



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-UMECLIDINIO-VILANT/V1/14042015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de bromuro de umeclidinio/vilanterol (Anoro<sup>®</sup> y Laventair<sup>®</sup>)

Fecha de publicación: 14 de abril de 2015

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno pulmonar progresivo que se caracteriza por una limitación crónica y poco reversible al flujo aéreo, asociada a una reacción inflamatoria anómala a partículas nocivas o gases, principalmente al humo del tabaco. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, tos crónica, expectoración e infecciones frecuentes (1).

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 que causa unas 18.000 muertes al año (2).

La guía GOLD clasifica a los pacientes con EPOC en cuatro estadios en función de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo: GOLD 1 (EPOC leve, FEV1 >80% del teórico), GOLD 2 (EPOC moderada, 50% < FEV1 <80% del teórico), GOLD 3 (EPOC grave, 30% < FEV1 <50% del teórico) y GOLD 4 (EPOC muy grave; FEV1 < 30% del teórico).

Establece también cuatro grupos teniendo en cuenta además la frecuencia de las exacerbaciones y los síntomas:

- A: GOLD 1-2, y/o <1 exacerbación/ año que no requiera hospitalización y pocos síntomas (0-1 en la escala de disnea modificada del Medical Research Council –mMRC– o puntuación <10 en el cuestionario COPD Assessment Test –CAT).
- B: GOLD 1-2, y/o <1 exacerbación/ año que no requiera hospitalización y más síntomas (mMRC  $\geq$  2 o CAT >10).
- C: GOLD 3-4, y/o  $\geq$  2 exacerbaciones/año o >1 exacerbación/año que requiera hospitalización y pocos síntomas (mMRC 0-1 o CAT <10).
- D: GOLD 3-4 y/o  $\geq$  2 exacerbaciones/año o >1 exacerbación/año que requiera hospitalización y más síntomas (mMRC  $\geq$  2 o CAT >10).

La primera medida en el abordaje terapéutico de los pacientes con EPOC es el abandono del hábito tabáquico. Ningún tratamiento farmacológico ha demostrado de manera concluyente modificar la progresión de la enfermedad, por lo que los objetivos del tratamiento van dirigidos a aliviar los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y hospitalizaciones y mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. Éste debe ser escalonado, 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 exacerbaciones de forma frecuente.

Según las recomendaciones de la guía GOLD, en pacientes del grupo B los LABA o LAMA en monoterapia, constituyen una primera opción de tratamiento. La asociación de un LABA y un LAMA está indicada como terapia alternativa al tratamiento de la monoterapia.

En pacientes del grupo C, como primera opción se recomienda LAMA en monoterapia o LABA y CSI. La asociación de un LABA y un LAMA estaría indicada cuando los tratamientos anteriores no pueden lograr un control de la enfermedad.

La asociación de un LABA y un LAMA también es una opción de tratamiento en combinación con CSI para los pacientes del grupo D (1).

### BROMURO DE UMECLIDINIO/VILANTEROL (ANORO<sup>®</sup>, LAVENTAIR<sup>®</sup>) (3)

Bromuro de umeclidinio/vilanterol (Cód. ATC: R03AL03) es una combinación a dosis fijas de un LAMA y un LABA que ha sido autorizada a la dosis de 55/ 22 mcg como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con EPOC. Se administra por vía inhalatoria mediante un nuevo dispositivo inhalador de polvo seco (Ellipta<sup>®</sup>).

Se trata de un tratamiento de mantenimiento que no debe ser utilizado como tratamiento de rescate para los episodios agudos de broncoespasmo. No está indicado en el tratamiento del asma.

Vilanterol no está autorizado en monoterapia.

#### Farmacología (3)

Umeclidinio es un antagonista muscarínico (anticolinérgico) de acción prolongada. Es un derivado de quinuclidina con actividad sobre los receptores muscarínicos M1-M5. Ejerce su acción broncodilatadora inhibiendo de forma competitiva la unión de la acetilcolina a los receptores colinérgicos de la musculatura lisa bronquial.

