



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO INDACATEROL-GLICOPIRRONIO- PT/V1/25022015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de indacaterol/ bromuro de glicopirronio (Ultibro Breezhaler®)

Fecha de publicación: 26 de febrero de 2015

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 (1).

Se trata de una enfermedad que causa una gran morbimortalidad y que representa una importante carga económica y social. Se estima que su prevalencia en la población española de 40 a 80 años es del 10,2% (15,1% en hombres y 5,7% en mujeres) y causa 18.000 muertes al año (2).

El abandono del hábito tabáquico es la primera medida en el abordaje terapéutico de los pacientes con EPOC. El tratamiento farmacológico tiene como objetivos reducir los síntomas, disminuir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio. Debe ser escalonado y progresivo según la gravedad de la enfermedad y el estado clínico del paciente, así como su respuesta a los diversos tratamientos.

La base del tratamiento farmacológico de la EPOC estable son los broncodilatadores inhalados (agonistas  $\beta_2$  o anticolinérgicos). En los pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con broncodilatadores de acción corta se utilizan los agonistas  $\beta_2$  de larga duración (LABA) y los anticolinérgicos de larga duración (LAMA), junto con o sin corticoides inhalados (CSI) en aquellos pacientes que presenten agudizaciones de forma frecuente. La asociación de un LABA y un LAMA está indicada en algunas situaciones, tal y como recomienda la Guía GOLD 2014 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease):

- Pacientes del grupo B (EPOC moderada, con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) entre 50% y 80% del valor predicho, bajo riesgo de exacerbaciones y síntomas acusados): como terapia alternativa al tratamiento con un único broncodilatador de acción larga: LABA o LAMA.
- Pacientes del grupo C (EPOC grave, con un VEF1 entre 30% y 50% del valor predicho, alto riesgo de exacerbaciones ( $\geq 2$  exacerbaciones al año) y síntomas moderados): como terapia alternativa cuando el tratamiento con un LABA y CSI o un LAMA en monoterapia no pueden lograr un control de la enfermedad.
- Pacientes del grupo D (EPOC muy grave, con un VEF1 inferior al 30% del valor predicho, alto riesgo de exacerbaciones ( $\geq 2$ ) y síntomas acusados): como una opción de tratamiento en combinación con CSI.

Tanto los LAMA como los LABA se vienen utilizando ampliamente desde hace años. Los primeros LABA comercializados en España fueron salmeterol (en 1992) y formoterol (en 1997).

Posteriormente, en enero de 2010 se autorizó indacaterol. Los LAMA disponibles son bromuro de tiotropio, (autorizado en 2002), y bromuro de aclidinio y bromuro de glicopirronio (ambos autorizados en octubre de 2012).

## INDACATEROL/BROMURO DE GLICOPIRRONIO (ULTIBRO BREEZHALER®)

Ultibro Breezhaler® es la primera combinación a dosis fija de un LABA y un LAMA que se autoriza.

### Farmacología (3,4)

Ultibro Breezhaler® contiene indacaterol y bromuro de glicopirronio como principios activos. El bromuro de glicopirronio es un antagonista de alta afinidad por los receptores muscarínicos que actúa bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias, produciendo su dilatación. El indacaterol es un agonista de los adrenorreceptores  $\beta_2$  que actúa estimulando la adenil-ciclase intracelular (enzima que cataliza la conversión ATP en AMP cíclico), lo que produce un aumento de los niveles de AMP cíclico, dando lugar a la relajación del músculo liso bronquial.

La indicación autorizada es el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con EPOC.

Sus efectos broncodilatadores fueron observados a los 5 minutos tras la administración de la primera dosis y se mantuvieron durante las siguientes 24 horas.

Se trata de un tratamiento broncodilatador a largo plazo que no debe utilizarse como medicación de rescate en los síntomas agudos de broncoespasmo.

No está indicado en el tratamiento del asma.

