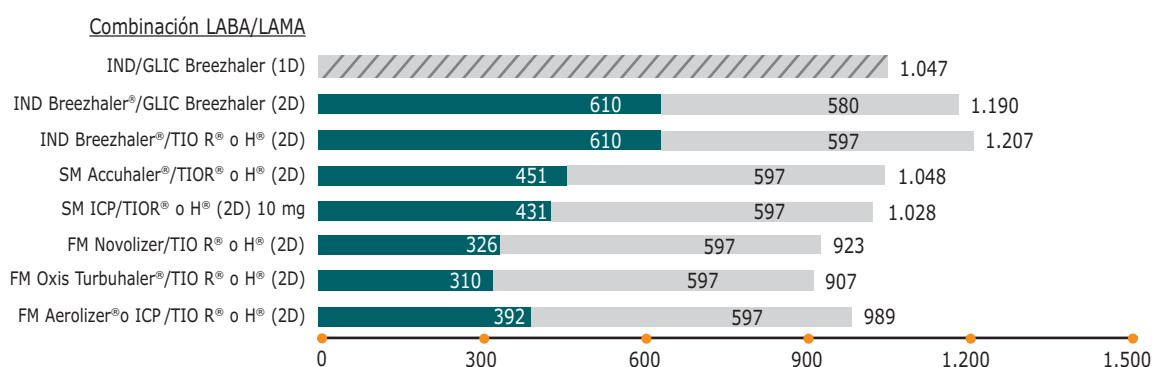


INDACATEROL/BROMURO DE GLICOPIRRONIO (IND/GLIC)

Medicamentos	Ultibro Breezhaler®	Ulunar Breezhaler®	Xoterna Breezhaler®
Laboratorios	Novartis F., S.A.	Rovi, S.A.	Ferrer I., S.A.
Presentación	85/43 mcg 30 cápsulas + 1 inh polvo inhalac (86,02 €)		
Grupo terapéutico	R03AL. Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos		
Condiciones de dispensación	Con receta médica		
Fecha de evaluación	26 de febrero de 2015		

Coste de tratamiento/año (PVP €)



IND, indacaterol; GLIC, glicopirronio bromuro; TIO, tiotropio (R®, Resimat; H®, Handihaler); SM, salmeterol; FM, formoterol 1D, 1 dispositivo; 2D, 2 dispositivos

Fuente Remedios diciembre 2014

Resumen

- Indacaterol/bromuro de glicopirronio (IND/GLIC) es una nueva combinación a dosis fija de un β-2 adrenérgico de larga duración: LABA (indacaterol maleato) y de un anticolinérgico de larga duración: LAMA (bromuro de glicopirronio), que se administra una vez al día como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- No existen 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 en asociación.
- No existen estudios comparativos directos que demuestren que el uso de la asociación a dosis fijas IND/GLIC en un único dispositivo se asocia a una mejora en el cumplimiento terapéutico respecto a la administración de sus componentes en dispositivos independientes IND+GLIC.
- 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.

No valorable: información insuficiente	NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO			Aporta en situaciones concretas	Modesta mejora terapéutica	Importante mejora terapéutica
	Eficacia: similar o no concluyente	Seguridad: no concluyente	Pauta: similar			

Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, 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 (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 2014). 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 IND/GLIC no ha demostrado mejoras sobre aquellos principios activos de referencia (salmeterol, formoterol y tiotropio) administrados en inhaladores separados (LABA+LAMA).

IND/GLIC EN EL CONTEXTO DE LA EPOC

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 tabaquismo¹. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, tos crónica, expectoración e infecciones frecuentes. Se trata de una enfermedad que causa una gran morbilidad y que representa una importante carga económica y social.

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 2014**¹ (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 IND/GLIC en un dispositivo único contiene IND y GLIC 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 es una inhalación de 110 µg de IND maleato (equivalente a 85 µg de IND) y 54 µg de bromuro de GLIC (equivalente a 43 µg de GLIC) una vez al día. El GLIC es un antagonista de los receptores muscarínicos que bloquea la acción broncoconstrictora de la acetilcolina, produciendo dilatación del músculo liso de las vías respiratorias. El IND es un agonista de los adrenorreceptores β₂ que actúa estimulando la adenil-ciclasa intracelular y produce un aumento de los niveles de AMP cíclico, con relajación del músculo liso bronquial³.