Vilanterol es un agonista selectivo de larga duración de los receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos. Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adrenorreceptores  $\beta$ 2 son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenilato ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión del ATP en AMP cíclico. El aumento de los niveles de AMP cíclico causa relajación del músculo liso bronquial e inhibe la liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

La dosis recomendada es de una inhalación una vez al día. Cada inhalación (para un flujo inspiratorio de 60 L/min durante 4 segundos) proporciona una dosis liberada de 65 mcg de bromuro de umeclidinio (equivalente a 55 mcg de umeclidinio) y 22 mcg de vilanterol (como trifenetato). Esto se corresponde con una dosis dispensada de 74,2 mcg de bromuro de umeclidinio (equivalente a 62,5 mcg de umeclidinio) y 25 mcg de vilanterol (como trifenetato).

#### Eficacia (4, 5)

El programa de desarrollo clínico (fase III) para bromuro de umeclidinio/vilanterol (UMEC/VI) incluyó un total de 7 ensayos clínicos: cuatro estudios principales de eficacia (DB2113361, DB2113373, DB2113360 y DB2113374), 2 estudios de soporte (DB2114417 y DB2114418) y un estudio que proporcionó datos de eficacia a largo plazo (DB2113359). Durante la fase de evaluación, la compañía aportó los resultados del estudio ZEP117115.

A continuación se describen únicamente aquéllos en los que se evaluó la dosis autorizada.

DB2113373 (6) (n=1532): estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia de UMEC/VI, UMEC y VI.

Se incluyeron pacientes con EPOC de 40 años o mayores, con una historia de tabaquismo igual o superior a 10 paquetes/año, un FEV1 post-broncodilatador igual o inferior al 70% del valor predicho y una puntuación en la escala de disnea mMRC  $\geq 2$ . Se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante no controlada.

El 46% y 43% de los pacientes incluidos se encontraban, respectivamente, en los estadios 2 y 3 de la clasificación GOLD, mientras que el 11% lo estaba en el 4.

Los pacientes fueron aleatorizados con una razón 3:3:3:2 para recibir UMEC/VI 62,5/ 25 mcg, UMEC 62,5 mcg, VI 25 mcg o placebo, todos ellos administrados una vez al día.

La variable principal fue el cambio medio con respecto a los valores iniciales en el FEV1 valle a las 24 horas medido al final de las 24 semanas. Como variables secundarias se estudiaron la media ponderada del FEV1 0-6 horas post-dosis y el índice transicional de disnea (TDI). Como otras variables, se midieron el uso de medicación de rescate, el tiempo hasta la primera exacerbación, y la calidad de vida evaluada mediante el cuestionario respiratorio de St. George (SGQR).

### Resultados

#### Función pulmonar

UMEC 62,5/ 25 mcg mostró diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes para la variable principal en comparación con placebo (considerando 100 ml como mínima diferencia clínicamente relevante). Cuando se comparó con los monocomponentes se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ambos casos, con resultados cercanos a la diferencia mínima considerada clínicamente relevante en la comparación con VI, pero sin relevancia clínica en la comparación con UMEC. (Tabla 1).

**Tabla 1. Resultados obtenidos para las variables que evaluaron la función pulmonar (Estudio DB2113373)**

Tratamientos comparados	Variable principal: FEV1 valle a las 24 semanas Diferencia entre tratamientos <sup>1</sup> (IC 95%, valor p)
UMEC/VI 62,5/ 25 vs. placebo	167 ml (128; 207), <0,0012
UMEC/VI 62,5/ 25 vs. VI 25	95 ml (60; 130), <0,0012
UMEC/VI 62,5/ 25 vs. UMEC 62,5	52 ml (17; 87), 0,0042

<sup>1</sup> Diferencia de medias por mínimos cuadrados

<sup>2</sup> Diferencias estadísticamente significativas

#### Sintomatología

UMEC 62,5/ 25 mcg mostró mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en comparación con placebo para el TDI (Diferencia mínima considerada clínicamente relevante: al menos una unidad de cambio (+1)), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con ninguno de los dos monocomponentes (Tabla 2).

Aunque también se evaluaron el SGQR y el uso de medicación de rescate, el tipo de análisis estadístico aplicado (jerarquizado por variables y comparaciones) no permite inferir conclusiones respecto a la significación estadística de los resultados obtenidos para estas variables.

