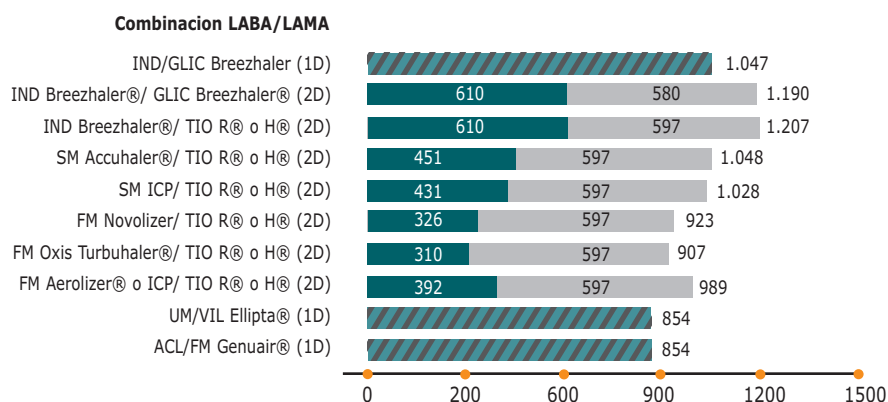


BROMURO DE ACLIDINIO/FORMOTEROL

Medicamentos	Duaklir Genuair®/Brimica Genuair®(Astrazeneca Ab)
Presentación	340/12 mcg polvo inhalac 60 dosis (70,25€)
Grupo terapéutico	R03AL. Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Fecha de evaluación	11 de noviembre de 2015

Coste de tratamiento/año (PVP €)



IND, indacaterol; GLIC, glicopirronio bromuro; TIO, tiotropio (R®, Respimat; H®, Handihaler); SM, salmeterol; FM, formoterol; UM, umeclidinio bromuro; VIL, vilanterol; ACL, aclidinio bromuro; 1D, 1 dispositivo; 2D, 2 dispositivos

Fuente: Remedios noviembre 2015

Resumen

- Bromuro de acilidinio/formoterol (ACL/FM) es una combinación a dosis fija de un β_2 adrenérgico de larga duración: LABA (formoterol) y de un anticolinérgico de larga duración: LAMA (bromuro de acilidinio), que se administra por vía inhalatoria, dos veces al día, como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas, en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- La combinación de ACL/FM, al igual que las otras combinaciones autorizadas LABA/LAMA -indacaterol/bromuro de glicopirronio y bromuro de umeclidinio/vilanterol- no aporta grandes beneficios en función pulmonar (VEF_1 valle) ni en sintomatología (disnea y calidad de vida) respecto a los monocomponentes. En la combinación ACL/FM se obtuvo mejoría relevante en el VEF_1 post dosis frente ACL.
- Al igual que con las otras asociaciones LABA/LAMA, los estudios con ACL/FM no incluyeron pacientes con EPOC muy graves (Grupo 4 de la clasificación espirométrica de la GOLD), siendo este tipo de combinaciones el tratamiento de elección en dichos pacientes.
- No existen estudios comparativos directos entre ACL/FM y las otras combinaciones a dosis fijas de LABA/LAMA autorizadas u otras posibles asociaciones de un LABA y un LAMA (administradas por separado), por lo que no puede establecerse que existan o no diferencias respecto a las alternativas disponibles.
- Se considera una alternativa más en pacientes en los que esté indicado tratar de forma concomitante con LABA y LAMA, aunque existen otras posibles combinaciones en las que tanto el LABA como el LAMA, administrados en dispositivos distintos, han demostrado ser eficaces en la reducción de exacerbaciones.

No valorable:
información insuficiente

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Aporta en situaciones
concretas

Modesta mejora
terapéutica

Importante mejora
terapéutica

Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País Vasco.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La asociación de **LABA** y **LAMA** está indicada en los pacientes con EPOC del **grupo B**, como terapia alternativa al tratamiento con un único broncodilatador de acción larga (LABA o LAMA); en los del **grupo C**, como otra opción alternativa cuando el tratamiento con un LABA y corticosteroides inhalados (CSI) o un LAMA en monoterapia no logran un control de la enfermedad; y en los del **grupo D**, como una opción más de tratamiento en combinación con CSI (GOLD 2016). Por otro lado, el uso de LABA y LAMA podría recomendarse cuando el CSI (como parte de un tratamiento combinado con un LABA) es rechazado o no se tolera (NICE 2014).

La combinación ACL/FM no ha demostrado mejoras sobre aquellos principios activos de referencia (salmeterol, formoterol y tiotropio) administrados en inhaladores separados (LABA+LAMA).

