els tres estudis. Es van incloure pacients de ≥ 40 anys, fumadors o amb antecedents de consum de tabac (≥ 10 paquets/any) i amb diagnòstic d'MPOC segons la classificació GOLD: volum màxim expirat en el primer segon de l'expiració forçada (FEV1)/capacitat vital forçada (FVC) post broncodilatador $< 0,7$ i amb un grau de severitat moderada-greu (FEV1 $< 80\%$ del valor teòric en l'ATTAIN i FEV1 entre 30 i 79% en l'ACCORD I). Es van excloure pacients amb asma, infecció del tracte respiratori, exacerbació de l'MPOC en les 6 setmanes prèvies (3 mesos en cas d'hospitalització) i patologia cardiovascular.

La variable principal d'eficàcia va ser el canvi respecte al basal del FEV1 abans de la primera dosi matinal (FEV1 vall). Si bé existeix certa controvèrsia sobre aquest tema, es pot considerar clínicament rellevant una variació en el FEV1 superior a 100-120ml⁴. Com a variables secundàries d'eficàcia es van avaluar: el canvi respecte al basal del FEV1 pic (a les 3 hores post dosi matinal); la dispnea, avaluada mitjançant l'índex de dispnea transicional (TDI), considerant una millora clínicament rellevant ≥ 1 unitat; i l'estat de salut mitjançant el qüestionari respiratori St. Georges Respiratory (SGRQ), considerant una millora clínicament rellevant ≥ 4 unitats. També es van enregistrar el nombre d'exacerbacions detectades*. Totes les anàlisis d'eficàcia es van realitzar sobre la població per intenció de tractar (ITT).

Per a l'avaluació de bromur d'aclidini s'han considerat els resultats referents a la dosi de 400 mcg, que correspon a la dosi autoritzada.

L'anàlisi de la variable principal d'eficàcia, per a la

dosi de 400 mcg, de l'estudi pivotal ATTAIN⁵ a les 24 setmanes va mostrar una millora mitjana en el FEV1 vall respecte a placebo de 128mL (IC 95%: 85 a 170; $p < 0,0001$). En l'estudi ACCORD I⁶, el canvi respecte al basal del FEV1 vall en la setmana 12 també va ser superior en el grup d'aclidini 400 mcg enfront de placebo, mostrant una millora mitjana del FEV1 de 124mL (IC 95%: 83 a 164; $p < 0,0001$).

La mitjana del FEV1 pic respecte al basal, per a la dosi de 400 mcg, també va millorar de forma estadísticament significativa enfront de placebo en els dos estudis (209mL en l'ATTAIN i 192mL en l'ACCORD I).

L'anàlisi de la resta de variables secundàries va mostrar que en l'estudi ATTAIN una major proporció de pacients tractats amb bromur d'aclidini 400 mcg van experimentar una millora clínicament rellevant enfront de placebo en la dispnea (OR 1,68; $p = 0,01$), així com en la puntuació en el qüestionari SGQR (OR 1,87; $p < 0,001$). En l'estudi ACCORD I únicament es van detectar millores clínicament significatives en la valoració de la dispnea respecte al placebo.

En el cas de les exacerbacions, malgrat que la freqüència d'exacerbacions moderades o greus va ser inferior en el grup de bromur d'aclidini 400 mcg, la diferència enfront de placebo no va ser estadísticament significativa en cap dels dos estudis per separat.

Segons els revisors de l'EMA, els resultats del segon estudi de suport ACCORD II (no publicat) es consideren en línia amb els de l'estudi pivotal, encara que en aquest cas les diferències trobades van ser menors i no van arribar al llindar de rellevància clínica⁴.

S'han dut a terme estudis de seguretat que aporten resultats exploratoris d'eficàcia a llarg termini. Dos dels estudis corresponen a estudis d'extensió dels estudis ACCORD I i ACCORD II. Els resultats d'eficàcia suggereixen que els resultats observats amb la dosi de 400 mcg es mantenen fins a les 52 setmanes⁷.

