

# COMBINACIÓN DE BRONCODILADORES ¿QUÉ APORTA AL TRATAMIENTO DE LA EPOC?

JAVIER GARJÓN UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA. SUBDIRECCIÓN DE FARMACIA. SNS-O.

**Objetivo:** establecer el lugar en la terapéutica de las combinaciones de anticolinérgicos de larga duración (LAMA) agonistas  $\beta 2$  de larga duración (LABA) en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **Métodos:** se revisaron los resultados de interés sobre las combinaciones LAMA+LABA comercializadas recogidos en los informes públicos de evaluación (EPAR) de la EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). También se utilizaron los informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) coordinados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)) y las evaluaciones del NICE británico ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)). En caso de duda, se revisaron las publicaciones de los ensayos en revistas médicas. La búsqueda se realizó el 04/01/2017.

**Resultados y conclusiones:** no hay diferencias de relevancia clínica entre las asociaciones LAMA+LABA y los LAMA en monoterapia. Sólo indacaterol/glicopirronio aporta estudios con el objetivo de medir prevención de exacerbaciones, con resultados muy modestos. La comparación con LABA+corticoide viene lastrada por la exclusión de pacientes en una fase previa a aleatorización y por la inclusión de pacientes en los que el LABA+corticoide no estaba indicado. La evidencia científica no apoya el uso de LAMA+LABA como terapia de primera elección. **Palabras clave:** EPOC, beta-2 adrenérgicos de larga duración, LABA, anticolinérgicos de larga duración, LAMA, doble terapia broncodilatadora.



## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno pulmonar que se caracteriza por una limitación persistente del flujo aéreo que normalmente es progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria acentuada y crónica de las vías respiratorias y los pulmones ante la exposición a partículas o gases nocivos, principalmente al humo del tabaco. Las exacerbaciones y las comorbilidades contribuyen a la gravedad de cada paciente. Su prevalencia es elevada y conlleva una importante morbimortalidad.<sup>1</sup>

La guía GOLD<sup>1</sup> es la más influyente en el manejo de esta enfermedad. Es especialmente relevante porque los criterios de inclusión de los ensayos clínicos con fármacos, con frecuencia se refieren a la clasificación de estadios de la enfermedad de dicha guía. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) usa esta guía como contexto para la evaluación de medicamentos.<sup>2</sup>

La guía GOLD clasifica la gravedad de la EPOC en función de la limitación del flujo aéreo, expresado como porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) post broncodilatador respecto al valor teórico:

**Leve:** mayor o igual del 80%

**Moderada:** entre 50% y 79%

**Grave:** entre 30% y 49%

**Muy grave:** menor del 30%

En la práctica el VEF<sub>1</sub> menor del 50% del valor teórico se ha usado como valor de corte para guiar el tratamiento farmacológico.

La terapia farmacológica se utiliza para reducir los síntomas, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, y mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio. Los medicamentos disponibles para la EPOC no han demostrado de manera concluyente que modifiquen el deterioro a largo plazo de la función pulmonar.<sup>1</sup>

Los broncodilatadores inhalados son la base del tratamiento farmacológico de la EPOC. Para guiar el trata-

miento farmacológico, la guía GOLD<sup>3</sup>, en su versión de 2016 y anteriores, usaba una clasificación basada en los valores espirométricos, la presencia de exacerbaciones y la sintomatología. Esta última evalúa mediante la utilización de los cuestionarios Prueba de Evaluación de la EPOC (*COPD Assessment Test*, CAT). La disnea se evalúa mediante la escala modificada del Consejo Británico de Investigación Médica (*Modified British Medical Research Council*, mMRC).

Así, los pacientes eran clasificados en cuatro categorías (ABCD). La guía consideraba que un LAMA en monoterapia es una primera opción recomendada para cualquier estadio de la EPOC que requiera tratamiento continuo (cuadro 1). Esta recomendación proviene fundamentalmente de los estudios realizados con tiotropio, que han demostrado diferencias estadísticamente significativas en la mejora de los síntomas y en la prevención de exacerbaciones tras cuatro años de tratamiento.<sup>3,4</sup> En los pacientes con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) menor del 50% del valor teórico y/o más de una exacerbación al año o una exacerbación que requiriese hospitalización, la asociación LABA con corticoide inhalado era otra primera opción.

La versión 2017 de la guía GOLD<sup>1</sup> ha cambiado la forma de clasificar las categorías "ABCD" para orientar el tratamiento farmacológico. Ahora se basa exclusivamente en los síntomas y en la presencia de exacerbaciones. También han cambiado las pautas sobre el tratamiento farmacológico, otorgándole un mayor papel a las combinaciones de LAMA+LABA, que son recomendadas como terapia inicial en el grupo D y como primera alternativa en los grupos B y C (cuadro 2).

Aunque la guía española GesEPOC usa una clasificación basada en fenotipos<sup>5</sup>, los criterios de inclusión de los ensayos clínicos no se basan en esta calificación y, por lo tanto, no hay evidencia para guiar la selección de medicamentos por fenotipos.

Por otra parte, cuando hablamos de inhaladores, hay que considerar conjuntamente el principio activo y el dispositivo de inhalación, ya que de éste va a depender

**Cuadro 1.** Farmacoterapia de primera opción para la EPOC estable en la Guía GOLD 2016 (adaptado de la referencia 3).

ESPIROMETRÍA	PRIMERA OPCIÓN RECOMENDADA		EXACERBACIONES / AÑO
VEF <sub>1</sub> ≥50%	<b>GOLD A</b> Anticolinérgico de acción corta si precisa o Beta2-agonista acción corta si precisa	<b>GOLD B</b> LAMA o LABA	≤1
VEF <sub>1</sub> <50%	<b>GOLD C</b> LAMA o Corticoide inhalado + LABA	<b>GOLD D</b> LAMA y/o Corticoide inhalado + LABA	≥2 ≥1 con hospitalización
Síntomas	Poco sintomático CAT <10 mMRC 0-1	Más sintomático CAT ≥10 mMRC ≥2	

**Cuadro 2.** Farmacoterapia de primera opción para la EPOC estable en la Guía GOLD 2017 (adaptado de la referencia 1).

EXACERBACIONES / AÑO	TERAPIA INICIAL RECOMENDADA	
≤1	<b>GOLD A</b> Un broncodilatador	<b>GOLD B</b> LAMA o LABA
≥2 ≥1 con hospitalización	<b>GOLD C</b> LAMA	<b>GOLD D</b> LAMA + LABA
Síntomas	Poco sintomático CAT <10 mMRC 0-1	Más sintomático CAT ≥10 mMRC ≥2

la deposición pulmonar del fármaco. Así que, cuando se comparan diferentes sustancias en distintos dispositivos, no se puede saber qué parte de las diferencias son debidas al fármaco o al inhalador.

