Incruse®

Umeclidini

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN **PHFAPC***

N. 4/2017

Indicació avaluada: tractament broncodilatador de manteniment per alleujar els símptomes de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en pacients adults.

Comparadors: broncodilatadors beta-2 adrenèrgics de llarga durada (formoterol, salmeterol) i anticolinèrgics de llarga durada (tiotropi).

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS
Incruse® 55 µg, pols per a inhalació. GlaxoSmithKline, S.A.
EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA
Lactosa
CODI ATC
R03BB07
PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ
Centralitzat
DATA D'AUTORITZACIÓ
Abril 2014
CONDICIONS DE DISPENSACIÓ
Amb recepta mèdica
DATA D'AVALUACIÓ
Novembre 2015
DATA DE REAVALUACIÓ
Gener 2017

Punts clau

- Umeclidini és un anticolinèrgic de llarga durada (LAMA), que s'administra una vegada al dia mitjançant un dispositiu inhalador de pols seca, per al tractament broncodilatador de manteniment en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC). Comparteix mecanisme d'acció amb tiotropi, glicopirroni i aclidini.
- Comparat amb placebo, umeclidini ha demostrat millorar la funció pulmonar i la dispnea als sis mesos i la qualitat de vida als tres mesos en pacients amb MPOC de moderada a molt greu. Contràriament, no ha mostrat millorar la tolerància a l'exercici ni reduir l'ús de medicació de rescat ni les exacerbacions.
- Respecte a tiotropi, considerat el LAMA de referència, en pacients amb MPOC de moderada a greu, umeclidini ha mostrat diferències escassament rellevants en la funció pulmonar als tres mesos (diferències en el FEV1 vall de 59 ml), amb un efecte similar en la dispnea, la qualitat de vida i l'ús de medicació de rescat. Tampoc no ha demostrat reduir les exacerbacions.
- El perfil de seguretat d'umeclidini és consistent amb el d'altres LAMA. Tanmateix, atès que es tracta d'un nou principi actiu, l'Agència Europea del Medicament (EMA) va incloure en el pla de minimització de riscos la realització d'un estudi postautorització per avaluar el risc d'efectes cardiovasculars i cerebrovasculars a llarg termini en comparació amb tiotropi.

Paraules clau: malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), broncodilatadors de llarga durada (BDLD), BDLD beta-adrenèrgics (LABA), BDLD antimuscarínics o anticolinèrgics (LAMA); exacerbacions.

* Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) és un trastorn comú que es pot prevenir i tractar, caracteritzat per símptomes respiratoris persistents i limitació del flux aeri. Es produeix per anormalitats a la via aèria i/o als alvèols, usualment causades per exposició significativa a partícules o gasos nocius. El símptoma més característic de l'MPOC és la dispnea crònica i progressiva, a més de la tos crònica i l'expectoració, presents en un terç dels pacients.[1]

Els objectius del tractament farmacològic són reduir els símptomes, disminuir la freqüència i gravetat de les exacerbacions, i millorar la qualitat de vida i la tolerància a l'exercici.[1,2] El tractament ha de ser esglaonat i progressiu, i s'ha d'ajustar a la gravetat de l'MPOC, a l'estat clínic del pacient i a la resposta davant dels diferents tractaments.[2] Abans de passar al següent esglaó i/o associar tractaments, és necessari valorar l'adherència al tractament, la tècnica d'inhalació i l'adequació del dispositiu d'inhalació.

La primera opció en el tractament de l'MPOC estable són els broncodilatadors (BD) inhalats agonistes beta-2 o anticolinèrgics. En pacients simptomàtics malgrat tractament amb BD d'acció curta es recomana l'ús d'agonistes beta-2 de llarga durada (LABA, de l'anglès, *long-acting beta-agonists*) o anticolinèrgics de llarga durada (LAMA, de l'anglès, *long-acting muscarinic antagonists*). Si no s'aconsegueix una resposta adequada amb BD en monoteràpia, pot ser necessària la combinació de LABA+LAMA. L'ús de corticoides inhalats (CSI), associats al tractament amb BD de llarga durada, es reserva per a pacients amb MPOC greu-molt greu amb exacerbacions freqüents. En alguns casos, pot ser necessari fer servir una triple teràpia a base de la combinació de LABA+LAMA+CSI.[2]

En el nostre àmbit, les Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en l'atenció primària i comunitària aconsellen fer servir com a primera línia tiotropi com a LAMA i formoterol o salmeterol com a LABA.[2] Aquests fàrmacs amb àmplia experiència d'ús al nostre entorn es consideren de referència, atès que han demostrat proporcionar millores en la funció pulmonar, reduir els símptomes, millorar la qualitat de vida i prevenir les exacerbacions.[1]