EFICACIA CLÍNICA^{4,5}

Se han publicado 5 ECA en fase III con IND/GLIC (3 pivotaes y 2 de soporte), con más de 5.000 pacientes. En dos de los estudios pivotaes **SHINE**⁵ e **ILUMINATE**⁶, ambos de 26 semanas de

duración, la mejora función pulmonar se valoró mediante el **VEF₁** (volumen espiratorio forzado en 1 segundo) en el valor valle y VEF₁ en el área bajo la curva de 0-12 horas (VEF₁ AUC₀₋₁₂), respectivamente^{5,6}. El primero de ellos⁵, controlado con placebo y comparadores activos (IND 150 µg, GLIC 50 µg y tiotropio abierto 18 µg), mostró cierta mejoría en la función pulmonar respecto a los comparadores activos con valores de VEF₁ valle de 70, 90 y 80 ml, respectivamente, sin alcanzar la relevancia clínica; sólo se consiguieron diferencias clínica y estadísticamente significativas (200 ml) frente a placebo. En el **ILUMINATE**⁶, la combinación IND/GLIC se comparó frente a Salmeterol/Fluticasona (SM/FLU); la mejora en el valor VEF₁ AUC₀₋₁₂, de 140 ml, alcanzó relevancia clínica y se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Se valoraron otras variables de función pulmonar secundarias, como la disnea (Índice Transicional de Disnea, **TDI**), calidad de vida (Cuestionario respiratorio de St. George, **SGRQ**) y medicación de rescate; en estas variables las mejoras no se consideraron clínicamente relevantes.

En el tercer estudio pivotal (**SPARK**)⁷, de 64 semanas de duración, en el que se evaluaron las **exacerbaciones**, no se obtuvieron diferencias significativas en la tasa de exacerbaciones moderadas a graves, cuando se comparó IND/GLIC vs tiotropio. Cuando se comparó frente a GLIC en monoterapia, la reducción de la tasa anual del 12% (p=0,038) fue estadísticamente significativa; sin embargo, esta diferencia en términos absolutos fue de tan solo 0,88 exacerbaciones por año, sin relevancia clínica. No se encontraron diferencias en las exacerbaciones graves.

De los dos estudios de soporte, en uno de ellos (**ENLIGHTEN**)⁸, de 52 semanas de duración, la eficacia solo se valoró de forma secundaria. En el otro (**BRIGHT**)⁹, controlado con placebo y tiotropio como comparador activo y de tan solo 3 semanas de duración, se estudió la **tolerancia al ejercicio** y no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a tiotropio; cuando se comparó con placebo se obtuvieron mejorías en torno a 60 segundos.

SEGURIDAD^{3,4,8}

El **perfil de seguridad** de la combinación IND/GLIC está determinado por los efectos anticolinérgicos y beta-2 adrenérgicos, por lo que debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas e hipertensión).

En el estudio de seguridad⁸, se valoró la seguridad a largo plazo y se observó mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en los pacientes tratados con IND/GLIC en comparación al grupo placebo (3,6% vs 0,9%), y una mayor incidencia de neumonía (3,6% vs 0%) y de muertes: 4 (1,8%) con IND/GLIC frente a 1 (0,9%) en el grupo placebo. Por otro lado, se comunicó un mayor porcentaje de eventos adversos graves (EAG) en el grupo tratado con IND/GLIC con respecto a placebo (16,4% vs 10,6%); de EAG con ingreso o estancia hospitalaria prolongada (15,1% vs 8,8%), así como de abandonos por EAG (5,3% vs 2,7%).

Para garantizar la seguridad de IND/GLIC, 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 como evento importante.

Se debe tener **precaución**³ en el uso de IND/GLIC en los pacientes que presenten glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, diabetes (por el aumento de la glucosa plasmática), convulsiones o tirototoxicosis, trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, insuficiencia ventricular izquierda, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas e hipertensión), broncoespasmo paradójico, alteraciones en el electrocardiograma (ej: aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo Q-T) o en los tratados con medicamentos que afectan al intervalo Q-T o en EPOC grave (por la hipotasemia).

El presente documento ha sido redactado por el Comité de Medicamentos Sacyl (CM-SACYL) a partir del Informe de Posicionamiento Terapéutico de Indacaterol/Glicopirronio disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/medicamentos_UsoHumano/InformesPublicos/docs/IPT-ultibro-breez<aler.pdf



Bibliografía

1. Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Global Updated January 2014. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler). 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk>
3. Ultibro Breezhaler. Ficha técnica autorizada. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf [Acceso Diciembre 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 [Acceso Diciembre de 2014]
5. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N 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-fluticasone 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 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 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 et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: The BRIGHT study. Respir Med. 2014; 108(4):584-92. doi:10.1016/j.rmed.2013.12.009.

Autores: M^a Rosa Miranda Hidalgo, Alejandra García Ortiz, Carmen Marquina Verde, Ángel Matía Cubillo, M^a Isabel Jiménez Serranía