### Argumentos sobre la combinación de broncodilatadores

Se ha apuntado que la combinación de broncodilatadores de diferentes clases puede mejorar la eficacia y disminuir el riesgo de efectos secundarios en comparación con el

incremento de dosis de uno solo.<sup>1</sup> Este argumento se contradice con el hecho de que, en las combinaciones comercializadas, los LAMA ya están a dosis plenas (tabla 1).

Por otro lado, con la adición de un segundo broncodilatador no se pueden conseguir mejoras de relevancia clínica (100 ml en VEF<sub>1</sub>), debido a que los pacientes con EPOC moderada a severa tienen una capacidad de respuesta limitada.<sup>6</sup>

**Tabla 1.** Medicamentos para la EPOC moderada a grave.

MEDICAMENTO (NOMBRE COMERCIAL)	POSOLÓGÍA	COSTE TRATAMIENTO/DÍA (€)
<b>LAMA</b>		
Tiotropio (Spiriva <i>Handihaler</i> )	18 mcg/24 h	1,64
Tiotropio (Spiriva <i>Respimat</i> )	5 mcg/24 h	1,59
Tiotropio (Braltus <i>Zonda</i> )	10 mcg/24 h	1,31
Glicopirronio (Enurev, Seebri, Tovanor <i>Breezhaler</i> )	44 mcg/24 h	1,59
Umeclidinio (Incruse <i>Ellipta</i> )	55 mcg/24 h	1,51
Aclidinio (Bretaris, Eklira <i>Genuair</i> )	322 mcg/12 h	1,59
LABA+corticoide inhalado		
Salmeterol/fluticasona (Seretide, Anasma, Inhaladuo, Plusvent <i>Accuhaler</i> ; Airflusal <i>Forspiro</i> )	50/500 mcg/12 h	1,38
Formoterol/beclometasona (Foster, Formodual <i>Nexthaler</i> ; Formodual)	12/200 mcg/12 h	1,72
Formoterol/budesonida (Symbicort, Rilast <i>Turbuhaler</i> ; Bufomix <i>Easyhaler</i> ; Biresp, Duoresp <i>Spiromax</i> )	9/320 mcg/12 h	1,71
Vilanterol/fluticasona (Relvar <i>Ellipta</i> )	22/92 mcg/12 h	1,72
<b>LAMA+LABA</b>		
Glicopirronio/indacaterol (Ultibro, Ulunar, Xoterna <i>Breezhaler</i> )	43/85 mcg/24 h	2,87
Umeclidinio/vilanterol (Anoro, Laventair <i>Ellipta</i> )	55/22 mcg/24 h	2,34
Aclidinio/formoterol (Duaklir, Brimica <i>Genuair</i> )	340/12 mcg/12 h	2,34
Tiotropio/odolaterol (Spiolto, Yanimio <i>Respimat</i> )	5/5 mcg/24h	2,73

**Tabla 2.** Variables en la evaluación de broncodilatadores para la EPOC.

VARIABLE	MÍNIMA DIFERENCIA DE RELEVANCIA CLÍNICA
Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF <sub>1</sub> )	Aumento de 100 ml
Índice transicional de disnea ( <i>transition dyspnoea index</i> , TDI)	Aumento en 1 unidad
Cuestionario respiratorio de St. George ( <i>St George's Respiratory Questionnaire</i> , SGRQ)	Disminución de 4 puntos
Tasa de exacerbaciones	Disminución del 20% (NICE) <sup>9</sup>
Tasa de exacerbaciones	Disminución de 1/año (EMA EPAR aclidinio/formoterol pág. 98) <sup>6</sup>
Tasa de exacerbaciones	Disminución del 15% (Ensayo FLAME) <sup>10</sup>

## Métodos

Se revisaron los resultados de interés sobre las combinaciones LAMA+LABA comercializadas, recogidos en los informes públicos de evaluación (EPAR) de la EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). También se utilizaron los informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) coordinados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)) y las evaluaciones del NICE británico ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)). En caso de duda, se revisaron las publicaciones de los ensayos en revistas médicas. La búsqueda se realizó el 04/01/2017.

Se presentan los datos de la forma más agregada posible. Se intenta mostrar los datos de la misma forma para los diferentes medicamentos. Si para algún resultado se comunicaba un valor de "p" pero no el intervalo de confianza, éste se calculó según el método descrito por Altman et