Posteriorment, s'han publicat els resultats d'un assaig clínic fase III (LAS39) en pacients amb MPOC moderada-severa. Aquest estudi, dissenyat amb

* Es va definir exacerbació com a un augment dels símptomes de MPOC durant al menys dos dies consecutius associats a un augment de l'ús de broncodilatadors i/o corticosteroides inhalats, tractament amb antibiòtics i/o corticosteroides sistèmics o ingrés hospitalari.

L'objectiu de demostrar superioritat enfront de placebo, incloïa tres braços de tractament: aclidini 400 mcg dues vegades al dia, tiotropi 18 mcg una vegada al dia i placebo (2:2:1). La variable d'eficàcia emprada va ser el canvi des del basal del FEV1_{0a24} a les 6 setmanes de tractament. En una anàlisi secundària

i per tant exploratòria, no es van observar diferències significatives en cap de les variables estudiades a les 6 setmanes, entre aclidini i tiotropi (FEV1_{0a24}: 150mL vs 140mL per aclidini i tiotropi respectivament; diferència entre grups: 10mL; IC 95% -36 a 56)⁸.

Dades de seguretat

Les dades de seguretat provenen dels mateixos estudis descrits en l'apartat d'eficàcia. En l'informe que avala l'aprovació de bromur d'aclidini, es presenta una anàlisi conjunta de les dades procedents de la població de seguretat inclosa en aquests assajos (ATTAIN, ACCORD I i ACCORD II) en els quals els pacients van ser exposats a bromur d'aclidini (200 mcg o 400 mcg) o placebo, durant un període de 12 a 24 setmanes (població de seguretat principal)⁴.

També es va considerar informació addicional sobre la seguretat de bromur d'aclidini basada en l'anàlisi conjunta de les dades procedents dels tres estudis a llarg termini realitzats (definida en l'informe de l'EMA com a "població de seguretat a llarg termini"). En dos d'aquests estudis, els pacients van rebre aclidini 200 mcg i 400 mcg de forma cega durant 52 setmanes, i en el tercer, la dosi de 400 mcg durant 40 setmanes de forma oberta. En total, 1.005 van rebre la dosi de 400 mcg a llarg termini.

Reaccions adverses

En l'estudi pivotal ATTAIN⁵ el percentatge de pacients amb esdeveniments adversos i esdeveniments adversos greus va ser similar entre els pacients amb bromur d'aclidini 400 mcg dues vegades al dia i amb placebo (53,5% i 57,1%, respectivament i 5,6% i 5,55%, respectivament). Aquests percentatges van ser similars als observats en l'estudi de suport ACCORD I.

Tanmateix, aquests resultats són coincidents amb l'anàlisi conjunta presentada per l'EMA sobre la població de seguretat principal⁴. En aquesta població, el percentatge de pacients amb esdeveniments adversos va ser similar entre el grup de placebo (53,7%; n=344/641) i els pacients que van rebre bromur d'aclidini 400 mcg (50,2%; n=319/636). Les reaccions adverses notificades amb major freqüència, sense tenir en compte les exacerbacions, en el grup d'aclidini 400 mcg enfront de placebo van ser cefalea (6,6% vs 5%) i nasofaringitis (5,5% vs 3,9%).

En l'estudi pivotal, un 15% dels pacients del grup de placebo van seguir el tractament de forma discontinua, enfront d'un 6,3% del grup d'aclidini 400 mcg. El percentatge d'abandonaments per

efectes adversos va ser del 4% i del 3% per a placebo i aclidini 400 mcg, respectivament.

Respecte als efectes adversos de tipus anticolinèrgic, tant en l'assaig ATTAIN com en l'ACCORD I, la incidència d'aquests efectes va ser similar o més baixa (<2%) amb bromur d'aclidini que amb placebo, excepte en el cas de les infeccions del tracte urinari, on es van observar diferències entre els grups en l'assaig ATTAIN (2,2% bromur d'aclidini 400 mcg; 0,7% placebo).