La posología recomendada (dosis liberada) es una inhalación de 110 mcg de indacaterol maleato (equivalentes a 85 mcg de indacaterol) y 54 mcg de bromuro de glicopirronio (equivalentes a 43 mcg de glicopirronio) una vez al día. No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada ni en aquellos con insuficiencia hepática o renal de leve a moderada. Debe usarse con precaución en casos de insuficiencia hepática grave y su administración no está recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave o que requieran diálisis, a no ser que el posible beneficio supere los riesgos. No se ha establecido su eficacia y seguridad en menores de 18 años.

### Eficacia

El programa de ensayos clínicos de fase III (confirmatorios) con indacaterol/bromuro de glicopirronio englobó un total de 5 ensayos clínicos (3 pivotaes y 2 de soporte), en los que se incluyeron más de 5.000 pacientes:

(1) Estudio pivotal aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y comparador activo (indacaterol 150 mcg una vez al día, glicopirronio 50 mcg una vez al día y tiotropio abierto 18 mcg una vez al día) de 26 semanas de duración (n=2144) (Estudio A2303) (5).

(2) Estudio pivotal aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con comparador activo (fluticasona/salmeterol 500/50 mcg dos veces al día) de 26 semanas (n=523) (Estudio A2313) (6).

(3) Estudio pivotal aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con comparador activo (glicopirronio 50 mcg una vez al día y tiotropio 18 mcg abierto una vez al día), de 64 semanas de duración (n=2224) en el que se estudiaron las exacerbaciones (Estudio A2304) (7).

(4) Estudio de soporte aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo de 52 semanas de duración (n=339), en el que se valoró principalmente la seguridad a largo plazo y la eficacia se midió de forma secundaria (Estudio A2307) (8).

(5) Estudio de soporte aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, cruzado controlado con placebo y tiotropio 18 mcg una vez al día como comparador activo, y una duración de tres semanas (n=85), en el que se estudió la tolerancia al ejercicio (Estudio A2305) (9).

En todos los estudios se incluyeron pacientes con EPOC moderada (63,6% de los pacientes incluidos en el estudio A2303, 80% de los pacientes incluidos en el estudio A2313 y 72% en el estudio A2307) y grave (36,14%, 20%, y 27% respectivamente), salvo en el ensayo de 64 semanas, en el que se incluyeron pacientes con EPOC grave (79% del total de los pacientes incluidos) y muy grave (20,9%), de acuerdo a la clasificación espirométrica establecida por la guía GOLD 2008. Durante el año anterior al estudio, el 76,2% de los pacientes había experimentado una exacerbación de moderada a grave que requirió tratamiento con antibióticos o corticosteroides y el 23,2%, al menos dos exacerbaciones de moderadas a graves que requirieron hospitalización.

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 tasa de exacerbaciones. Asimismo, se evaluó el mantenimiento del efecto broncodilatador a largo plazo en el estudio de 52 semanas (10).

#### Efectos sobre la función pulmonar (Broncodilatación)

La función pulmonar se evaluó mediante la medida del VEF1 en el valor valle y VEF1 en el área bajo la curva de 0-12 horas (VEF1 AUC<sub>0-12</sub>), como variables principales de eficacia en los dos estudios pivotales de 26 semanas de duración.

La siguiente tabla muestra las diferencias en la broncodilatación a las 26 semanas cuando se comparó indacaterol/bromuro de glicopirronio con el resto de tratamientos:

Tabla 1. Diferencias medias de VEF1 (valor valle post-dosis, estudio A2303)

Tratamientos comparados	Diferencia media VEF1 (valor valle) post-dosis
Indacaterol+Glicopirronio vs. Placebo	200 ml (IC95%:170-240; p<0,001)*
Indacaterol+Glicopirronio vs. Indacaterol	70 ml (IC95%: 50-100; p<0,001)*
Indacaterol+Glicopirronio vs. Glicopirronio	90 ml (IC95%: 60-110; p<0,001)*
Indacaterol+Glicopirronio vs. Tiotropio**	80 ml (IC 95%: 50-100; p<0,001)*

\* Diferencias estadísticamente significativas; \*\* Tiotropio en régimen abierto

En un análisis post-hoc, la proporción de pacientes que alcanzó diferencias de al menos 100 ml para esta variable con respecto a los valores basales en los distintos grupos de tratamiento fue 64,3% en los pacientes tratados con la asociación indacaterol+glicopirronio, 43,2% y 46,2%, en los pacientes tratados con glicopirronio e indacaterol en monoterapia, respectivamente, 46,6% en los que recibieron tiotropio y 18,9% en el grupo de tratamiento con placebo, (p<0,001).