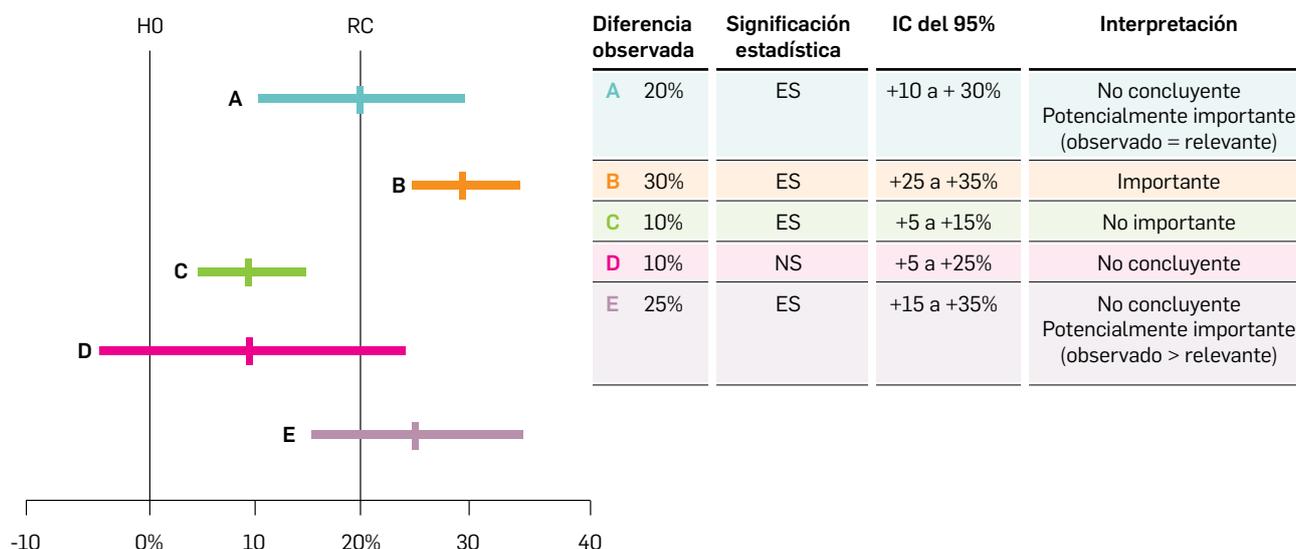
al.<sup>7</sup> Los cálculos estadísticos adicionales se hicieron con Review Manager 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration).

## Variables de resultado

La eficacia broncodilatadora se mide mediante el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>), que no deja de ser una variable subrogada con una muy pobre correlación con el estado de salud.<sup>1</sup>

Los resultados clínicamente relevantes son la mejora de la disnea, que se mide mediante el índice transicional de disnea (TDI), de la calidad de vida relacionada con la salud, que se mide con el cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) y la reducción del número de exacerbaciones (tabla 2).<sup>8</sup>

**Figura 1.** Diferencias clínicamente relevantes y significación estadística [Adaptado de Argimon JM. *El intervalo de confianza: algo más que un valor de significación estadística*. Med Clin (Barc) 2002;118(10):382-4].



Resultados hipotéticos de un estudio que compara un tratamiento activo frente a un placebo y utiliza como medidas del efecto la diferencia entre los porcentajes de curación observados. Los investigadores consideran que la mínima diferencia de relevancia clínica es del 20%. H0: hipótesis nula; RC: diferencia de relevancia clínica; NS: estadísticamente no significativo ( $p > 0,05$ ); ES: estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

El NICE señala que estos valores son adecuados para comparaciones con placebo y las agencias evaluadoras usan estos criterios también para la comparación de inhaladores.

### Comparadores

Los ensayos de combinaciones LAMA+LABA incluían pacientes con EPOC moderada, grave o muy grave (grupos GOLD B, C y D). En el momento de su aprobación, los fármacos de primera elección eran los LAMA en monoterapia para todos estos estadios y las combinaciones de broncodilatador con corticoide para los grupos C y D. Sólo consideraremos los fármacos con indicación aprobada para EPOC, a las dosis recogidas en ficha técnica (tabla 1).

### Estudios

La EMA señala que, al ser la EPOC una enfermedad crónica, el efecto en la función pulmonar y en los síntomas debe demostrarse en estudios de una duración de al menos 12 semanas, aunque el efecto sobre las exacerbaciones requiere estudios de al menos un año de seguimiento.<sup>8</sup> Siguiendo este criterio, sólo consideraremos los estudios de al menos 12 semanas para síntomas y de un año para exacerbaciones.

### Valoración de la aportación terapéutica de las combinaciones LAMA+LABA

Los ensayos incluyeron a pacientes con EPOC moderada, grave o muy grave, según criterios GOLD. Salvo que se indique otra cosa, eran doble ciego y de 24-26 semanas de duración.

### Función pulmonar

Normalmente es la variable principal de los estudios. La variable más utilizada es el VEF<sub>1</sub> en el valor valle (antes de la siguiente dosis) tras 24-26 semanas de tratamiento. Presentamos las diferencias entre los grupos. La mínima diferencia de relevancia clínica se considera 100 ml.

En algunos estudios, la variable principal era el área bajo la curva del VEF<sub>1</sub>. Por mayor sencillez, se ofrecen los resultados de VEF<sub>1</sub> valle.

COMBINACIÓN, n	COMPARADOR, n	DIFERENCIA EN VEF <sub>1</sub> VALLE (IC95%)	RELEVANCIA CLÍNICA	REFERENCIA / OBSERVACIONES
<b>LAMA+LABA vs LAMA</b>				
Glicopirronio/indacaterol, 474	Glicopirronio, 473	90 ml (60 a 110)	Dudosa	<sup>11</sup> EPAR pág.49
Glicopirronio/indacaterol, 474	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> , 480	80 ml (50 a 100)	No	<sup>11</sup> EPAR pág.49
Umeclidinio/vilanterol, 837	Umeclidinio, 418	64 ml (33 a 95)	No	<sup>2</sup> EPAR pág.228
Umeclidinio/vilanterol, 837	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> , 418	62 ml (32 a 93)	No	<sup>2</sup> EPAR pág.228
Aclidinio/formoterol, 620	Aclidinio, 598	29 ml (4 a 54) <sup>b</sup>	No	<sup>6</sup> EPAR pág.73
Tiotropio/olodaterol, 1018	Tiotropio Respimat <sup>®</sup> , 1018	61 ml (40 a 82) <sup>c</sup>	No	<sup>12</sup> NICE
<b>LAMA+LABA vs LABA+corticoide</b>				
Glicopirronio/indacaterol, 258	Salmeterol/fluticasona, 264	103 ml (65 a 141)	Dudosa	<sup>13</sup> ILLUMINATE
Glicopirronio/indacaterol, 1597	Salmeterol/fluticasona, 1595	62 ml (48 a 77)	No	<sup>10</sup> FLAME Apend. pág. 45 52 semanas
Aclidinio/formoterol, 468	Salmeterol/fluticasona, 463	-14 ml (-44 a 16)	No	<sup>14</sup> AFFIRM COPD
Umeclidinio/vilanterol, 1060	Salmeterol/fluticasona, 1059	90 ml (70 a 110)	Dudosa	<sup>15</sup> 12 semanas

(a) Tratamiento abierto.

