

24 de noviembre de 2017

RESPUESTA ULTRARRÁPIDA DE TECNOLOGÍA SANITARIA: ACOTIAMIDA

Ref: solicitud de Régimen de Acceso de Excepción de Medicamentos (RAEM).

TECNOLOGÍA

IFA: Acotiamida.

Código ATC: no asignado.

Comprimidos para administración por vía oral.

Indicación:

Plenitud postprandial, distensión de abdomen superior, saciedad precoz en pacientes con dispepsia funcional.

La dosis usual es 100 mg administrado por vía oral 3 veces al día antes de las comidas.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la dispepsia en la población general depende de los criterios utilizados para su definición y de la metodología aplicada para obtener dicha información. En un estudio realizado en España se estimó que el 39% de la población había presentado síntomas dispépticos alguna vez en su vida, causando el 8,2% de las consultas en atención primaria y hasta el 40% de las consultas a los especialistas gastroenterólogos¹.

La prevalencia anual de dispepsia en EE.UU. y otros países occidentales es de aproximadamente 25%. La prevalencia de dispepsia no investigada en Argentina es de 40%. Un 9% de la población tiene asociada enfermedad por reflujo gastroesofágico y otro 9% presenta superposición con síndrome de intestino irritable. Por lo tanto, un 22% de la población presenta síntomas puros de dispepsia².

INTRODUCCIÓN

La dispepsia funcional es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de síntomas originados en el tracto gastrointestinal en ausencia de enfermedades orgánicas, sistémicas y metabólicas, entre otras.

El comité de Roma III recomienda la siguiente definición de dispepsia: "Síntoma o conjunto de síntomas que la mayoría de médicos consideran tienen su origen en la región gastroduodenal"³; y añade: siendo estos síntomas la pesadez postprandial, la saciedad precoz y el dolor o ardor epigástrico, que deben estar presentes por 4 semanas o más.

De acuerdo al consenso Roma III los síntomas incluidos son: sensación de plenitud postprandial, saciedad temprana, epigastralgia y ardor epigástrico.

La dispepsia funcional se subdivide en 2 categorías: síndrome de distress postprandial inducido por la comida y síndrome doloroso epigástrico.

Las opciones terapéuticas incluyen: supresión de la secreción gástrica y agentes procinéticos⁴. La acotiamida actúa como antagonista de los receptores muscarínicos M1 y M2, inhibidor de la acetilcolinesterasa y relajante fúndico⁵.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en Pubmed, Clinical trials.gov, Cochrane database, NICE (National Institute for Health and Care Excellence) y en agencias reguladoras de países de alta vigilancia.

Asimismo, se tuvo en consideración la información aportada por el solicitante.

La estrategia de búsqueda fue: acotiamide AND funcional dyspepsia. Límites: seres humanos, sin restricción de lenguaje, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

De la búsqueda realizada, se encontraron: una (1) revisión sistemática (RS) y metaanálisis (MA) y dos (2) estudios de fase 3 que se encuentran incluidos en el MA.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

La RS y MA de Xiao et al (2014)⁶ incluyó 6 estudios doble ciego (Kusunoki et al. 2012, Matsueda et al. 2010 (A), Matsueda et al. 2010 (B), Tack et al. 2009, Talley et al. 2008, Matsueda et al. 2005 y Matsueda et al. 2012) que compararon acotiamida vs placebo. Incluyeron 2338 pacientes, entre los cuales la edad media varió de 37 a 49 años. La duración de los estudios incluidos fue variable, de 14 días a 12 semanas.

La dosis de acotiamida oral utilizada fue de 50 mg a 900 mg, tres veces al día.

La evaluación global de los sujetos de la eficacia global del tratamiento (OTE) se utilizó para evaluar la eficacia de la acotiamida oral para la mejoría global de los síntomas subjetivos como criterio de valoración primario en 5 ensayos (Kusunoki et al. 2012, Matsueda et al. 2010 (A) y (B), Talley et al. 2008, Matsueda et al. 2012) y la mejoría sintomática global del paciente (PGSI) fue utilizado en 1 estudio (Matsueda et al. 2005).

Resultados: evaluaron eficacia y seguridad.