Umeclidini és el quart LAMA disponible per al tractament de l'MPOC, juntament amb tiotropi, glicopirroni i aclidini. Ha demostrat millorar la funció pulmonar als sis mesos comparat amb placebo i, de forma modesta, als tres mesos comparat amb tiotropi. S'han observat davant de placebo diferències clínicament rellevants en la millora de la dispnea als sis mesos i de la qualitat de vida als tres mesos. Tanmateix, umeclidini no ha mostrat diferències respecte a tiotropi en aquestes variables. D'altra banda, els estudis no estaven dissenyats específicament per avaluar l'efecte d'umeclidini en les exacerbacions de l'MPOC.

El perfil de seguretat d'umeclidini és consistent amb els efectes de classe coneguts d'altres LAMA. Els efectes cardiovasculars i cerebrovasculars a llarg termini són objecte del pla de gestió de riscos. La seva pauta és similar a la resta de LAMA i s'administra mitjançant un dispositiu inhalador de pols seca multidosi.

Umeclidini és un LAMA més per al tractament de manteniment de l'MPOC de moderada a molt greu. Es desconeix el seu impacte en la prevenció de les exacerbacions i no ha mostrat ser clínicament superior a tiotropi en la millora de la funció pulmonar, en la reducció de la simptomatologia ni en la millora de la qualitat de vida. Per tant, es recomana continuar emprant els tractaments broncodilatadors de referència (tiotropi, salmeterol i formoterol).

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades[3]

Tractament broncodilatador de manteniment per alleujar els símptomes de l'MPOC en pacients adults.

Mecanisme d'acció[3]

Umeclidini és un antagonista dels receptors anticolinèrgics muscarínics (LAMA). Actua blocant l'acció broncoconstrictora de l'acetilcolina a les cèl·lules del múscul llis bronquial i produeix la seva dilatació.

Dades farmacocinètiques[3]

Després de la inhalació, la concentració plasmàtica màxima d'umeclidini s'assoleix als 5-15 minuts i la seva biodisponibilitat absoluta és aproximadament del 13% de la dosi administrada.

Umeclidini es metabolitza principalment mitjançant el CYP2D6 i és substrat de la glicoproteïna-P transportadora (P-gp). Les principals vies metabòliques són l'oxidativa seguida de conjugació, i dona lloc a diversos metabòlits amb exposició sistèmica baixa i d'activitat farmacològica reduïda o no establerta.

Posologia i forma d'administració[3]

La dosi recomanada és una inhalació d'umeclidini diària, a la mateixa hora cada dia, mitjançant el dispositiu inhalador de pols seca Ellipta®.

L'inhalador conté una dosi predispensada de 62,5 µg d'umeclidini (que equival a 74,2 µg de bromur d'umeclidini). Cada inhalació proporciona una dosi alliberada pel broquet de l'inhalador de 55 µg d'umeclidini (que equival a 65 µg de bromur d'umeclidini).

Dispositiu inhalador[2-3]

El dispositiu d'administració d'umeclidini és Ellipta®, un inhalador de pols seca multidosi en què la càrrega de la dosi es realitza automàticament en el moment d'obertura del dispositiu. Si la tapa de l'inhalador s'obre i es tanca sense que s'inhali el medicament, es perd la dosi, per la qual cosa s'evita que el pacient inhali una dosi superior a la indicada. Incorpora un comptador que indica el nombre de dosis restants.

Dispositiu	Ellipta®
Tipus	Inhalador de pols seca
Unidosi/multidosi	Multidosi
Flux inspiratori requerit	< 50 l/min (baix)
Requereix bona coordinació	No és imprescindible
Sistemes de millora de la seguretat	Comptador de dosi. Sistema per evitar la inhalació accidental d'una dosi addicional.

Evidència disponible

El programa de desenvolupament clínic d'umeclidini va incloure un total de 7 assaigs clínics fase III que van avaluar dues dosis d'umeclidini:[4]

- Tres comparats amb placebo: un de 12 setmanes (AC4115408,[5] dosi: 55 µg) i dos de 24 setmanes (DB2113361,[6] dosi: 113 µg; DB2113373, dosi: 55 µg).
- Un amb control actiu (tiotropi) de 24 setmanes (DB2113374, dosi: 113 µg).
- Dos de suport comparats amb placebo de 12 setmanes (DB2114417[4] i DB2114418,[4] dosi: 55 µg).
- Un de seguretat comparat amb placebo de 52 setmanes (DB2113359, dosi: 113 µg).