**Tabla 2. Resultados obtenidos para el índice transicional de disnea (TDI) (Estudio DB2113373)**

Tratamientos comparados	Variable secundaria: TDI Diferencia entre tratamientos <sup>1</sup> (IC 95%, valor p)
UMEC/VI 62,5/ 25 vs. placebo	1,2 (0,7; 1,7), <0,0012
UMEC/VI 62,5/ 25 vs. VI 25	0,4 (-0,1; 0,8), 0,117
UMEC/VI 62,5/ 25 vs. UMEC 62,5	0,3 (-0,2; 0,7), 0,244

<sup>1</sup> Diferencia de medias por mínimos cuadrados

<sup>2</sup> Diferencias estadísticamente significativas

#### Exacerbaciones

UMEC/VI 62,5/ 25 mcg mostró mejorías numéricas en el riesgo de padecer una exacerbación en comparación con placebo, UMEC 62,5 mcg y VI (análisis basado en el tiempo hasta la primera exacerbación). Sin embargo, debido al análisis estadístico realizado no puede inferirse significación estadística en estas comparaciones.

**DB2113360** (n=843) y **DB2113374** (n=869) (7): estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, de 24 semanas de duración cuyo objetivo principal fue comparar la eficacia de UMEC/VI con tiotropio y con VI (estudio DB2113360) o con UMEC 125 mcg (estudio DB2113374).

Los pacientes fueron aleatorizados con una razón 1:1:1:1 a uno de los siguientes brazos de tratamiento: UMEC/VI 125/ 25 mcg, UMEC/VI 62,5/ 25 mcg, VI 25 mcg (estudio DB2113360), UMEC 125 mcg (estudio DB2113374) o tiotropio (TIO) 18 mcg, todos ellos administrados una vez al día.

**ZEP117115** (8) (n=905): estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos y de 24 semanas de duración, cuyo objetivo principal fue comparar la eficacia a las 24 semanas de UMEC/VI 62,5/ 25 mcg vs. TIO 18 mcg administrados una vez al día en pacientes con EPOC.

Los criterios de inclusión así como las características de los pacientes incluidos en los tres estudios fueron similares a las de los estudios anteriores.

### Resultados de los estudios DB2113360, DB2113374 y ZEP117115

#### Función pulmonar

Los resultados obtenidos para la variable principal en comparación con TIO y frente a VI en monoterapia se muestran en la tabla 3.

#### Sintomatología

En los estudios DB2113360 y DB2113374 el tratamiento con UMEC/VI 62,5/ 25 mcg no produjo diferencias estadísticamente significativas para el TDI, el SGQR o el uso de medicación de rescate cuando se comparó con tiotropio. Tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas para el TDI con respecto a ninguno de los dos monocomponentes.

En el estudio ZEP117115 UMEC 62,5/ 25 mcg produjo mejorías estadísticamente significativas en SGRQ y en el uso de medicación de rescate frente a tiotropio.

**DB2114417** (9) (n=348) y **DB2114418** (10) (n=307): estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, cruzados, de dos periodos y de diseño en bloques incompletos cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto de UMEC/VI sobre la resistencia al ejercicio y la función pulmonar a las 12 semanas.

Los criterios de inclusión fueron similares a los estudios principales de eficacia, pero en este caso existió un límite inferior del FEV1 post-broncodilatador  $\geq 35\%$  del valor predicho y además los pacientes debían tener una capacidad funcional residual  $\geq 120\%$ .

**Tabla 3. Resultados obtenidos para las variables que evaluaron la función pulmonar (Estudios DB2113360, DB2113374 y ZEP117115)**

Tratamientos comparados	Variable principal: FEV1 valle a las 24 semanas Diferencia entre tratamientos <sup>1</sup> (IC 95%, valor p)		
	DB2113360	DB2113374	ZEP117115
UMEC/VI 62,5/ 25 vs. TIO 18	90 ml (39; 141) <0,001 <sup>2</sup>	60 ml <sup>3</sup>	112 ml (81;154) <0,001 <sup>2</sup>
UMEC/VI 62,5/ 25 vs. VI 25	90 ml (39; 142) <0,001 <sup>2</sup>	No comparado	-

<sup>1</sup> Diferencia de medias por mínimos cuadrados

<sup>2</sup> Diferencias estadísticamente significativas

<sup>3</sup> No puede inferirse significación estadística

Los pacientes fueron aleatorizados a una de 26 secuencias que incluían dos de los siguientes tratamientos: UMEC/VI 125/ 25 mcg, UMEC/VI 62,5/ 25 mcg, UMEC 125 mcg, UMEC 62,5 mcg, VI 25 mcg y placebo, todos ellos administrados una vez al día.