ACL/FM EN EL CONTEXTO DE LA EPOC¹⁻³

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno pulmonar progresivo que se caracteriza por una limitación crónica al flujo aéreo, poco reversible y asociada a una reacción inflamatoria exagerada de las vías aéreas y del parénquima pulmonar frente a partículas o gases nocivos. El factor de riesgo más frecuente es el tabaquismo. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, tos crónica, expectoración e infecciones frecuentes. Se trata de una enfermedad que causa una gran morbimortalidad y que representa una importante carga económica y social.

En el manejo de la EPOC, el abandono del hábito tabáquico es prioritario. El tratamiento farmacológico debe ser progresivo según gravedad, estado clínico y respuesta del paciente. No modifica la progresión de la enfermedad. Puede aliviar los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y hospitalizaciones, así como mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida.

La base del tratamiento farmacológico de la EPOC estable son los broncodilatadores inhalados de larga duración: LABA y LAMA. La asociación de ambos se recomienda en los pacientes como terapia alternativa en los grupos B y C o como una opción más en el grupo D, según la clasificación de la Guía GOLD 2016¹ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease); o bien podrían recomendarse según NICE 2014², si hay intolerancia o rechazo a los CSI (cuando se combinan estos con los LABA).

La combinación ACL/FM en un dispositivo único contiene ACL y FM como principios activos. Se ha autorizado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con EPOC. La posología recomendada (dosis liberada) es una inhalación de 396 µg de bromuro de ACL (equivalente a 340 µg de ACL) y 12 µg FM fumarato dihidrato dos veces al día.

El ACL es un anticolinérgico, antagonista selectivo competitivo de los receptores muscarínicos, que actúa localmente en los pulmones induciendo broncodilatación. El FM es un agonista selectivo de los receptores β₂ adrenérgicos cuya inhalación provoca una relajación de la musculatura lisa bronquial.³

En España, actualmente, además de la combinación de ACL/FM, están autorizadas otras dos combinaciones a dosis fijas de un LABA y un LAMA: indacaterol/bromuro de glicopirronio y bromuro de umeclidinio/vilanterol. No se han llevado a cabo estudios comparativos directos frente a estas u otras posibles asociaciones de un LABA y un LAMA (administrados en dos dispositivos distintos de forma concomitante), por lo que no puede establecerse que existan o no diferencias en cuanto a los perfiles de eficacia y seguridad con respecto al resto de alternativas disponibles.

EFICACIA CLÍNICA³⁻⁸

El programa de desarrollo clínico (fase III) comprendió dos ensayos pivotaes: M/40464/30 - **ACLIFORM-COPD**⁵- y LAC-MD-31 -**AUG**-

MENT⁶- y dos estudios de soporte: **LAC-MD-36**⁷ y **LAC-MD-32**⁸.

En los estudios **ACLIFORM-COPD**⁵ (n=1.729) y **AUGMENT**⁶ (n=1.692), ambos de 24 semanas de duración, se valoró la eficacia broncodilatadora de la combinación ACL/FM mediante el VEF₁ (volumen espiratorio forzado en 1 segundo) 1 hora post dosis frente a placebo y ACL, y VEF₁ en el valor valle frente a placebo y FM. La combinación ACL/FM mostró diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes -diferencia mínima clínicamente relevante 100 ml- en las dos variables co-primarias frente a placebo. Cuando se comparó con los monocomponentes, se observaron diferencias clínicamente relevantes vs. ACL en monoterapia (VEF₁ 1 hora post dosis: 125 ml, IC_{95%} 90-160, p<0,0001 en ACLIFORM-COPD; 108 ml, IC_{95%} 73-144, p<0,0001 en AUGMENT), pero en comparación con FM, la relevancia clínica de los beneficios obtenidos resultó cuestionable (VEF₁ valle: 85 ml, IC_{95%} 51-119, p<0,0001 en ACLIFORM-COPD y 45 ml IC_{95%} 11-79, p=0,010 en AUGMENT).