Els revisors de l'EMA van sospitar d'una aparent relació entre l'administració de bromur d'aclidini i l'alteració de la conducció auriculoventricular, en base a les dades a llarg termini. El laboratori no ha pogut trobar cap relació entre l'aparició d'aquests esdeveniments adversos amb el mecanisme d'acció de bromur d'aclidini. Davant d'aquests resultats, l'EMA ha sol·licitat la realització d'un estudi post comercialització per monitoritzar els esdeveniments adversos⁴.

Contraindicacions³

- Hipersensibilitat a bromur d'aclidini, atropina o els seus derivats, inclosos ipratropi, oxitropi, tiotropi o alguns dels excipients (conté lactosa).

Precaucions³

- No s'ha d'utilitzar en cas d'asma, donat que no ha estat avaluat en aquesta indicació.
- Com altres tractaments inhalats, pot causar broncospasme paradoxal.
- Bromur d'aclidini és un broncodilatador de manteniment i s'ha d'utilitzar per a l'alleujament dels episodis aguts de broncospasme, és a dir, com a tractament de rescat.
- A causa dels seus efectes anticolinèrgics, s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb antecedents d'infart de miocardi (en els 6 mesos previs), angina inestable, arítmia de nou diagnòstic (en els 3 mesos previs) o hospitalització per insuficiència cardíaca de les classes funcionals III i IV de la NYHA (en els 12 mesos previs). Aquests pacients van ser descartats dels assajos clínics i el mecanisme d'acció anticolinèrgic pot afectar a aquests trastorns.

– S'ha d'emprar amb precaució en pacients amb hiperplàsia prostàtica simptomàtica, obstrucció del coll vesical o glaucoma d'angle estret.

Interaccions amb aliments i medicaments³

No es recomana el seu ús amb altres fàrmacs anticolinèrgics, donat que no s'han realitzat estudis.

Segons els estudis in vitro realitzats, no es preveuen interaccions entre bromur d'acildini i fàrmacs substrats de la glicoproteïna (P-gp) o fàrmacs metabolitzats mitjançant el citocrom P450 (CYP450) o les esterases.

Utilització en grups especials³

Pacients d'edat avançada: No es necessari ajustar la dosi.

Pacients pediàtrics: No existeix una recomanació d'ús específica en nens i adolescents (menors de 18 anys d'edat).

Insuficiència renal: No es necessari ajustar la dosi.

Insuficiència hepàtica: No es necessari ajustar la dosi.

Embaràs: No hi ha dades disponibles. Només s'ha d'utilitzar si els beneficis superen els possibles riscos.

Lactància: No es disposa de dades en humans.

Fertilitat: Es considera improbable que, a dosis terapèutiques, tingui efectes sobre la fertilitat.

Pla de riscos de l'EMA⁴

A part de les mesures habituals de farmacovigilància, l'EMA ha sol·licitat la realització d'un estudi de cohorts de la seguretat de bromur d'acildini inhalat i el risc de determinats esdeveniments cardiovasculars.

Costos

Cost incremental

A la Taula 1 es presenten els costos del tractament amb bromur d'acildini enfront dels fàrmacs comparadors per al tractament de manteniment de l'MPOC estable: salmeterol, formoterol i tiotropi.

Taula 1. Comparació de costos del tractament avaluat enfront d'altres alternatives.