Las variables co-primarias de eficacia fueron el FEV1 valle a las 24 horas y el tiempo de resistencia al ejercicio evaluado mediante una prueba de marcha de carga constante (*endurance shuttle walk test*) a las 12 semanas.

Los resultados obtenidos fueron inconsistentes. En el estudio DB2114417 no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en comparación con placebo, ni con los monocomponentes. En el estudio DB2114418 sólo las comparaciones de los tratamientos combinados frente a placebo tenían suficiente poder estadístico. Con UMEC/VI se observó una mejoría clínicamente relevante de 69,4 segundos (diferencia mínima considerada clínicamente relevante: 45-85 segundos) vs. placebo.

#### Seguridad (4)

El perfil de seguridad de UMEC/VI ha sido estudiado en un total de 6.855 pacientes con EPOC de los cuales 1.578 recibieron UMEC/VI a la dosis autorizada de 62,5/ 25 mcg en los estudios de 24 semanas (DB2113373, DB2113360, DB2113374 y ZEP117115), 1.104 recibieron una dosis superior (125/ 25 mcg) en estudios de 24 semanas (DB2113361, DB2113360, DB2113374) y 226 fueron tratados con la dosis de 125/ 25 mcg en el estudio de 52 semanas de duración (DB2113359). No se ha realizado ningún estudio de duración mayor de 24 semanas con las dosis autorizadas.

El estudio **DB2113359** (11) (n=562) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de 52 semanas de duración cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de UMEC/VI 125/ 25 mcg y UMEC 125 mcg administrados una vez al día en pacientes con EPOC. Los pacientes con EPOC muy grave (GOLD 4) fueron excluidos del estudio. La media de edad de los pacientes incluidos fue de 61 años, el 33% eran mujeres. Aproximadamente el 60% y el 39% tenían EPOC moderada (GOLD 2) y grave (GOLD 3), respectivamente. El porcentaje de pacientes con efectos adversos fue similar en los tres brazos de tratamiento, incluyendo los fatales y graves.

La tasa de abandono por efectos adversos (en el análisis integrado de todos los pacientes con EPOC) fue del 5%, tanto en los pacientes tratados con UMEC/VI 65,5/25 mcg como en los pacientes tratados con UMEC/VI 125/25, con una tasa ajustada por exposición de 147 y 124 pacientes por cada 1.000 pacientes/ año, respectivamente y del 6% en los pacientes tratados con placebo (181,4 pacientes por cada 1.000 pacientes/ año). Se observó una mayor tasa de abandonos en el ensayo de 52 semanas debido a anomalías en el ECG/Holter. Sin embargo, ninguno de ellos se asoció con síntomas clínicamente importantes.

Los efectos adversos frecuentes (con una incidencia igual o superior al 1% en el grupo UMEC/VI y una mayor incidencia con respecto a placebo (diferencia de al menos el 1%) fueron tos, faringitis, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, dolor orofaríngeo, sequedad de boca, infección urinaria, cefalea y estreñimiento. Los efectos adversos poco frecuentes (con una incidencia inferior al 1%, pero superior en el grupo UMEC/VI con respecto a placebo) fueron fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, ritmo idioventricular, taquicardia, extrasístoles y erupción cutánea.

La incidencia de efectos adversos graves fue baja y comparable entre los grupos de tratamiento.

El porcentaje de muertes fue similar para ambos grupos de UMEC/VI y placebo, con una incidencia inferior al 1% en los tres casos y una exposición ajustada de 9,3 efectos por cada 1.000 pacientes/ año en el grupo placebo, 14,7 en el grupo UMEC/VI 62,5/ 25 mcg y 1,7 en el grupo UMEC 125/25 mcg.

#### Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares graves fueron notificados con una frecuencia <1% en todos los grupos de tratamiento en el análisis integrado que incluyó a todos los pacientes con EPOC.

Debido a que los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos y los antagonistas de los receptores muscarínicos pueden producir efectos cardiovasculares (arritmias, fibrilación auricular y taquicardia) en algunos pacientes, los pacientes con enfermedad cardiovascular importante no controlada fueron excluidos de los estudios. UMEC/VI debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

#### Actividad anticolinérgica

No se observó una mayor incidencia de efectos anticolinérgicos, pero debido a su mecanismo de acción, UMEC/VI debe ser usado con precaución en pacientes con retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

#### Hipopotasemia

Aunque en los ensayos clínicos no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre los niveles de potasio en sangre, los  $\beta_2$  agonistas pueden producir hipopotasemia significativa en algunos pacientes, lo que puede dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. Por ello, no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que produzcan hipopotasemia.

#### Hiper glucemia

Los  $\beta_2$  agonistas pueden producir hiper glucemia de carácter transitorio en algunos pacientes. No se han observado efectos clínicamente relevantes en la glucemia a la dosis terapéutica recomendada. Como precaución, los niveles plasmáticos de glucosa deben monitorizarse en los pacientes diabéticos antes de comenzar el tratamiento.

## DISCUSIÓN

UMEC/VI 62,5/ 25 mcg ha demostrado diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en comparación con placebo, tanto en la función pulmonar (evaluada mediante el FEV1 valle a las 24 horas) como para la variable secundaria clave que estudió la disnea (TDI).

UMEC/VI 62,5/ 25 mcg no ha demostrado eficacia en la reducción de exacerbaciones. Ninguno de los estudios realizados fue específicamente diseñado para ello, siendo evaluada como una variable secundaria en todos los casos y para la que no pudo inferirse significación estadística de acuerdo al análisis estadístico realizado.

Cuando se comparó con los monocomponentes (12) (ninguno de ellos autorizado en monoterapia en el momento de la evaluación), la relevancia clínica de los resultados obtenidos en la función pulmonar resultó cuestionable. Aunque se observaron diferencias en comparación con VI 25 mcg, cuando se comparó con UMEC 62,5 mcg, éstas fueron mucho menores (diferencia de 52 ml en el estudio DB2113373), lo que hace que la contribución de VI en la asociación sea cuestionable desde un punto de vista clínico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes para el TDI en comparación con los monocomponentes.

En cuanto a su comparación con tiotropio, en los estudios ZEP117115, DB213360 y DB213374 se obtuvieron, respectivamente, diferencias de 112 ml, 90 ml y 60 ml para el FEV1 valle a las 24 horas. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en los dos primeros estudios, pero no pudo inferirse significación estadística en el último, de acuerdo al análisis realizado. La variabilidad de los resultados obtenidos en los tres estudios fue debida a las diferencias encontradas en el FEV1 para los brazos de tratamiento con TIO. De los tres estudios, el estudio ZEP117115 es el que ha sido considerado más robusto, debido a un mayor tamaño muestral y a la inclusión únicamente de 2 brazos de tratamiento, a diferencia de los otros dos que incluían varios.

En este estudio UMEC/VI 62,5/ 25 mcg mostró también una disminución estadísticamente significativa en la puntuación total de 2,10 puntos con respecto a TIO en el cuestionario respiratorio de St. George, aunque ésta no resulta clínicamente relevante (13). El porcentaje de pacientes que experimentó una mejoría considerada clínicamente relevante para esta variable fue del 53% en el brazo de tratamiento con UMEC/VI 62,5/ 25 mcg y 46% en el de TIO 18 mcg.

No se han llevado a cabo estudios con la dosis autorizada de una duración superior a 24 semanas.

