

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/15102012

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE BROMURO DE ACLIDINIO (EKLIRA GENUAIR®/BRETARIS GENUAIR®)

Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2012

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno pulmonar progresivo que se asocia a una morbilidad y mortalidad importante. Se estima que en España la padece el 10,2% de la población de 40 a 80 años (1) y causa 18.000 muertes anuales. El hábito tabáquico es la causa principal de la EPOC. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, tos crónica con expectoración e infecciones frecuentes.

El manejo de la EPOC se basa en un abordaje gradual de forma que los tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos se añaden de forma progresiva en función de la gravedad de la enfermedad y el estado clínico del paciente. El paso sin duda más importante es el abandono del hábito tabáquico. La base del tratamiento farmacológico sintomático en la EPOC estable son los medicamentos broncodilatadores (principalmente agonistas β_2 o anticolinérgicos y menos frecuentemente teofilina) y mucolíticos. En casos más graves se utilizan los agonistas β_2 de larga duración (LABA) con o sin corticoides inhalados (CSI), de forma concomitante o bien en combinación (2). Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 también han mostrado tener un papel en la EPOC grave. La triple terapia con LABA, CSI y un anticolinérgico puede ser considerada también una opción de tratamiento en algunos pacientes. Con la excepción de las metilxantinas y el roflumilast, todos los medicamentos se administran por vía inhalatoria.

Los anticolinérgicos inhalados se utilizan ampliamente desde hace años. El bromuro de ipratropio (Atrovent®; Boehringer-Ingelheim) se autorizó en España en 1979, mientras que la primera autorización de la combinación de ipratropio con salbutamol en España (Combivent®; Boehringer-Ingelheim) data de 1997 (revocado en 2007). Posteriormente, en 2002, se autorizó el bromuro de tiotropio (Spiriva; Boehringer-Ingelheim), indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con EPOC.

BROMURO DE ACLIDINIO (EKLIRA GENUAIR®/BRETARIS GENUAIR®)

Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® 322 microgramos polvo para inhalación contiene como principio activo el bromuro de aclidinio (código ATC R03BB05), un medicamento anticolinérgico de acción prolongada que, administrado por vía inhalatoria, inhibe la broncoconstricción inducida por la acetilcolina. Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® ha sido autorizado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio sintomático en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3).

La posología recomendada (dosis liberada) es una inhalación de 322 mcg de aclidinio (equivalentes a 375 mcg de bromuro de aclidinio) dos veces al día. Esta dosis liberada se corresponde con una dosis medida de 343 mcg de aclidinio (equivalentes a 400 mcg de bromuro de aclidinio). No se requiere ajuste de dosis en ancianos, insuficiencia renal o hepática.

Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® es un inhalador de polvo seco, con un dispositivo de plástico con indicador de dosis y pulsador verde dosificador, una unidad de almacenamiento del polvo para inhalación, y una boquilla con tapa protectora. Existen presentaciones de 30 y 60 dosis (15 días o 1 mes de tratamiento, respectivamente).

Datos clínicos

El programa de ensayos clínicos de fase III (confirmatorios) con Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® incluyó un estudio aleatorizado de 6 meses de duración con 819 pacientes, de los cuales 269 fueron tratados con bromuro de aclidinio 400 mcg dos veces al día, 277 recibieron la dosis de bromuro de aclidinio 200 mcg y 273 recibieron placebo, y un estudio aleatorizado de 3 meses de duración con 559 pacientes tratados. Previamente se habían realizado dos estudios de búsqueda de dosis controlados con placebo y con 2 broncodilatadores autorizados para el tratamiento sintomático del EPOC (tiotropio y formoterol, respectivamente) (4,5).

Eficacia

Estudios principales. La eficacia se evaluó mediante pruebas de función pulmonar y variables sintomáticas, tales como la disnea, cuestionarios de salud específicos para EPOC, uso de medicación de rescate y ocurrencia de exacerbaciones. Asimismo, se evaluó la eficacia broncodilatadora en los estudios de extensión a largo plazo durante un año.