-Eficacia:

Mejoría general de los síntomas de dispepsia funcional (DF):

Se incluyeron un total de 2267 pacientes en 6 estudios (Kusunoki et al, 2012; Matsueda et al, 2010 (A) y (B); Talley et al, 2008; Matsueda et al, 2005 y Matsueda et al, 2012) que informaron la mejoría global de los síntomas de FD usando OTE (eficacia global del tratamiento) o PGSI (mejoría sintomática global del paciente) como puntos finales. Compararon acotiamida (1442 pacientes) contra placebo (825 pacientes).

Con respecto al punto final mejoría general de los síntomas DF, el RR agrupado para los grupos de acotiamida versus grupos de placebo fue de 1,29 (IC95% 1,19 a 1,40; $P < 0,001$; $I^2 = 15\%$).

El análisis de sensibilidad, excluyendo 2 resúmenes de reuniones con calidad metodológica moderada, resultó en un RR agrupado de 1,29 (IC95% 1,17 a 1,42, $P < 0,001$; $I^2 = 34\%$). Luego de la exclusión del estudio de Matsueda et al, 2012; el RR agrupado fue 1,21 (IC95% 1,10 a 1,33, $P < 0,001$; $I^2 = 0\%$). Este estudio podría ser el responsable de la heterogeneidad informada previamente.

Los análisis de subgrupos con diferentes dosis de acotiamida mostraron que el grupo de 100 mg mejoró significativamente los síntomas cuando se lo comparó con el placebo, RR 1,39; IC95%, 1,24 a 1,56, $P < 0,001$; $I^2 = 0\%$. Dentro del subgrupo de acotiamida 300 mg, el RR

agrupado fue 1,27 (IC95% 1,09 a 1,48, $P=0,002$; $I^2=28\%$). Luego de la exclusión del resumen de Talley et al, 2008; el RR agrupado fue 1,15 (IC95%, 0,97 a 1,37, $P=0,100$; $I^2=0\%$). La eficacia no fue significativamente diferente en los subgrupos restantes de acotiamida 50 mg, 600 mg y 900 mg en comparación con el grupo placebo.

Eficacia de la acotiamida en el síndrome de distrés postprandial (PDS) y el síndrome doloroso epigástrico (EPS):

Informaron para el PDS un RR de 1,29 (IC95% 1,09 a 1,53, $P=0,003$; $I^2=0\%$) y para el EPS un RR de 0,92 (IC95% 0,76 a 1,11, $P=0,390$; $I^2=0\%$).

En el análisis de subgrupos de diferentes dosis de acotiamida, se informó una eficacia estadísticamente significativa en pacientes con PDS para el subgrupo de acotiamida 100 mg (RR 1,41; IC95% 1,07 a 1,85, $P=0,010$; $I^2=0\%$).

-Seguridad:

Como puede verse en la tabla, los eventos adversos enumerados (EA) no fueron significativamente diferentes entre los grupos de acotiamida y placebo.

	N	RR (IC95%)	p	I^2
Niveles plasmáticos de prolactina elevados	1709	1,59 (0,79 a 3,21)	0,190	40%
GPT	1709	1,42 (0,82 a 2,47)	0,710	0%
Triglicéridos	1667	0,89 (0,69 a 1,14)	0,810	0%
GGT	1667	1,01 (0,66 a 1,54)	0,630	0%
Recuento glóbulos blancos	892	0,65 (0,34 a 1,27)	0,210	
Incremento de la bilirrubina	892	1,04 (0,55 a 1,95)	0,910	
Constipación	775	0,99 (0,34 a 2,92)	0,620	0%
Diarrea	1667	1,34 (0,81 a 2,23)	0,250	0%
Nasofaringitis	892	0,93 (0,61 a 1,42)	0,750	

En el estudio de Tack et al, 2009 se informaron dos (2) EA graves, cólico biliar y angina de pecho en pacientes tratados con 50 mg de acotiamida tres veces por día, pero se consideraron sin relación o poco probablemente relacionados con el fármaco en estudio.