La mejoría media en el valor VEF1 AUC0-12 a las 26 semanas comparada con fluticasona/salmeterol fue de 140 ml (IC95% = 100-170; p<0,001) (Estudio A2313).

Se realizó un análisis post-hoc de la variable principal por subgrupos según edad, género, raza, hábito tabáquico, gravedad de la EPOC, uso basal de CSI y reversibilidad de la EPOC.

Sólo se encontraron diferencias en la magnitud del efecto en función del grado de reversibilidad de la limitación al flujo aéreo: los pacientes con el menor grado de reversibilidad inicial (<5%) generalmente experimentaron una menor broncodilatación que los pacientes con un grado de reversibilidad inicial superior (≥5%). A las 26 semanas, indacaterol/bromuro de glicopirronio produjo una mejoría en VEF1 valor valle de 80 ml en pacientes con un grado menor de reversibilidad (<5%) (p=0,053) y de 220 ml en pacientes con un mayor grado de reversibilidad (≥5%) (p<0,001) en comparación con placebo (4).

Estos resultados fueron consistentes con los datos obtenidos en el estudio a largo plazo de 52 semanas de duración (Estudio A2307), en el que se evaluó la función pulmonar como una variable secundaria.

#### Resultados relacionados con sintomatología

Como variables secundarias en los estudios pivotales se valoraron resultados relacionados con sintomatología, como el índice transicional de disnea, la calidad de vida relacionada con la salud, la tolerancia al ejercicio y el uso de medicación de rescate.

También se estudió la tasa de ocurrencia de exacerbaciones (variable principal del estudio de 64 semanas).

#### Disnea

La asociación indacaterol/bromuro de glicopirronio produjo una disminución estadísticamente significativa en el Índice Transicional de Disnea (TDI) de 1,09 puntos (p<0,001) en comparación con placebo.

La diferencia mínima considerada clínicamente relevante para esta variable es una disminución de un punto en la puntuación total.

Cuando se comparó con tiotropio y con fluticasona/salmeterol, las diferencias fueron estadísticamente significativas, pero sin relevancia clínica: 0,51 (p=0,007) vs. tiotropio y 0,76 (p=0,003) vs fluticasona/salmeterol.

Sin embargo, un porcentaje superior de pacientes en tratamiento con indacaterol/bromuro de glicopirronio experimentó diferencias clínicamente relevantes para esta variable en comparación con tiotropio (68,1% indacaterol/bromuro de glicopirronio vs. 59,2% tiotropio, p=0,016) y fluticasona/salmeterol (65,1% indacaterol/bromuro de glicopirronio vs. 55,5% fluticasona/salmeterol, aunque en este caso sin significación estadística, p=0,088).

Indacaterol/bromuro de glicopirronio no mostró diferencias estadísticamente significativas para esta variable frente a indacaterol y bromuro de glicopirronio en monoterapia.

#### Calidad de vida

En la medida de calidad de vida relacionada con la salud valorada a través del Cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) (11), indacaterol/bromuro de glicopirronio mostró una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación total a las 26 semanas en comparación con placebo de -3,01 (p=0,002), y con tiotropio (-2,13, p=0,009). No obstante, estas diferencias estuvieron por debajo de las 4 unidades que se consideran clínicamente relevantes para esta variable.

El porcentaje de pacientes en el grupo de indacaterol/glicopirronio que experimentó diferencias clínicamente relevantes en el SGRQ, no alcanzó la significación estadística en comparación con placebo (63,7% vs 56,6%; OR: 1,39; p=0,088), ni en comparación con tiotropio (63,7% vs. 56,4%, p=0,047).

No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a los monocomponentes en monoterapia y fluticasona/salmeterol.

#### Reducción de las exacerbaciones de la EPOC

Para la variable principal (tasa de exacerbaciones moderadas y graves), no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó indacaterol/glicopirronio vs tiotropio.