	Bromur d'acildini	Salmeterol	Formoterol	Tiotropi
Presentació	Bretaris Genuair® i Eklira Genuari® 322 mcg pols per a inhalació. 60 dosis	Serevent® 25 mcg/pulsació 120 dosis Serevent accuhaler® 50 mcg/pulsació 60 alvèols	Formoterol Stada® 12 mcg/inhalació 60 càpsules Oxis Turbuhaler® 9 mcg/inhalació 60 inhalacions	Spiriva® 18 mcg/dosi 30 càpsules Spiriva "Respimat"® 2,5 mcg/dosi 30 càpsules*
Preu envàs (PVP)**	47,61 €	35,42 € 37,09 €	22,54 € 30,69 €	52,76 € 52,76 €
Preu unitari***	0,79 €	0,29 € 0,62 €	0,38 € 0,51 €	1,76 € 0,88 €
Posologia	322 mcg/12h	50 mcg/12h€	9-12 mcg/12h	18 mcg/24h (Handihaler) 5 mcg/24h (Respimat)
Cost dia	1,59 €	1,18 € 1,23 €	0,76 € 1,02 €	1,76 € 1,76 €
Cost tractament anual	579,29 €	430,7 € 451,26 €	277,4 € 372,3 €	642,4 € 642,4 €
Cost incremental anual enfront dels comparadors de referència	128,03-148,59 € enfront de salmeterol 206,99-301,89 € enfront de formoterol -63,11 enfront de tiotropi	--	--	--

* cada cartutx conté 30 dosi (equivalent a 60 pulsacions)

** PVP IVA, consultat a BOT PLUS, 5 de desembre 2012. El preu de comercialització d'acildini va ser indicat per CatSalut

*** Preu per inhalació/pulsació

Recomanacions d'altres agències avaluadores

Respecte a les recomanacions realitzades per altres agències avaluadores, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁹ i el Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee (MTRAC)¹⁰ coincideixen a destacar que l'evidència disponible sobre bromur d'aclidini prové principalment d'estudis a curt termini enfront de placebo i que, a diferència d'altres LABA i LAMA comercialitzats, les dades sobre la reducció d'exacerbacions és limitada. NICE conclou que, en absència de dades a llarg termini i enfront de comparadors adequats, és difícil posicionar a bromur d'aclidini en el tractament de l'MPOC, i MTRAC li atorga la categoria Q4 (posicionament terapèutic més baix i evidència feble). En el cas de l'Scottish Medicines Consortium¹¹, s'ha considerat que s'accepta el seu ús en atenció primària.

A nivell estatal, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, ha emès un informe de posicionament sobre aclidini en el qual es revisen les característiques del fàrmac i els estudis disponibles, conclouent que "les dades disponibles no permeten concloure que existeixin diferències clíniques rellevants en eficàcia, seguretat o compliment terapèutic, amb altres anticolinèrgics inhalats autoritzats com Spiriva® (bromur de tiotropi), mentre que no hi ha dades comparatives amb Atrovent® (bromur d'ipratropi)"¹². L'única comparació directa d'aclidini amb un altre anticolinèrgic (tiotropi) prové d'un estudi fase II que no va tenir suficient poder estadístic per mostrar diferències significatives en paràmetres de funció pulmonar.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre bromur d'aclidini i els BDLD actualment considerats com a tractaments d'elecció: salmeterol, formoterol i tiotropi.

1. Eficàcia

Actualment no s'han publicat els resultats de cap estudi fase III que compari de manera directa l'eficàcia de bromur d'aclidini enfront d'un comparador actiu (broncodilatador de llarga durada: LABA o LAMA).

L'evidència disponible sobre l'eficàcia de bromur d'aclidini procedeix principalment dels dos estudis principals enfront de placebo. En aquests estudis la diferència obtinguda en el FEV1 matinal (variable principal de l'estudi) va ser d'entre 124 i 128 mL.

Encara que existeix certa controvèrsia sobre els valors que representen una diferència clínicament significativa, els valors proposats es situen entre els 100-120mL, de manera que l'efecte observat amb bromur d'aclidini mostraria una rellevància clínica moderada.

També es disposa d'un estudi clínic de tres braços (aclidini, tiotropi i placebo). L'objectiu principal d'eficàcia va ser demostrar la seva superioritat enfront de placebo. En les anàlisis secundàries enfront de tiotropi no es van observar diferències estadísticament significatives entre ambdós fàrmacs a les 6 setmanes de tractament.

Conclusió: no concloent.