(b) Comparación no comunicada en el EPAR. Análisis estadístico realizado para este artículo.

(c) Metanálisis de los ensayos clínicos principales realizado para este artículo.

## Disnea

El índice transicional de disnea (TDI) mide los cambios en la gravedad en la disnea. Tiene un rango de -9 a +9 y, cuanto más bajo es el valor, muestra más deterioro. La mínima diferencia de relevancia clínica es de un punto. Es una variable secundaria en todos los ensayos clínicos incluidos.

COMBINACIÓN, n	COMPARADOR, n	DIFERENCIA EN TDI (IC95%)	RELEVANCIA CLÍNICA	REFERENCIAS OBSERVACIONES
<b>LAMA+LABA vs LAMA</b>				
Glicopirronio/indacaterol, 432	Glicopirronio, 435	0,21 (-0,17 a 0,59) <sup>a</sup>	No	<sup>11</sup> EPAR pág.50
Glicopirronio/indacaterol, 432	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> b, 445	0,51 (0,14 a 0,88) <sup>a</sup>	No	<sup>11</sup> EPAR pág.50
Umeclidinio/vilanterol, 837	Umeclidinio, 418	0,3 (-0,1 a 0,7)	No	<sup>2</sup> EPAR pág. 229
Umeclidinio/vilanterol, 837	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> , 418	0,1 (-0,3 a 0,5)	No	<sup>2</sup> EPAR pág. 229
Aclidinio/formoterol, 604	Aclidinio, 594	0,44 (0,08 a 0,79)	No	<sup>6</sup> EPAR pág. 75
Tiotropio/olodaterol, 992	Tiotropio Respimat <sup>®</sup> , 978	0,36 (0,09 a 0,62)	No	<sup>12</sup> NICE pág. 13
Tiotropio/olodaterol, 393	Tiotropio Respimat <sup>®</sup> , 385	0,59 (0,22 a 0,97)	No	<sup>12</sup> NICE pág. 17 12 semanas
<b>LAMA+LABA vs LABA corticoide</b>				
Glicopirronio/indacaterol, 258	Salmeterol/fluticasona, 264	0,76 (0,26 a 1,26)	Dudosa	<sup>13</sup> ILLUMINATE
Aclidinio/formoterol, 423	Salmeterol/fluticasona, 414	-0,00 (-0,46 a 0,46)	No	<sup>14</sup> AFFIRM COPD
Umeclidinio/vilanterol, 1060	Salmeterol/fluticasona, 1059	0,18 (-0,14 a 0,49)	No	<sup>16,17</sup> 12 semanas <sup>c</sup>

(a) IC95% calculado para este artículo.

(b) Tratamiento abierto.

(c) Metanálisis de los ensayos clínicos principales realizado para este artículo.

### Calidad de vida relacionada con la salud

Se mide mediante el cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ). La puntuación tiene un rango de 0 a 100. A mayor puntuación, menor calidad de vida. La mínima diferencia clínicamente relevante es de 4 puntos. Es una variable secundaria de los ensayos incluidos salvo en los de tiotropio/olodaterol.

COMBINACIÓN, n	COMPARADOR, n	DIFERENCIA EN SGRQ (IC95%)	RELEVANCIA CLÍNICA	REFERENCIAS OBSERVACIONES
<b>LAMA+LABA vs LAMA</b>				
Glicopirronio/indacaterol, 729	Glicopirronio, 739	-2,07 (-4,23 a 0,09) <sup>a</sup>	Dudosa	<sup>18,19</sup> ClinicalTrials.gov, NCT01120691 64 semanas
Glicopirronio/indacaterol, 729	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> b, 737	-2,69 (-4,85 a -0,53) <sup>a</sup>	Dudosa	<sup>18,19</sup> ClinicalTrials.gov, NCT01120691 64 semanas
Glicopirronio/indacaterol, 475	Glicopirronio, 475	-1,18 (-3,07 a 0,71) <sup>a</sup>	No	<sup>20,21</sup> ClinicalTrials.gov- NCT01202188
Glicopirronio/indacaterol, 475	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> b, 483	-2,13 (-3,73 a -0,53) <sup>c</sup>	No	<sup>22</sup> NICE
Umeclidinio/vilanterol, 837	Umeclidinio, 418	-0,67 (-2,43 a 1,10)	No	<sup>2</sup> EPAR pág. 233
Umeclidinio/vilanterol, 837	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> , 418	0,17 (-1,58 a 1,93)	No	<sup>2</sup> EPAR pág. 233
Aclidinio/formoterol, 594	Aclidinio, 584	-0,79 (-2,20 a 0,62)	No	<sup>6</sup> EPAR pág. 77
Tiotropio/olodaterol, 1029	Tiotropio Respimat <sup>®</sup> , 1033	-1,23 (-2,31 a -0,15)	No	<sup>12</sup> NICE <sup>d</sup>
Tiotropio/olodaterol, 393	Tiotropio Respimat <sup>®</sup> , 384	-2,10 (-3,47 a -0,72)	No	<sup>12</sup> NICE <sup>d</sup> pág. 17 12 semanas
<b>LAMA+LABA vs LABA+corticoide</b>				
Glicopirronio/indacaterol, 258	Salmeterol/fluticasona, 264	-1,24 (-3,33 a 0,85)	No	<sup>13</sup> ILLUMINATE
Glicopirronio/indacaterol, 1602	Salmeterol/fluticasona, 1593	-1,3 (-2,1 a -0,4)	No	<sup>10</sup> Flame _apend_ pág.46 52 semanas
Aclidinio/formoterol, 468	Salmeterol/fluticasona, 463	1,0 (-0,8 a 2,8)	No	<sup>14</sup> AFFIRM COPD
Umeclidinio/vilanterol, 1060	Salmeterol/fluticasona, 1059	-0,08 (-1,34 a 1,18)	No	<sup>15</sup> 12 semanas

(a) Análisis estadístico realizado para este artículo.