Cuando se comparó frente a glicopirronio en monoterapia, se observaron diferencias estadísticamente significativas, con una reducción en la tasa anual del 12% ( $p=0,038$ ) (Tabla 2). Sin embargo esta diferencia en términos absolutos fue de tan solo 0,88 exacerbaciones por año.

Tabla 2. Resultados en la reducción en las tasas anuales de exacerbaciones (Estudio A2304)

Variable	IND + GLIC vs GLIC	IND + GLIC vs TIO
<b>Exacerbaciones moderadas y graves (análisis de la variable principal)</b>		
% reducción tasa anual	12%	10%
valor p	0,038*	0,096
<b>Exacerbaciones graves, moderadas y leves</b>		
% reducción tasa anual	15%	14%
valor p	0,001*	0,002*
<b>Exacerbaciones graves</b>		
% reducción tasa anual	19%	16%
valor p	0,18	0,36
<b>Exacerbaciones moderadas</b>		
% reducción tasa anual	11%	14%
valor p	0,076	0,03*
<b>Exacerbaciones leves</b>		
% reducción tasa anual	15%	16%
valor p	0,007*	0,005*

\* Diferencias estadísticamente significativas

#### Tolerancia al ejercicio

La tolerancia al ejercicio se evaluó mediante una prueba submáxima en bicicleta ergométrica tras tres semanas de tratamiento. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a tiotropio. Cuando se comparó frente a placebo se obtuvieron mejorías entorno a 60 segundos. Este resultado fue similar al obtenido para tiotropio vs. placebo.

#### Medicación de rescate

Los pacientes tratados con Ultibro Breezhaler® necesitaron menos medicación de rescate (salbutamol) que los pacientes tratados con placebo o con los demás comparadores activos. La reducción en la medicación de rescate a las 26 semanas fue inferior a 1 puff/día en todos los casos: -0,96 puffs/día ( $p<0,001$ ) en comparación con placebo; -0,54 puffs/día ( $p<0,001$ ) con respecto a tiotropio, -0,30 puffs/día ( $p=0,027$ ) en comparación con indacaterol5 y -0,66 puffs/día ( $p<0,001$ ) respecto a glicopirronio. Cuando se comparó con fluticasona/salmeterol6 la reducción fue de -0,39 puffs/día ( $p=0,019$ ).

#### **Seguridad (4)**

El efecto adverso más frecuentemente notificado con indacaterol/bromuro de glicopirronio fueron las infecciones del tracto respiratorio superior. Otros efectos adversos frecuentes fueron: nasofaringitis, infección urinaria, sinusitis, rinitis, mareos, cefalea, tos, dolor orofaríngeo incluyendo irritación de garganta, dispepsia, caries dental, gastroenteritis, dolor musculoesquelético, pirexia y dolor de pecho. Todos ellos se habían observado previamente con alguno de los monocomponentes, a excepción de pirexia, que se observó solo con la combinación.

En el estudio de seguridad de 52 semanas de duración (A2307), se observó una incidencia superior de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en los pacientes tratados con indacaterol/glicopirronio en comparación al grupo placebo (3,6% vs 0,9%, respectivamente), así como una mayor incidencia de neumonía (3,6% en el grupo tratado con la asociación vs 0 en el grupo placebo). También fue mayor el porcentaje de muertes: 4 (1,8%) en el grupo tratado con indacaterol/bromuro de glicopirronio (de las cuales, una fue una muerte súbita debido a causa cardiovascular, otra por exacerbación de la EPOC con neumonía y dos por exacerbación de la EPOC sin neumonía) frente a 1 muerte (0,9%) que en el grupo placebo, esta última debida a un accidente de tráfico. También se comunicó un mayor porcentaje de efectos adversos graves (EAG) en el grupo tratado con indacaterol/bromuro de glicopirronio con respecto a placebo (16,4% vs 10,6%, respectivamente); de EAG que condujeron a un ingreso o a una hospitalización prolongada: 15,1% vs. 8,8%, así como de abandonos por EAG: 5,3% vs. 2,7%. Sin embargo, en un análisis posterior en el que se analizaron los datos procedentes de todos los pacientes con EPOC incluidos en todos los ensayos, no se observaron diferencias en los eventos cardiovasculares mayores, neumonía, MACE y EAG entre ambos grupos de tratamiento. Las diferencias observadas en el estudio A2307 fueron atribuidas a la inclusión de un porcentaje mayor de pacientes con EPOC grave en el brazo de tratamiento con indacaterol /glicopirronio (31,1%) con respecto al grupo placebo (18,6%), así como diferencia en los antecedentes de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, ictus y enfermedad vascular periférica) entre ambos grupos. Estas diferencias pueden ser debidas a la aleatorización estratificada de los pacientes según el consumo de tabaco (10).