2. Seguretat

Les dades procedents dels estudis clínics enfront de placebo mostren que el bromur d'aclidini presenta un perfil de seguretat acceptable i és ben tolerat. Malgrat això, es van detectar una sèrie d'esdeveniments adversos relacionats amb la conducció cardíaca que

van cridar l'atenció dels revisors de l'EMA, motiu pel qual s'ha sol·licitat un estudi post autorització. Els pacients amb patologia cardiovascular van ser exclosos dels estudis.

El dispositiu inhalador Genuair® incorpora alguns elements de seguretat: sistema d'alerta que indica si la utilització és correcta; indicador visible de la dosi; mecanisme que impedeix la doble administració; i sistema de bloqueig en acabar l'envàs.

Conclusió: No concloent.

3. Pauta

Bromur d'aclidini s'administra 2 vegades al dia, al igual que els broncodilatadors beta-agonistes de llarga durada. Tiotropi, l'altre LAMA autoritzat actualment a l'estat espanyol, s'administra una vegada al dia.

No es disposa d'estudis comparatius enfront d'un comparador actiu.

L'administració es realitza mitjançant la utilització del dispositiu inhalador Genuair®. Es tracta d'un inhalador multidosi de pols seca, que conté les dosis necessàries per a un mes de tractament i no requereix recarrega. El dispositiu incorpora un sistema d'alerta que indica si la utilització és correcta, un indicador visible de la dosi, un mecanisme que impedeix la doble administració i un sistema de bloqueig en acabar l'envàs.

Conclusió: No concloent.

4. Cost

Superior als agonistes beta 2 de llarga durada (salmeterol i formoterol) i inferior (-63 €) a l'únic anticolinèrgic de llarga durada comercialitzat (tiotropi).

Dictamen

QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent

A causa de la insuficient informació clínica disponible sobre l'eficàcia de bromur d'aclidini enfront dels comparadors actius de referència, no és possible quantificar el seu avantatge terapèutic enfront de les alternatives actuals.