Broncodilatación. En el estudio a 6 meses (M/34273/34), los pacientes tratados con bromuro de aclidinio dos veces al día experimentaron una mejoría clínica y estadísticamente significativa en su función pulmonar [medida con el volumen de espiración forzada en el primer segundo (VEF₁) en el valor valle, como variable principal de eficacia, y en el pico de efecto como variable secundaria]. Se demostraron efectos máximos broncodilatadores desde el primer día de tratamiento y se mantuvieron durante los 6 meses de tratamiento. A los 6 meses, la mejoría media en el valor de VEF₁ pre-dosis (valor valle) comparada con placebo fue de 128 ml (IC95% = 85-170; p<0.0001) y de 209 ml (IC95% = 163-256) en el valor de VEF₁ en el valor pico obtenido durante las 3 primeras horas tras la administración. Se obtuvieron resultados similares en el estudio de 3 meses.

Estado de salud específico para la enfermedad y beneficios sintomáticos. Bromuro de aclidinio produjo mejoría clínica significativa en la disnea [evaluada mediante el "Transition Dyspnoea Index" (TDI)] y en el estado de salud específico para la enfermedad (evaluado utilizando el "St. George's Respiratory Questionnaire" (SGRQ)). La tabla 1 muestra los resultados en el alivio sintomático obtenido a los 6 meses de tratamiento.

	Tratamiento		Mejoría sobre placebo	p-valor
	Acilidinio	Placebo		
Transition Dyspnoea Index				
Porcentaje de pacientes que alcanzaron la DMCI ^a	56,9	45,5	1,68 ^c	0,004
Cambio medio absoluto con respecto al valor basal	1,9	0,9	1.0 unidad	<0,001
St. George's Respiratory Questionnaire				
Porcentaje de pacientes que alcanzaron la DMCI ^b	57,3	41,0	1,87 ^c	<0,001
Cambio medio absoluto con respecto al valor basal	-7,4	-2,8	- 4,6 unidades	<0,0001

Tabla 1. Comparación entre bromuro de acilidinio y placebo en el estado de salud específico para la enfermedad y otros síntomas. (a). Diferencia mínima considerada clínicamente importante (DMCI) de al menos una unidad de cambio (+1) en el TDI. (b). DMCI de al menos 4 unidades de cambio (-4) en el SGRQ. (c) Odds ratio, aumento en la probabilidad relativa de alcanzar la DMCI en comparación con placebo.

Los pacientes tratados con bromuro de acilidinio necesitaron menos medicación de rescate que los pacientes tratados con placebo (una reducción de 0,95 puffs por día a los 6 meses, $p=0.005$). Acilidinio también mejoró los síntomas diarios de EPOC (disnea, tos y producción de esputo), así como los síntomas nocturnos y diurnos al despertar.

El análisis global de los datos de eficacia de los dos estudios principales a 6 y 3 meses mostró una reducción significativa en la tasa de exacerbaciones moderadas a graves (que necesitan tratamiento con antibióticos o esteroides, o que requieren hospitalización) del acilidinio en comparación con placebo (tasa por paciente por año: 0,31 versus 0,44, respectivamente; $p = 0,0149$).

Estudios de soporte. Se comparó el bromuro de acilidinio 400 mcg dos veces al día con 18 mcg de tiotropio administrado una vez al día en dos estudios de búsqueda de dosis en 30 sujetos (estudio M/34273/23) y el bromuro de acilidinio 100 mcg, 200 mcg y 400 mcg dos veces al día con formoterol 12 mcg dos veces al día en 79 sujetos (estudio M/34273/29). Ambos estudios incluyeron también una comparación con placebo. La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el cambio con respecto al valor basal en el VEF_1 AUC_{0-12} normalizado al día 15.

En el estudio comparativo con tiotropio, los resultados de la variable principal, medida como función pulmonar, indican que el bromuro de acilidinio 400 mcg administrado dos veces al día fue superior a placebo en el análisis por intención de tratar (ITT, diferencia media: 221 ml; IC95%: 136 a 306 ml; $p < 0,001$) y por protocolo (PP, 271 ml; IC95%: 207 a 336 ml; $p < 0,0001$). No hubo diferencias significativas entre acilidinio y tiotropio ni en el análisis ITT (-23 ml; IC95%: -108 a 51 ml; $p = 0,5723$) ni en el análisis PP (+16 ml; IC95%: -0,047 a 0,079; $p = 0,6074$).