#### Advertencias y precauciones

Al igual que con otros inhaladores, este medicamento puede causar broncoespasmo paradójico, en cuyo caso el tratamiento debe suspenderse y han de considerarse otras opciones terapéuticas.

Debido al efecto anticolinérgico del bromuro de glicopirronio, la combinación indacaterol/glicopirronio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Asimismo, la inhalación de dosis elevadas de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos puede incrementar la glucosa plasmática, por lo que deben vigilarse estrechamente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

También debe usarse con precaución en pacientes con convulsiones o tirotoxicosis, así como en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos.

Efectos cardiovasculares: El perfil de seguridad cardiovascular de indacaterol/bromuro de glicopirronio se caracteriza por los efectos anticolinérgicos y  $\beta_2$  adrenérgicos<sup>12,13</sup>, por lo que debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas e hipertensión).

Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos pueden producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, determinados por el incremento de la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. En caso de aparición de estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento.

Se ha observado que también producen alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Por esta razón, los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de larga duración deben utilizar con precaución en pacientes con conocimiento o sospecha de

prolongación del intervalo QT o tratados con medicamentos que afectan al intervalo QT.

Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquéllos con prolongación del intervalo QTc (<450 ms) fueron excluidos de los ensayos clínicos, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos pueden inducir en algunos pacientes una hipopotasemia significativa, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. En pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia puede acentuarse por la hipoxia y por el tratamiento concomitante (por ejemplo, corticoides, diuréticos no ahorradores de potasio o derivados de la metilxantina), lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

## DISCUSIÓN

Ultibro Breezhaler® es una nueva combinación a dosis fija de un LABA (indacaterol maleato) y un LAMA (bromuro de glicopirronio) para la utilización de una dosis diaria como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes con EPOC.

En los estudios fase III, indacaterol/bromuro de glicopirronio se comparó con otros broncodilatadores en monoterapia: indacaterol, bromuro de glicopirronio y tiotropio y con la combinación de un LABA y un corticoide inhalado (salmeterol/fluticasona), tanto en sus efectos sobre la función pulmonar como en la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes.

Por otro lado, no se realizaron estudios comparativos frente a otras asociaciones LABA+LAMA.

Indacaterol/bromuro de glicopirronio mostró cierta mejoría en la función pulmonar respecto a la monoterapia con indacaterol, glicopirronio y tiotropio (70 ml, 90 ml y 80 ml, respectivamente). Por otra parte, se alcanzaron diferencias clínica y estadísticamente significativas de 200 ml frente a placebo.

En cuanto a la reducción en la tasa de exacerbaciones de moderadas a graves (variable que se considera relevante clínicamente), se comparó con glicopirronio y tiotropio, y presentó una pequeña diferencia que solamente alcanzó significación estadística frente a glicopirronio. No hubo diferencias en las exacerbaciones graves.

Con respecto a las variables relacionadas con la sintomatología, mostró mejorías de la disnea y de la calidad de vida con respecto a tiotropio, aunque éstas no fueron clínicamente importantes. No se encontraron diferencias para estas variables con respecto a indacaterol y glicopirronio. En los estudios de tolerancia al ejercicio tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a tiotropio.

Estos resultados son consistentes con los datos publicados procedentes de otros estudios en los que se comparó la asociación de un LABA y un LAMA con un broncodilatador en monoterapia (14-16).