(b) Tratamiento abierto.

(c) IC95% calculado para este artículo.

(d) Variable principal de los ensayos.

## Exacerbaciones

Como señala la EMA, debido a la estacionalidad de la EPOC, son necesarios estudios de al menos 12 meses para evaluar exacerbaciones.<sup>8</sup> Sólo para glicopirronio/indacaterol y para tiotropio/olodaterol se presentaron estudios de duración suficiente y sólo en el primero la incidencia de exacerbaciones era la variable principal del ensayo. Los pacientes incluidos tenían EPOC grave o muy grave en el estudio SPARK y, en el resto de ensayos, la gravedad oscilaba de moderada a muy grave.

Una exacerbación se definió como empeoramiento de los síntomas durante dos días consecutivos. Se calificó como "moderada" si era tratada con corticoides sistémicos o antibióticos y "grave" si requirió hospitalización o acudir al servicio de urgencias.

### Exacerbaciones de cualquier gravedad

COMBINACIÓN, n	COMPARADOR, n	RR (IC95%)	RAR (IC95%)	RELEVANCIA CLÍNICA	REFERENCIAS OBSERVACIONES
<b>LAMA+LABA vs LAMA</b>					
Glicopirronio/indacaterol, 729	Glicopirronio, 739	0,85 (0,77 a 0,94)	0,60 (0,24 a 0,93) exacerbaciones menos/paciente-año	Dudosa <sup>b</sup>	<sup>18</sup> SPARK 64 semanas
Glicopirronio/indacaterol, 729	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> a, 737	0,86 (0,78 a 0,94)	0,58 (0,24 a 0,88) exacerbaciones menos/paciente-año	Dudosa <sup>b</sup>	<sup>18</sup> SPARK 64 semanas
<b>LAMA+LABA vs LABA+corticoide</b>					
Glicopirronio/indacaterol, 1651	Salmeterol/ fluticasona, 1656	0,88 (0,82 a 0,94)	0,50 (0,25 a 0,74) exacerbaciones menos/paciente-año	Dudosa <sup>c</sup>	<sup>10</sup> FLAME <sup>d</sup> 52 semanas

(a) Tratamiento abierto.

(b) El NICE considera la mínima diferencia de relevancia clínica un 20%.

(c) La mínima diferencia de relevancia clínica definida en el ensayo era de 15%.

(d) Objetivo principal del ensayo.

### Exacerbaciones moderadas o graves

COMBINACIÓN, n	COMPARADOR, n	RR (IC95%)	RAR (IC95%)	REFERENCIAS OBSERVACIONES
<b>LAMA+LABA vs LAMA</b>				
Glicopirronio/indacaterol, 729	Glicopirronio, 739	0,88 (0,77 a 0,99)	0,11 (0,01 a 0,25) exacerbaciones menos/paciente-año	<sup>18</sup> SPARK <sup>a</sup> 64 semanas
Glicopirronio/indacaterol, 729	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> b, 737	0,90 (0,79 a 1,02)	No diferencias significativas	<sup>18</sup> SPARK <sup>a</sup> 64 semanas
Tiotropio/olodaterol, 1029	Tiotropio Respimat <sup>®</sup> , 1033	0,92 (0,77 a 1,10) <sup>c</sup>	No diferencias significativas	<sup>12</sup> NICE 52 semanas
<b>LAMA+LABA vs LABA corticoide</b>				
Glicopirronio/indacaterol, 1651	Salmeterol/fluticasona, 1656	0,83 (0,75 a 0,91)	0,21 (0,11 a 0,30) exacerbaciones menos/paciente-año	<sup>10</sup> FLAME 52 semanas

(a) Objetivo principal del ensayo.

(b) Tratamiento abierto.

(c) IC95% calculado para este artículo.

Para el glicopirronio/indacaterol, la EMA concluye que la diferencia observada es muy pequeña e insuficiente para reconocer que esta asociación sea eficaz en la reducción de exacerbaciones, especialmente al no haber obtenido diferencias significativas con el tiotropio en monoterapia.

**Exacerbaciones graves**

COMBINACIÓN, n	COMPARADOR, n	RR (IC95%)	RAR (IC95%)	REFERENCIAS OBSERVACIONES
<b>LAMA+LABA vs LAMA</b>				
Glicopirronio/indacaterol, 729	Glicopirronio, 739	0,81 (0,60 a 1,10)	No diferencias significativas	<sup>18</sup> SPARK 64 semanas
Glicopirronio/indacaterol, 729	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> <sup>a</sup> , 737	1,16 (0,84 a 1,61)	No diferencias significativas	<sup>18</sup> SPARK 64 semanas
Tiotropio/olodaterol, 1029	Tiotropio Respimat <sup>®</sup> , 1033	1,14 (0,76 a 1,72) <sup>b</sup>	No diferencias significativas	<sup>12</sup> NICE 52 semanas
<b>LAMA+LABA vs LABA corticoide</b>				
Glicopirronio/indacaterol, 1651	Salmeterol/fluticasona, 1656	0,87 (0,69 a 1,09)	No diferencias significativas	<sup>10</sup> FLAME 52 semanas

(a) Tratamiento abierto.

(b) IC95% calculado para este artículo.

## Eventos adversos graves

Son aquellos que causan la muerte, pueden poner en peligro la vida, exigen la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente u ocasionan una discapacidad o invalidez significativa o persistente<sup>23</sup>. Esta variable combina eficacia y seguridad, ya que incluye exacerbaciones graves de la EPOC.

No se publicaron análisis estadísticos de esta variable; se han realizado específicamente para este artículo.