Se valoraron otras variables de función pulmonar secundarias, como la disnea (Índice Transicional de Disnea, **TDI**) y calidad de vida (Cuestionario respiratorio de St. George, **SGRQ**). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas -incremento de al menos 1 unidad- en el TDI en comparación con placebo- y clínicamente relevantes en el estudio ACLIFORM-COPD (1,29; IC_{95%} 0,73-1,86; p<0,0001 / porcentaje de pacientes con mejoría 64,8% vs. 45,5%; p<0,001) y en el estudio AUGMENT (1,44; IC_{95%} 0,85-2,02; p<0,0001 / 58,1% vs. 36,6%; p<0,0001). En el SGRQ, las diferencias frente a placebo fueron estadísticamente significativas y clínicamente relevantes -disminución de al menos 4 unidades- solamente en el estudio AUGMENT (-4,35; IC_{95%} -6,46;-2,34; p<0,0001 / 58,2% vs. 38,7%; p<0,001). En el estudio ACLIFORM-COPD, el grupo placebo obtuvo un beneficio inesperado por lo que no se encontraron diferencias.

Las diferencias en las puntuaciones TDI y SGRQ en comparación con los monocomponentes no fueron estadísticamente significativas ni presentaron mejoría clínica relevante.

Los estudios no estaban diseñados para encontrar diferencias en las exacerbaciones y estas fueron estudiadas como variables adicionales, por lo que los resultados obtenidos en mejoras de tasas de exacerbaciones moderadas y graves y en tasas de cualquier exacerbación no son valorables.

En los estudios de soporte, **LAC-MD-36**⁷ y **LAC-MD-32**⁸, realizados para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ACL/FM, se proporcionó información sobre la eficacia como variable secundaria y los resultados a las 52 semanas y fueron consistentes con los obtenidos en los ensayos pivotaes a las 24 semanas.

ambos de 52 semanas de duración, la incidencia de efectos adversos graves fue baja y comparable entre los grupos de tratamiento (8,1% con ACL/FM; 7,4% placebo; 7,3% ACL y 6,8% FM). Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (>5%) fueron exacerbaciones, nasofaringitis y cefalea.

La combinación ACL/FM frente a placebo produjo menor tasa de abandonos debida a efectos adversos (7,2% y 8,4%, respectivamente), aunque la frecuencia de aparición de exacerbaciones -como principal causa de discontinuación- fue similar (1,9% y 2,3%, respectivamente). El porcentaje de muertes fue de 0,8% (9 muertes) con ACL/FM; 0,4% con placebo; 0,6% con ACL y 0,3% con FM, estando la mayoría relacionadas con una posible causa cardíaca en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes. Sólo una muerte (dentro del grupo placebo) se consideró relacionada con el tratamiento.

El **perfil de seguridad** en el análisis integrado incluyó efectos cardiovasculares graves que fueron notificados con una frecuencia <1,1% en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, en algunos pacientes los agonistas β₂ adrenérgicos pueden producir **efectos cardiovasculares**, tales como aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial y cambios en el electrocardiograma, como la prolongación del intervalo QT, el aplanamiento de la onda T o la depresión del segmento ST. Por todo ello, ACL/FM debe emplearse con **precaución** en pacientes con historia de prolongación del intervalo QT o que estén siendo tratados con otros medicamentos que pueden afectar al intervalo QT (IMAO, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o macrólidos).

Como **efectos sistémicos**, los agonistas β₂ adrenérgicos pueden producir hipopotasemia significativa (0,6% ACL/FM vs. 0,4% placebo), cuestión que incrementaría la susceptibilidad a las arritmias cardíacas, y debe emplearse con precaución en pacientes con EPOC grave (hipoxia), y en tratados con medicamentos que producen hipopotasemia (derivados de metilxantinas, esteroides y diuréticos no ahorradores de potasio). También pueden producir hiperglucemia de carácter transitorio (0,1%). Por tanto, ACL/FM debe ser usado con **precaución** en pacientes que presenten trastornos convulsivos, tirotoxicosis y feocromocitoma, así como -debido a sus efectos anticolinérgicos- en hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Para garantizar la seguridad de ACL/FM, la EMA ha elaborado un **plan de gestión de riesgos**, con las medidas necesarias para minimizar los posibles riesgos de su utilización en el que se incluyen los efectos cardiovasculares con un criterio de valoración adicional de arritmia cardíaca.

El presente documento ha sido redactado por el Comité de Medicamentos Sacyl (CM-SACYL) a partir del Informe de Posicionamiento Terapéutico de bromuro de aclidinio/formoterol (Duaklir Genuair®/Brimica Genuair®) disponible en la página web de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/medicamentos/soHumano/InformesPublicos/docs/IPT-aclidinio-formoterol-Duaklir-Genuair-Brimica.pdf>.



SEGURIDAD^{3,4,7,8}

En los estudios de soporte, **LAC-MD-36**⁷ -extensión del estudio AUGMENT- y **LAC-MD-32**⁸,

Las referencias bibliográficas están disponibles en el Portal del Medicamento-Sacylme-aclidinio/formoterol.