Annex I. Taula d'evidència

INFORME DE BROUMUR D'ACLIDINI: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad)
<p>Jones et al. Eur respir J 2012; 40:830-836.</p> <p>Estudi ATTAIN</p> <p>Almirall S.A. i Forest Laboratories Inc.</p>	<p>ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec, comparat amb placebo, multicèntric.</p> <p>Objectiu: Determinar l'eficàcia i seguretat de dues dosis de bromur d'acilidini en pacients amb MPOC moderada-greu.</p>	<p>N= 828 pacients aleatoritzats. N anàlisi ITT: 819</p> <p>Criteris d'inclusió: Pacients ≥ 40 anys, fumadors o amb antecedents d'hàbit de tabac (≥ 10 paquets/any) i diagnòstic d'MPOC d'acord amb els criteris GOLD (FEV1/FVC post broncodilatador $< 70\%$ i FEV1 $< 80\%$ del valor esperat).</p> <p>Criteris d'exclusió: Antecedents o criteris d'asma; infecció del tracte respiratori o exacerbació de l'MPOC en les últimes 6 setmanes (3 mesos si l'episodi va requerir hospitalització) abans de l'screening o durant el període d'inclusió; altres afeccions respiratòries clínicament rellevants apart de l'MPOC; afeccions cardíaques inestables, incloent infart de miocardi en els 6 mesos previs; i contraindicacions per a l'ús d'anticolinèrgics.</p> <p>Característiques població: Sexe (% homes) ACLI 200 mcg: 65,3 ACLI 400 mcg: 67,7 PLB: 69,2</p> <p>Edat (mitjana en anys) ACLI: 200 mcg: 62,3 ACLI: 400 mcg: 62,9 PLB: 62,0</p> <p>Valors FEV1 basals: ACLI: 200 mcg: 1,51 L ACLI: 400 mcg: 1,51 L PLB: 1,50 L</p>	<p>-ACLI 200 mcg inhalat dues vegades al dia. -ACLI 400 mcg inhalat dues vegades al dia. -PLB inhalat dues vegades al dia.</p> <p>Tots els tractaments de l'estudi van ser administrats mitjançant l'inhalador multidosi de pols seca Genuair®</p> <p>Durada: 24 setmanes.</p> <p>L'administració de salbutamol segons demanda estava permesa, però calia discontinuar-la 6 hores abans i durant les visites.</p> <p>Tractaments concomitants permesos (havien de ser estables durant les 4 setmanes prèvies a l'screening): corticosteroides inhalats o teofil·lines orals d'alliberament perllongat; corticosteroides sistèmics a dosi equivalent a 10 mg/dia de prednisona o 20 mg a dies alterns; oxigenteràpia (< 15 hores/dia).</p>	<p>Variable principal: Des de l'inici, la variable principal d'eficàcia va ser el canvi en el valor matinal del FEV1 pre-dosi (vall) en la setmana 24.</p> <p>Variables secundàries: - Canvi des de l'inici en el pic FEV1 (valor superior de FEV1 observat en les 3 hores posteriors a la dosi matinal) en la setmana 24.</p> <p>- Percentatge de pacients que van aconseguir una millora clínicament significativa en la puntuació total del qüestionari respiratori St. George (SGRQ) en la setmana 24.</p> <p>- Percentatge de pacients que van aconseguir una millora clínicament significativa de l'índex transicional de dispnea (TDI) en la setmana 24.</p> <p>Per al registre a EUA, els valors vall i pic de FEV1 en la setmana 12 van ser analitzats com a variables primària i secundària respectivament.</p> <p>Les anàlisis d'eficàcia es van realitzar sobre la població ITT.</p>	<p>EFICÀCIA: Canvi FEV1: ACLI 200 mcg: 99 ± 22 mL ACLI 400 mcg: $128 \text{ mL} \pm 22$ mL $p < 0,0001$ per a ambdues dosis enfront de PLB.</p> <p>FEV1 pic: ACLI 200 mcg: 185 ± 23 mL ACLI 400 mcg: 209 ± 24 mL, $p < 0,0001$ per a ambdues dosis enfront de PLB.</p> <p>Millora puntuació SGRQ: ACLI 200 mcg: $-3,8 \pm 1,1$ unitats ($p < 0,001$) ACLI 400 mcg: $-4,6 \pm 1,1$ unitats ($p < 0,0001$) Va haver-hi més pacients.</p> <p>Dispnea: puntuació TDI: ACLI 200 mcg: $0,6 \pm 0,3$ unitats ($p < 0,05$) ACLI 400 mcg: $1,0 \pm 0,3$ unitats ($p < 0,001$)</p> <p>SEGURETAT: % pacients amb EA relacionat amb el tractament: ACLI 200 mcg: 57,1%, ACLI 400 mcg: 54,5% PLB: 53,5%.</p> <p>EA anticolinèrgics: Freqüència inferior a l'1% en tots els grups de tractament, excepte en el cas de les infeccions del tracte urinari: ACLI 200 mcg: 0,7% ACLI 400 mcg: 2,2% PLB: 0,7%</p> <p>% de pacients amb EA greus: ACLI 200 mcg: 4,3% ACLI 400 mcg: 5,6% PLB: 5,5%.</p> <p>L'EA greu més freqüent va ser l'exacerbació de l'MPOC: 3,7%, 1,4% i 0,7% en els grups de PLB, ACLI 200 mcg i ACLI 400 mcg, respectivament.</p>	<p>- L'estudi es va realitzar enfront de placebo, de manera que els resultats no permeten una comparació directa enfront de les alternatives terapèutiques de referència (broncodilatadors de llarga durada).</p> <p>- Les variables de mesura utilitzades (millora de la funció pulmonar i de l'estat de salut) van ser adequades i segueixen les recomanacions de l'EMA.</p> <p>- Els pacients que presentaven una major gravetat (exacerbacions en les últimes 6 setmanes, o 3 mesos si l'episodi va requerir hospitalització) van ser exclosos de l'estudi, de manera que no es disposa de dades en aquesta població.</p>	<p>Total : 5 punts</p> <p>Estudi aleatoritzat: +1</p> <p>Doble cec: +1</p> <p>Descripció pèrdues de seguiment: +1</p> <p>Aleatorització adequada: +1</p> <p>Emmascarament adequat: +1</p>

ACLI: bromur d'acilidini; ACA: assaig clínic aleatoritzat; EA: esdeveniment advers; EMA: European Medicines Agency; MPOC: malaltia obstructiva crònica;

EUA: Estats Units; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; FEV1: volum expiratori forçat en el primer segon; FVC: capacitat vital forçada;

ITT: intenció de tractar; PLB: placebo.

Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		ACLIDINI	TIOTROPI
VALORACIÓ GLOBAL D'EA	EA	27,5%	29,7%
	Nasofaringitis	5,8%	5,7%
	Cefalea	7,0%	3,8%
	EA anticolinèrgics	<1,5%	<1,5%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	1,8% (3 pacients)	1,9% (3 pacients)
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (SÍ/NO)	No es disposa de recomanació específica en <18 anys.	No utilitzar en <18 anys.
	Ancians (SÍ/NO)	No es necessari ajustar la dosi.	No es necessari ajustar la dosi.
	Embaràs (SÍ/NO)	No es disposa d'informació.	No es disposa d'informació.
	Lactància (SÍ/NO)	No es disposa d'informació.	No es disposa d'informació.
	Insuficiència renal	No es necessari ajustar la dosi.	En pacients amb insuficiència renal de moderada a greu (aclarament de creatinina ≤ 50 mL/min) només s'ha d'utilitzar si el benefici és superior al risc. No hi ha experiència a llarg termini en pacients amb insuficiència renal greu.
	Insuficiència hepàtica	No es necessari ajustar la dosi.	No es necessari ajustar la dosi.
INTERACCIONS	No es preveuen interaccions entre bromur d'aclidini i fàrmacs substrats de la glicoproteïna (P-gp), fàrmacs metabolitzats mitjançant el citocrom P450 esterases. No es recomana el seu ús conjuntament amb altres fàrmacs anticolinèrgics.	No s'han observat interaccions clíniques en la seva utilització conjunta amb broncodilatadors simpaticomimètics, metilxantines i corticoides orals i inhalats. No es recomana el seu ús conjuntament amb altres fàrmacs anticolinèrgics.	
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	El dispositiu inhalador Genuair® incorpora alguns elements de seguretat: sistema d'alerta que indica si la utilització és correcta; indicador visible de la dosi; mecanisme que impedeix la doble administració i sistema de bloqueig en acabar l'envàs. No requereix recàrrega.	Requereix manipulació del dispositiu en la recàrrega.	
PLA DE RISCOS	S'ha sol·licitat. la realització d'un estudi de cohorts per a la valoració de risc de determinats esdeveniments cardiovasculars.	No	
DADES DE SEGURETAT A LLARG TERMINI	Sí	Sí	
VALORACIÓ GLOBAL RAM	No conclouent.	--	



BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Gold 2011: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. (Revised 2011). Disponible a: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
3. Fitxa tècnica d'Eklira Genuair®.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use. Eklira Genuair. EMA/H/C/002211. London. 2012.
5. 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. October 2012. 40(4):830-6.
6. 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. April 2012;9(2):90-101.
7. 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
8. 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
9. ESNM8: Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Acclidinium Bromide. Evidence Summary: New Medicine. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2013.
10. Commissioning Support Acclidinium Bromide (Eklira Genuair®): for Maintenance Treatment of COPD. Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee. November 2012.
11. Scottish Medicines Consortium. Acclidinium 322 Micrograms Inhalation Power (Eklira Genuair®) SMC No. (810/12). October 2012.
12. Informe de posicionamiento terapéutico de Bromuro d'acclidinio (Eklira Genuair®/Bretaris Genuair®). PT/V1/15102012. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Diciembre 2012.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Bromur d'acclidini. Tractament broncodilatador de manteniment per alleujar els símptomes en pacients adults amb malaltia obstructiva crònica.** Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.

© 2013, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Maig 2013. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 29645-2013