En el estudio comparativo con formoterol, los resultados de la variable principal en el análisis por ITT medida como función pulmonar (VEF_1 (L) AUC_{0-12} normalizado), indican que, el bromuro de acilidinio, 400 mcg, administrado dos veces al día fue superior a placebo (diferencia media: 208 ml; IC95%: 170 a 247 ml; $p < 0,001$), mientras que no hubo diferencias significativas entre acilidinio 400 mcg y formoterol 12 mcg dos veces al día (-2 ml; IC95%: -40 a 37 ml; $p = 0,9237$).

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentemente notificados con bromuro de acilidinio han sido cefalea (6,6%) y nasofaringitis (5,5%). Otros efectos adversos frecuentes fueron sinusitis, tos y diarrea, mientras que fueron infrecuentes visión borrosa, taquicardia, disfonía y sequedad bucal.

Se notificaron 14 muertes en los estudios con acilidinio (fecha de cierre de datos: 1 Nov 2010), cuatro de las cuales fueron muertes de origen cardiovascular (4). Otras causas de muerte incluyeron cáncer y sepsis. Ninguna de las muertes se relacionó con la medicación. Con una fecha de datos posterior el número de muertes totales es algo superior, de 17, debido a eventos ocurridos durante estudios de seguridad a largo plazo en curso (5)

Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bromuro de acilidinio, atropina y derivados, incluyendo el ipratropio, oxitropio, o tiotropio, o a cualquiera de los excipientes del medicamento (ej. lactosa monohidrato).

Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® no debe utilizarse en asma, ya que no hay datos clínicos en dicha indicación.

Al igual que con otros inhaladores, el medicamento puede causar broncoespasmo paradójico, en cuyo caso el tratamiento debe suspenderse y considerarse otras opciones terapéuticas. El bromuro de acilidinio es un tratamiento broncodilatador de mantenimiento y no debe utilizarse como medicación de rescate en los episodios agudos de broncoespasmo. En el caso de producirse un cambio en la intensidad de los síntomas de EPOC durante el tratamiento con acilidinio, se debe reevaluar al paciente y considerar un cambio de tratamiento.

El perfil de seguridad cardiovascular de bromuro de acilidinio 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). Estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos y estos procesos pueden verse agravados por el efecto anticolinérgico.

Se ha observado sequedad de boca con el tratamiento anticolinérgico, lo cual puede asociarse a largo plazo a la aparición de caries dental. Debido a su actividad anticolinérgica,

el bromuro de aclidinio debe utilizarse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, obstrucción del cuello vesical o glaucoma de ángulo estrecho (incluso a pesar de que el contacto directo del medicamento con los ojos es muy improbable).

DISCUSIÓN Y COMPARACIÓN CON OTROS BRONCODILATADORES

Los estudios fase III compararon el bromuro de aclidinio con placebo, lo cual es aceptable de acuerdo a la guía de investigación clínica aplicable (6).

La comparación directa disponible de bromuro de aclidinio con otros anticolinérgicos proviene de dos estudios de fase II controlados con placebo y con 2 broncodilatadores autorizados para el tratamiento sintomático del EPOC (tiotropio y formoterol, respectivamente). Dichos estudios no tuvieron suficiente poder estadístico para mostrar diferencias significativas en parámetros de función pulmonar (VEF₁) entre aclidinio y tiotropio o formoterol, aunque la diferencia de 23 ml entre aclidinio y tiotropio en el análisis ITT sugieren que los efectos en esta variable son similares.

Existen actualmente en el mercado diversos anticolinérgicos inhalados autorizados para el tratamiento de la EPOC (tabla 2), incluyendo el broncodilatador de acción corta bromuro de ipratropio, disponible en monoterapia (Atrovent; Boehringer-Ingelheim) que se administra cuatro veces al día, o en combinación con salbutamol (Combiprasal; Aldo Unión).

Medicamento	Principio activo	Posología
Acción prolongada:		
Eklira Genuair/Bretaris Genuair 322 microgramos polvo para inhalación	Bromuro de aclidinio	1 inhalación de 322 mcg de aclidinio (equivalente a una dosis medida de 400 mcg de bromuro de aclidinio) dos veces al día.
Spiriva 18 microgramos, polvo para inhalación	Bromuro de tiotropio	1 inhalación del contenido de una cápsula (18 mcg de bromuro de tiotropio) mediante el dispositivo HandiHaler, una vez al día.
Acción corta:		
Atrovent 20 microgramos solución para inhalación en envase a presión	Bromuro de ipratropio	2 inhalaciones (equivalente a 40 mcg de bromuro de ipratropio), cuatro veces al día.