El perfil de seguridad de la combinación UMEC/VI está determinado por los efectos de clase anticolinérgicos y  $\beta 2$  adrenérgicos (14,15), y parecen similares a los del resto de LAMA y LABA autorizados. Sin embargo, debido a que se trata de nuevos principios activos, dentro del plan de farmacovigilancia que forma parte de la autorización de comercialización de los nuevos medicamentos, se ha incluido la realización de un estudio post-autorización para evaluar el riesgo de efectos cardiovasculares y cerebrovasculares a largo plazo en comparación con TIO.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada fueron excluidos de los estudios, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, especialmente arritmias. Por su mecanismo de acción, también es conveniente tomar cautela al utilizarlo en pacientes con retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho y vigilar el riesgo de hipotensión e hiper glucemia que podría ser provocado por el efecto  $\beta 2$  agonista del VI.

En España actualmente está autorizada otra combinación a dosis fijas de un LABA y un LAMA (Indacaterol/Bromuro de glicopirronio). En monoterapia, están autorizados salmeterol, formoterol e indacaterol (LABA). Los LAMA actualmente disponibles son bromuro de tiotropio, bromuro de aclidinio, bromuro de glicopirronio y, recientemente, se ha autorizado umeclidinio en monoterapia. Vilanterol no se encuentra autorizado.

No se han realizado estudios comparativos directos frente otras posibles asociaciones de un LABA y un LAMA, ya sea administrados en un único dispositivo o en dos dispositivos distintos de forma concomitante, por lo que no puede establecerse que existan diferencias en cuanto a los perfiles de eficacia y seguridad o

cumplimiento terapéutico con respecto a otras alternativas disponibles.

A pesar de que la combinación 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, en este caso no sería posible debido a que el monocomponente vilanterol no está autorizado.

Del mismo modo, en los pacientes que no estén adecuadamente controlados con un LABA, ya sea en monoterapia (pacientes del grupo B) o junto con un CSI (pacientes de los grupos C y D) y que requieran la asociación de un LAMA, la utilización de esta combinación implicaría la modificación del LABA inicialmente empleado así como del tipo de dispositivo inhalador.

## CONCLUSIÓN

UMEC/VI es una asociación de un LABA (Vilanterol) y un LAMA (Umeclidinio), que se administra por vía inhalatoria una vez al día como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes con EPOC.

La asociación de los dos monocomponentes en un único dispositivo podría asociarse a una mejora en el cumplimiento terapéutico en pacientes que estén siendo tratados con los monocomponentes por separado, pero esta situación no sería posible debido a que el monocomponente vilanterol no está autorizado. En cualquier caso, tampoco hay estudios comparativos directos para poder emitir conclusiones definitivas a este respecto.

Ya que no existen estudios comparativos entre UMEC/VI 62,5/ 25 mcg y otro LAMA/LABA, no pueden establecerse que existan o no diferencias respecto a sus alternativas.

No se ha demostrado que UMEC/VI aporte ventajas frente a otras asociaciones de LABA/LAMA, y presenta una carencia de estudios adecuadamente diseñados que avalen su posible eficacia en la reducción de exacerbaciones, aspecto ya resuelto por alguna de las alternativas existentes.

## REFERENCIAS

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 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. Anoro. Ficha Técnica autorizada. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002751/WC500168424.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002751/WC500168424.pdf) [Acceso Noviembre de 2014].
4. Anoro. EPAR. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002751/WC500168425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002751/WC500168425.pdf) [Acceso Noviembre de 2014].
5. 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 Noviembre de 2014].

6. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med.* 2013;107(10):1538-46.
7. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 472-86.
8. ClinicalTrials.gov. The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18 Mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777334?term=NCT01777334&rank=1> [Acceso Noviembre de 2014].
9. ClinicalTrials.gov. An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01328444?term=NCT01328444&rank=1#locn> [Acceso Noviembre de 2014].
10. ClinicalTrials.gov. An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study B. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01323660?term=NCT01323660&rank=1#locn> [Acceso Noviembre de 2014].
11. ClinicalTrials.gov. A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the safety and tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (COPD nDPI). Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01316887?term=NCT01316887&rank=1#locn> [Acceso Noviembre de 2014].
12. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. CHMP/EWP/240/95 Rev. 1. February 2009. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003686.pdf) [Acceso Noviembre de 2014].
13. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *J COPD.* 2005; 2:75-9.
14. 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.
15. 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.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y la Asociación Española de Familiares y Pacientes con EPOC han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.