Cuando se comparó con Salmeterol/Fluticasona, presentó diferencias importantes y estadísticamente significativas con respecto a la función pulmonar (de hasta 140 ml), lo cual es esperable puesto que indacaterol/bromuro de glicopirronio es la combinación de dos broncodilatadores y el comparador sólo contiene uno. No hubo diferencias en cuanto a las variables relacionadas con la calidad de vida y la sintomatología.

El perfil de seguridad de la combinación Indacaterol/Bromuro de Glicopirronio está determinado por los efectos anticolinérgicos y  $\beta_2$  adrenérgicos, y son comunes a los del resto de LABA y LABA autorizados. Con el fin de garantizar el uso seguro de Ultibro Breezhaler®, tal y como se requiere para todos los nuevos medicamentos<sup>17</sup>, el laboratorio titular de la autorización de comercialización ha elaborado un plan de gestión de riesgos en el que se incluyen, entre otros, los efectos cardiovasculares como riesgo importante identificado, y que recoge las medidas necesarias para minimizar los posibles riesgos derivados de su utilización.

Los datos disponibles no permiten concluir que existan diferencias de gran relevancia clínica en eficacia, seguridad o cumplimiento terapéutico con otros broncodilatadores de acción larga en monoterapia o frente a la combinación de un broncodilatador con un corticoide inhalado (salmeterol/fluticasona).

La administración de los dos principios activos (indacaterol/bromuro de glicopirronio) en un único dispositivo frente a la administración de los monocomponentes en dos inhaladores distintos, podría asociarse a una mayor facilidad en su empleo por parte de los pacientes y a una posible mejoría en el cumplimiento terapéutico<sup>18</sup>. Sin embargo, no existen estudios comparativos directos que evalúen el cumplimiento terapéutico de la administración de los dos principios activos en un solo dispositivo frente a su administración en dos diferentes.

## CONCLUSIÓN

Indacaterol/bromuro de glicopirronio, es una nueva combinación a dosis fija de un LABA (indacaterol maleato) y un LAMA (bromuro de glicopirronio) que se administra una vez al día como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes con EPOC.

No puede concluirse que existan diferencias de gran relevancia clínica en cuanto a eficacia y seguridad con respecto a otros broncodilatadores de acción larga en monoterapia o frente a la combinación de un broncodilatador con un corticoide inhalado (salmeterol/fluticasona), y no hay estudios comparativos frente a otros LABA y LAMA administrados de forma concomitante.

La asociación de los dos monocomponentes en un único dispositivo podría asociarse a una mejora en el cumplimiento terapéutico en el caso de pacientes que estén siendo tratados con los monocomponentes por separado, aunque debido a la ausencia de estudios comparativos directos, no pueden emitirse conclusiones definitivas a este respecto.

Se considera una alternativa más en pacientes en los que esté indicado tratar de forma concomitante con LABA y LAMA, sin que haya demostrado mejoras sobre las posibilidades ya existentes.

*Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Diseases). Global Updated January 2014. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>
2. 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.



3. Ultibro Beezhaler, Ficha técnica autorizada. Disponible en : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002679/WC500151255.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf) [Acceso Abril de 2014]
4. CHMP Assessment report for Ultibro Breezhaler Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002679/WC500151257.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002679/WC500151257.pdf) [Acceso Abril de 2014]
5. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J.* 2013; 42(6): 1484-1494.:
6. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasona in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1:51-60.
7. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1:199-209.
8. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VK, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: The ENLIGHTEN study. *Respiratory Medicine.* 2013; 107:1558-67.
9. Beeh KM, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, D'Andrea P et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: The BRIGHT study. *Respir Med.* 2014; 108(4):584-92.
10. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf) [Acceso Abril de 2014]
11. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *J COPD.* 2005; 2:75-9.
12. 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 metaanalysis. *JAMA.* 2008; 300:1439-50.
13. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest.* 2004; 125:2309-21.
14. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 4:CD008989.
15. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2005; 26:214-22.
16. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD.* 2009; 6:17-25.
17. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
18. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschnat CA, Swensen A, et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med.* 2011; 105: 435-41



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético) **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comité de Medicamentos de Sacyl**

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

El Laboratorio Titular y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica junto a la Fundación Española de Patología Respiratoria y la han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.