Según esta RS y MA, los pacientes con dispepsia funcional tratados con acotiamida presentaron un beneficio pequeño pero estadísticamente significativo en la reducción de los síntomas, comparado con el placebo. Las tasas de eliminación de los tres principales síntomas del PDS que incluyen la plenitud posprandial, distensión abdominal superior y saciedad temprana fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con acotiamida que en el grupo placebo. La acotiamida no mejoró significativamente los síntomas de los pacientes con EPS en comparación con placebo.

Los análisis de subgrupos sugirieron que la dosis de 100 mg de acotiamida mostró una eficacia constante, no sólo para la mejoría global de los síntomas de DF sino también para la eliminación de los síntomas de PDS en pacientes con DF.

En el estudio de seguimiento posterior al tratamiento (Matsueda et al, 2012) se informó que el efecto beneficioso de la acotiamida persistió durante todo el período de seguimiento de 4 semanas.

La incidencia de EA no fue significativamente diferente entre los grupos acotiamida y placebo. La acotiamida fue bien tolerada, y la mayoría de los EA informados fueron leves o moderados.

La Pharmaceuticals and Medical Devices Agency de Japón⁶ concluyó, en enero de 2013, que el producto acotiamida debía ser aprobado para la plenitud postprandial, distensión de abdomen superior y saciedad temprana en pacientes con dispepsia funcional. Asimismo, la dosis usual en adultos sería 100 mg por vía oral, tres veces en el día.

La Guía de Práctica Clínica del Hospital Provincial de Neuquén⁷ de 2016 recomienda para adultos con dispepsia funcional iniciar el tratamiento con omeprazol 10 mg/día durante 4 semanas y administrar metoclopramida 10 mg cada 12 horas cuando el alivio de los síntomas no es completo con IBP (inhibidores de la bomba de protones). En los pacientes con dispepsia funcional y sospecha de origen somático de los síntomas, sugieren el tratamiento con amitriptilina 25 mg por día.

Dicha guía no hace referencia a la acotiamida.

CONCLUSIÓN

La acotiamida es una opción terapéutica efectiva frente al placebo, y puede ser considerado su uso en pacientes con dispepsia funcional que no responden a la terapéutica habitual. La dosis propuesta es 100 mg por vía oral tres veces por día. No representa la única opción terapéutica en las condiciones para las que está indicada.

Nada obsta para su importación, quedando su uso e indicación bajo estricta responsabilidad del médico tratante.

ACLARACIONES

La presente autorización tiene una vigencia de un año como acceso de excepción o hasta tanto el laboratorio presente su registro en Argentina y sea aprobado por ANMAT.

Las autorizaciones mediante el RAEM, se refieren a un paciente en particular, objeto de la solicitud y en las circunstancias particulares que rodean al caso, basado en la mejor evidencia disponible que debe ser aportada por los médicos prescriptores y corroborada por la ANMAT para ayudar al bienestar de ese paciente. No son extensibles a ningún otro paciente en similar condición.

Programa de Evaluación de Tecnología Sanitaria (PETS-ANMAT)

BIBLIOGRAFÍA

1. Caballero Plasencia AM, Sofos Kontoyannis S, Martín Ruiz JL, Valenzuela Barranco M. La prevalencia de la dispepsia en España. Med Clin (Barc). 1994.
2. Pogorelsky V. Dispepsia funcional. Servicio de Gastroenterología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Acta Gastroenterol Latinoam 2012;42(Supl.1):13-14
3. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders: a working team report for the Rome III consensus on functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2006.
4. Ishimura N, Mori M, Mikami H, Shimura S, Uno G, Aimi M, et al. Effects of acotiamide on esophageal motor function and gastroesophageal reflux in healthy volunteers. BMC Gastroenterol. 2015; 15: 117.
5. Barreda Bolaños F. Relajantes fúndicos. Acta Gastroenterol Latinoam 2014;44.
6. Xiao G, Xie X, Fan J, Deng J, Tan S, et al. Efficacy and Safety of Acotiamide for the Treatment of Functional Dyspepsia: Systematic Review and Meta-Analysis. Scientific World Journal. 2014.
7. **Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Acotiamide.**
8. **Dispepsia Diagnóstico y Tratamiento en pacientes adultos. Guía de práctica clínica. Hospital Provincial de Neuquén. 2016.**