Es destacable cómo, en los estudios con duraciones iguales o superiores a un año, el porcentaje de pacientes con eventos adversos graves es mucho mayor, lo que refuerza la necesidad de contar con estudios suficientemente largos.

COMBINACIÓN, n	COMPARADOR, n	RR (IC95%)	RAR	REFERENCIAS / OBSERVACIONES
<b>LAMA+LABA vs LAMA</b>				
Glicopirronio/indacaterol, 729 (22,9%)	Glicopirronio, 740 (24,2%)	0,95 (0,79 a 1,14)	No diferencias significativas	<sup>22</sup> NICE 64 semanas
Glicopirronio/indacaterol, 729 (22,9%)	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> a, 737 (22,4%)	1,02 (0,85 a 1,24)	No diferencias significativas	<sup>22</sup> NICE 64 semanas
Glicopirronio/indacaterol, 474 (4,6%)	Glicopirronio, 473 (6,1%)	0,76 (0,44 a 1,30)	No diferencias significativas	<sup>21</sup> SHINE
Glicopirronio/indacaterol, 474 (4,6%)	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> a, 480 (4,0%)	1,17 (0,64 a 2,14)	No diferencias significativas	<sup>21</sup> SHINE
Umeclidinio/vilanterol, 1124 (5,1%)	Umeclidinio, 576 (5,0%)	1,01 (0,65 a 1,56)	No diferencias significativas	<sup>2</sup> EPAR pág. 268
Umeclidinio/vilanterol, 1124 (5,1%)	Tiotropio Handihaler <sup>®</sup> , 423 (5,2%)	0,97 (0,59 a 1,61)	No diferencias significativas	<sup>2</sup> EPAR pág. 268
Acilidinio/formoterol, 1111 (9,8%)	Acilidinio, 721 (7,4%)	1,33 (0,97 a 1,83)	No diferencias significativas	<sup>8</sup> EPAR pág. 103
Tiotropio/olodaterol, 1029 (16,4%)	Tiotropio Respimat <sup>®</sup> , 1033 (16,7%)	0,99 (0,81 a 1,20)	No diferencias significativas	<sup>12</sup> NICE pág. 14 52 semanas
<b>LAMA+LABA vs LABA corticoide</b>				
Glicopirronio/indacaterol, 258 (5,2%)	Salmeterol/fluticasona, 264 (7,7%)	0,69 (0,42 a 1,12)	No diferencias significativas	<sup>15</sup>
Glicopirronio/indacaterol, 1678 (18,4%)	Salmeterol/fluticasona, 1680 (19,9%)	0,92 (0,80 a 1,06)	No diferencias significativas	<sup>10</sup> FLAME pág. 2231 52 semanas
Acilidinio/formoterol, 467 (7,5%)	Salmeterol/fluticasona, 466 (7,1%)	1,06 (0,67 a 1,67)	No diferencias significativas	<sup>14</sup> AFFIRM COPD
Umeclidinio/vilanterol, 1060 (2,3%)	Salmeterol/fluticasona, 1059 (2,4%)	1,00 (0,44 a 2,26)	No diferencias significativas	<sup>15</sup> 12 semanas

(a) Tratamiento abierto.

## LAMA+LABA frente a LAMA

Pese a ser el objetivo principal de la mayoría de los ensayos, las mejoras en eficacia broncodilatadora de las combinaciones LAMA+LABA frente los LAMA en monoterapia son de relevancia clínica cuestionable o irrelevante en la mayoría de los casos.

En disnea, las diferencias son clínicamente irrelevantes en todos los casos. Ni glicopirronio/indacaterol, ni umeclidinio/vilanterol han demostrado diferencias esta-

dísticamente significativas frente a glicopirronio solo o umeclidinio solo, respectivamente.

Algo similar ocurre en la calidad de vida. La mayoría no obtienen diferencias estadísticamente significativas y ninguna combinación alcanza resultados clínicamente relevantes. Sólo el glicopirronio/indacaterol dispone de un estudio diseñado para medir la reducción de exacerbaciones. En este ensayo se observó una pequeña mejora respecto al glicopirronio que no pudo ser demostrada frente al tiotropio. Las diferencias fueron consideradas

demasiado escasas como para que la EMA aprobara la nueva indicación de "reducción de exacerbaciones" en la ficha técnica del medicamento.

En cuanto a la seguridad, hay que recordar que tanto los LABA como los LAMA pueden producir efectos adversos cardiovasculares (arritmias, fibrilación auricular y taquicardia) en algunos pacientes. Los LABA pueden inducir problemas cardiovasculares clínicamente significativos por incremento de la frecuencia del pulso, de la presión sanguínea, prolongación del intervalo QT e hipopotasemia. En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada o alteraciones de la conducción cardíaca, por lo que no tenemos claro la magnitud del incremento del riesgo al usar la combinación en estos pacientes.

### LAMA+LABA frente a LABA+corticoide

La asociación LABA-corticoide inhalado se recomienda como opción en EPOC grave o muy grave GOLD C y D que no se controla adecuadamente con broncodilatadores.<sup>1</sup> Los corticoides no deben usarse fuera de esta indicación debido a que aumentan el riesgo de neumonías.<sup>3</sup> La combinación ha mostrado reducir el riesgo de exacerbaciones y una mejora estadísticamente significativa de la calidad de vida en estudios de hasta tres años de duración.<sup>24</sup>

### Aspectos relevantes de los ensayos incluidos.

En el ensayo FLAME hubo una fase previa en la que se incluyeron 4942 pacientes a los que se les quitaba el tratamiento previo y eran tratados con tiotropio (LAMA) durante 4 semanas. En esta fase se excluyó a un 30% de los pacientes, lo que puede suponer una selección de pacientes con buena respuesta y tolerabilidad a LAMA. Este ensayo prácticamente sólo incluía pacientes de los grupos GOLD B (24%) y D (75%).<sup>10</sup> Hay que recordar que la guía GOLD no recomienda el uso de corticoides inhalados en el grupo GOLD B debido al riesgo de neumonía.<sup>1,3</sup>