Tabla 2. Anticolinérgicos inhalados en monoterapia para el tratamiento de la EPOC

Los anticolinérgicos de acción prolongada son más efectivos en el mantenimiento del alivio de los síntomas (2). El bromuro de tiotropio (Spiriva; Boehringer Ingelheim) es un anticolinérgico broncodilatador de acción prolongada que se administra una vez al día y está autorizado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. El bromuro de aclidinio también es un anticolinérgico broncodilatador de acción prolongada. Sin embargo, necesita una administración 2 veces al día, lo cual, por datos bibliográficos, podría asociarse a un menor cumplimiento terapéutico que la administración una vez al día (7). Por otra parte, el inhalador Genuair parece presentar mayor facilidad de uso que otros

dispositivos (8), lo cual podría asociarse hipotéticamente a un mejor cumplimiento terapéutico. Dado que no existen estudios directos comparativos que evalúen el cumplimiento terapéutico con Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® dos veces al día en comparación con Spiriva®, una vez al día, no se pueden emitir conclusiones definitivas a este respecto.

Los efectos anticolinérgicos más característicos de este tipo de medicamentos incluyen sequedad de boca, estreñimiento y retención urinaria. Se ha descrito un incremento potencial en el riesgo cardiovascular (ictus, muerte cardiovascular e infarto de miocardio) con tiotropio (9) que no se han visto confirmados en el más reciente estudio UPLIFT (10). Se ha implementado un plan de farmacovigilancia para el medicamento como parte de la autorización de comercialización (ver anexo II de la ficha técnica) (3).

CONCLUSIÓN

Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® (bromuro de aclidinio) es un medicamento anticolinérgico de acción prolongada para el tratamiento sintomático en pacientes con EPOC que se administra dos veces al día. Al igual que otros anticolinérgicos inhalados, Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® ha mostrado superioridad frente a placebo en el alivio de los síntomas en pacientes con EPOC moderado/grave medido como función pulmonar y calidad de vida. 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).

IMPACTO EN EL SISTEMA

Durante el año 2011 se consumieron en España 3.902.073 envases de Spiriva® (bromuro de tiotropio) 18 microgramos, polvo para inhalación, por lo que se estima que habría en nuestro país 320.720 pacientes tratados con dicho medicamento.

Con los datos actualmente disponibles, no es esperable que la introducción de Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® en el mercado suponga un aumento en el consumo global de anticolinérgicos de acción prolongada, ya que ambos medicamentos están indicados para el mismo segmento de población sin que hasta el momento sea posible establecer diferencias significativas entre ambos. Por lo tanto, un buen indicador de seguimiento ante la hipotética introducción de Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® en el mercado sería que la suma de DDD de Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® mas Spiriva® no superaran de manera significativa las actuales de Spiriva®.

NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización. Todas las sospechas de reacciones adversas atribuidas al medicamento serán notificadas a través de la tarjeta amarilla a los Centros de Farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma.

Para mayor información sobre notificación de reacciones adversas, se puede consultar la web de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/notificacion-SRA.pdf>



REFERENCIAS

1. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64: 863–8.
2. GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Diseases). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2011. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>
3. Bretaris/Eklira. Ficha Técnica Autorizada. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf
4. Bretaris/Eklira EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002211/WC500132663.pdf
5. FDA Briefing document. Pulmonary allergy drugs advisory committee meeting. February 23, 2012. NDA 202-450: aclidinium bromide for the long-term, maintenance treatment of bronchospasm associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and emphysema. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM292620.pdf>
6. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). EMA/CHMP/483572/2012. 1st September, 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf
7. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011; 105: 435-41
8. Van der Palen J, Ginko T, Kroker A, van der Valk P, Goosens M, Padullles L, et al. ERS Congress 2012. Póster: P2177. Disponible en: https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=57876
9. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 1439-50.
10. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1543-54.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Antonio Blázquez Pérez.

Departamento de Medicamento de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

Antonio Gómez Outes.

División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

Concepción Prieto Yerro.

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Unidad CHMP de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

Arancha Sancho López.

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.

María Luisa Suárez Gea.

Jefe de División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

Elisa Sulleiro Avendaño.

Unidad CHMP de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.