El ensayo ILLUMINATE, de 26 semanas de duración, que comparó indacaterol/glicopirronio con salmeterol/fluticasona, también tuvo una fase previa en la que los pacientes eran tratados con ipratropio (anticolinérgico) de forma pautada y salbutamol a demanda. En esta fase se excluyó a 38% de los pacientes, por lo que también existe riesgo de un "enriquecimiento" en pacientes que toleraran bien los anticolinérgicos.<sup>13</sup>

### Reflexiones sobre el proceso de aprobación y evaluación

Tratándose de medicamentos del mismo grupo terapéutico, para la misma indicación, sorprende la variabilidad de la información publicada en los EPAR. El tiotropio/olodaterol no fue aprobado por procedimiento centralizado y, por

## **El VEF<sub>1</sub> se correlaciona pobremente con los síntomas o la calidad de vida**

## **Un LAMA en monoterapia es una opción en cualquier estadio de la EPOC**

## **Los LABA y los LAMA pueden producir efectos adversos cardiovasculares**

## **No hay mejoras de relevancia clínica de las asociaciones LAMA+LABA frente a los LAMA en monoterapia**

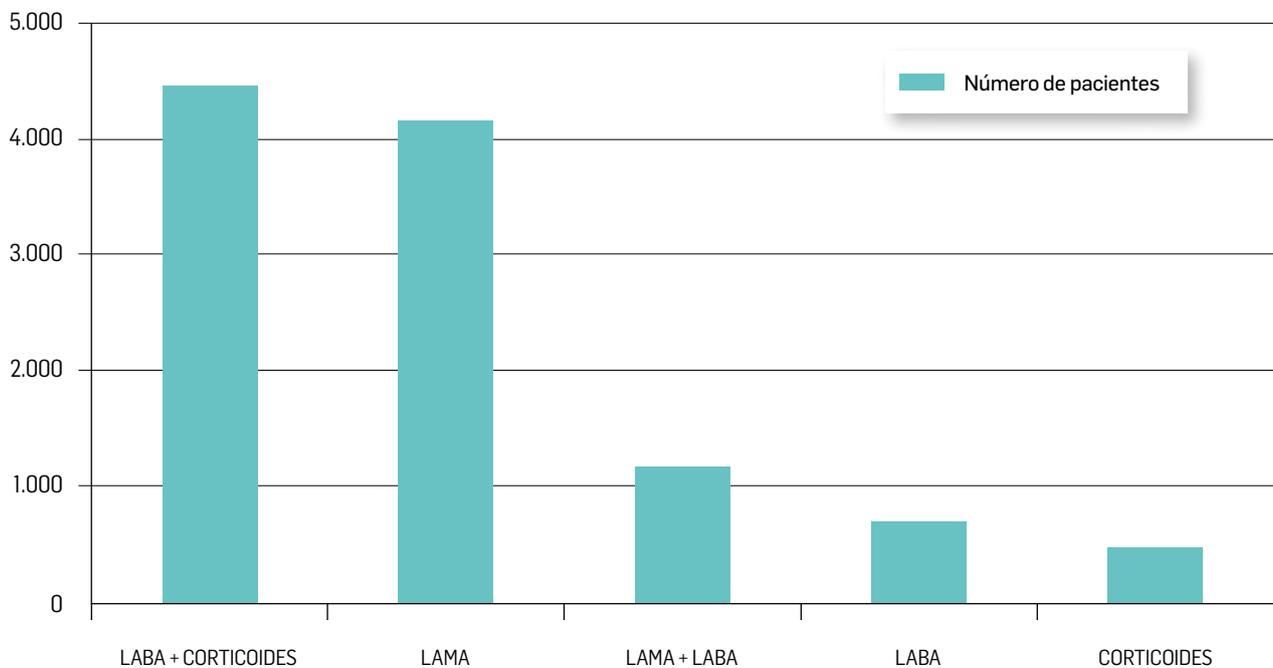
lo tanto, no tiene EPAR de la EMA. En algunos casos no se comunican las comparaciones de mayor interés o no se realiza un análisis estadístico, o se comunican sólo el valor de "p" sin intervalos de confianza. Ello impide conocer la magnitud de las diferencias, en el caso de que existan. La información sobre prevención de exacerbaciones era insuficiente para la mayoría de las combinaciones aprobadas.

Todo esto dificulta la labor de los organismos que intentan posicionar el lugar en la terapéutica de los nuevos medicamentos como el Grupo de Posicionamiento Terapéutico (IPT) ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)), las evaluaciones del NICE británico ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)), la HAS francesa ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) y el IQWiG alemán ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)). Estos frecuentemente se limitan a transcribir la información ofrecida por el EPAR, conformándose con las limitaciones de los datos aportados.

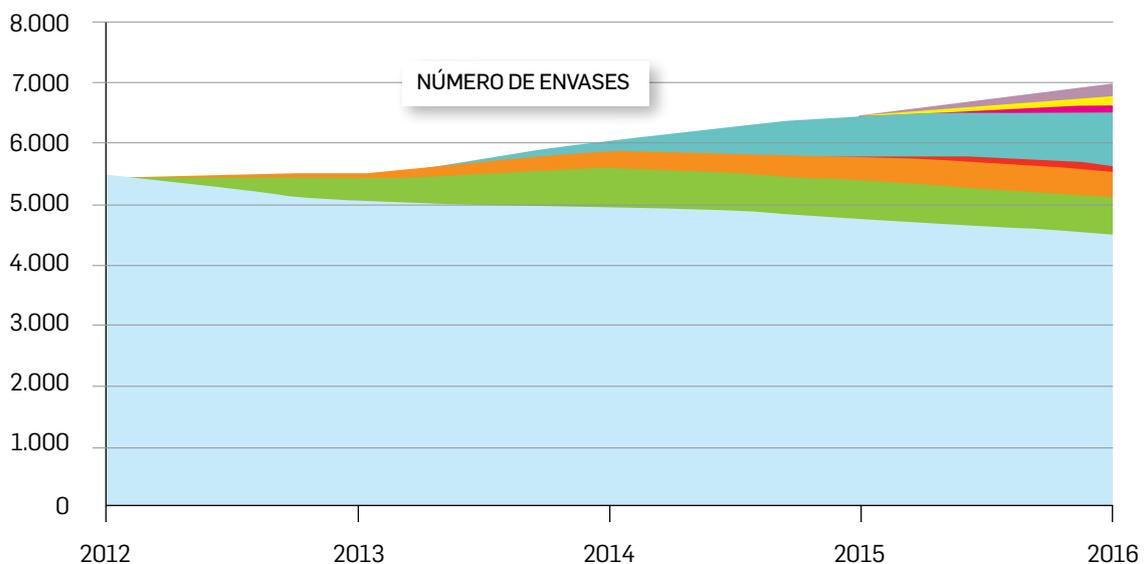
## Anexo

El gráfico 1 muestra el número de pacientes con EPOC tratados con fármacos inhalados de acción larga en el año 2016. Es destacable el elevado número tratado con corticoides. La guía GOLD no los recomienda debido al riesgo de neumonía, salvo que haya una indicación clara.

**Gráfico 1.** Pacientes con EPOC tratados con fármacos inhalados de acción larga en Navarra (las categorías no son excluyentes).



**Gráfico 2.** Evolución del consumo de LAMA y de LAMA+LABA.



- LAMA + LABA - OLODATEROL Y BROMURO DE TIOTROPIO
- LAMA + LABA - FORMOTEROL Y BROMURO DE ACLIDINIO
- LAMA + LABA - VILANTEROL Y BROMURO DE UMECLIDINIO
- LAMA + LABA - INDACATEROL Y BROMURO DE GLICOPIRRONIO
- LAMA - BROMURO DE UMECLIDINIO
- LAMA - BROMURO DE GLICOPIRRONIO
- LAMA - BROMURO DE ACLIDINIO
- LAMA - BROMURO DE TIOTROPIO

## Conclusiones

**No hay diferencias de relevancia clínica entre las asociaciones LAMA+LABA y los LAMA en monoterapia.**

**Sólo indacaterol/glicopirronio aporta estudios con el objetivo de medir prevención de exacerbaciones, con resultados como mucho dudosos. Otras asociaciones carecen de información sobre este resultado.**

**La comparación con LABA+corticoide viene lastrada por la exclusión de pacientes en una fase previa con LABA y por la inclusión de pacientes en los que el LABA+corticoide no estaba indicado. Los datos no apoyan el uso de LAMA+LABA como terapia de primera elección, sin excluir que podrían beneficiarse algunos pacientes que no respondan a la monoterapia.**

## Bibliografía

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2017 Report)*.; 2017. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
2. European Medicines Agency. *Assessment Report. Anoro (Umeclidinium Bromide / Vilanterol)*. EMA/CHMP/163509/2014. London; 2014.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2016)*.; 2016.
4. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543-1554. doi:10.1056/NEJMoa0805800.
5. Calle M, Molina J, Almagro P, et al. Guía Española de la EPOC ( GesEPOC ). Tratamiento farmacológico de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):247-257. doi:10.1016/j.arbres.2012.04.001.
6. European Medicines Agency. *Assessment Report. Duaklir Genuair (Aclidinium Bromide/ Formoterol Fumarate)*. EMA/CHMP/713778/2014. London; 2014.
7. Altman DG, Bland JM. How to obtain the P value from a confidence interval. *BMJ*. 2011;343:d2304. doi:10.1136/bmj.d2304.
8. European Medicines Agency. *Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)* EMA/CHMP/483572/2012. London; 2012.
9. National Institute for Health and Care Excellence. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Umeclidinium/vilanterol Combination Inhaler (Anoro Ellipta)*. Evidence Summary [ESNM49].; 2014.
10. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-2234.
11. European Medicines Agency. *Assessment Report. Ultibro Breezhaler (Indacaterol/glycopyrronium Bromide)*. EMA/CHMP/296722/2013. London; 2013.
12. National Institute for Health and Care Excellence. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Tiotropium/olodaterol (Spiolto Respimat)*. Evidence Summary [ESNM72].; 2016.
13. 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 (ILLUMINATE): A randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):51-60. doi:10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
14. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1030 LP-1039. <http://erj.ersjournals.com/content/48/4/1030.abstract>.
15. Horita N, Goto A, Shibata Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane database Syst Rev*. 2017;2:CD012066. doi:10.1002/14651858.CD012066.pub2.
16. Singh D, Worsley S, Zhu C-Q, Hardaker L, Church A. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulm Med*. 2015;15:91. doi:10.1186/s12890-015-0092-1.
17. Donohue JF, Worsley S, Zhu C-Q, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respir Med*. 2015;109(7):870-881. doi:10.1016/j.rmed.2015.04.018.
18. 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(3):199-209. doi:10.1016/S2213-2600(13)70052-3.

19. [Effect of QVA149 Versus NVA237 and Tiotropium on Chronic Obstructive Pulmonary Disorder \(COPD\) Exacerbations \(SPARK\)](#). Published 2013. Accessed January 16, 2017.

20. 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 LP-1494.

21. A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Once-daily (q.d.) QVA149 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (SHINE). Published 2013. Accessed January 16, 2017.

22. National Institute for Health and Care Excellence. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler)*. Evidence Summary [ESNM33]; 2014.

23. International Conference on Harmonisation. *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*. ICH Harmonised Tripartite Guideline CPMP/ICH/377/95; 1995.

24. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta 2 -agonist in one inhaler versus long-acting beta 2 -agonists for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):1-166. doi:10.1002/14651858.CD006829.pub2.Copyright.



## Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

### ISSN

1138-1043

### DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

### INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

### E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

### Web

www.bit.navarra.es

### COMITÉ EDITORIAL

#### PRESIDENTE

Antonio López Andrés

#### VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubizaray

Víctor Napal Lecumberri

Idoia Gaminde Inda

M<sup>a</sup> Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Javier Garjón Parra

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

#### EDITOR

Juan Erviti López