Addicionalment es disposa dels assaigs següents:

- Dos que avaluen la contribució d'umeclidini 55 i 113 µg afegit a furoat de fluticasona/vilanterol (FF/VI) (92/22 µg) davant de placebo, de 12 setmanes.[7]
- Dos que avaluen la contribució d'umeclidini 55 i 113 µg afegit a propionat de fluticasona/salmeterol (FP/SAL) (250/50 µg) davant de placebo de 12 setmanes.[8]
- Un que compara umeclidini 55 µg amb tiotropi 18 µg, de 12 setmanes.[9]
- Un altre que compara umeclidini 55 µg amb glicopirroni 44 µg, de 12 setmanes.[10]

La reavaluació d'umeclidini s'ha realitzat atesa la publicació d'aquests últims dos estudis amb comparador actiu. Un d'ells, el tiotropi, és considerat comparador de referència.

En aquest informe es presenten els resultats dels estudis que han avaluat la dosi autoritzada de 55 µg d'umeclidini, fonamentalment dels estudis pivot i dels estudis amb comparador actiu. Les característiques dels assaigs es presenten a la taula 1.

Taula 1. Característiques dels assaigs clínics fase III d'umeclidini 55 µg (dosi autoritzada).

Estudi	Disseny	Durada	Població	Intervenció	Control	Variable principal
Característiques dels assaigs clínics fase III d'umeclidini 55 µg (dosi autoritzada)						
Estudi AC4115408[5]	ACA, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb placebo (1:1:1)	12 setmanes	Pacients en estadi GOLD 2 (45%), 3 (39%) i 4 (16%), (FEV1 ≤ 70%) **(n = 206)**	**UMEC 55 µg** qd UMEC 113 µg qd	PBO qd	**Funció pulmonar** (FEV1 vall)
Estudi DB2113373[6]	ACA, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb placebo (3:3:3:2)	24 setmanes	Pacients en estadi GOLD 2 (46%), 3 (42%) i 4 (11%), (FEV1 ≤ 70%) **(n = 1.532)**	**UMEC 55 µg** qd UMEC/VI 55/22 µg qd VI 22 µg qd	PBO qd	**Funció pulmonar** (FEV1 vall)
Estudis de suport						
Estudi DB2114417[4] **i DB2114418**[4]	ACA, multicèntric, CD, creuat, de dos períodes i de disseny en blocs incomplets controlat amb placebo	12 setmanes	GOLD 2-3 (35% ≤ FEV1 ≤ 70%) Estudi DB2114417 **(n = 348)** Estudi DB2114418 **(n = 307)**	UMEC/VI 55/22 µg qd UMEC/VI 113/22 µg qd **UMEC 55 µg** qd UMEC 113 µg qd VI 22 µg qd	PBO qd	**Funció pulmonar i capacitat d'exercici** (FEV1 vall i temps de resistència a l'exercici a les 3 hores postdosi)
Altres estudis						
Estudis 200109 i 200110[7]	ACA, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb placebo (1:1:1)	12 setmanes	Pacients en estadi GOLD 2, 3 i 4 (FEV1 ≤ 70%) Estudi 200109 **(n= 619)** Estudi 200110 **(n= 619)**	**UMEC 55 µg** + FF/VI 92/22 µg qd UMEC 113 µg + FF/VI 92/22 µg qd	PBO + FF/VI 92/22 µg qd	**Funció pulmonar** (FEV1 vall)
Estudis AC4116135 i AC4116136[8]	ACA, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb placebo (1:1:1)	12 setmanes	Pacients en estadi GOLD 2, 3 i 4 (FEV1≤ 70%) Estudi AC4116135 **(n = 614)** Estudi AC4116136 **(n = 606)**	**UMEC 55 µg** + FP/SAL 250/50 µg qd UMEC 113 µg + FP/SAL 250/50 µg qd	PBO + FP/SAL 250/50 µg qd	**Funció pulmonar** (FEV1 vall)
Estudi 201316[9]	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, de grups paral·lels, comparat amb control actiu (1:1) No inferioritat*	12 setmanes	GOLD 2 (56%), GOLD 3 (44%) (30% ≤ FEV1 ≤ 70%) **(n [PP] = 976** **n [ITT] = 1.017)**	**UMEC 55 µg** qd	TIO 18 µg qd	**Funció pulmonar** (FEV1 vall)
Estudi 201315[10]	ACA, multicèntric, obert, de grups paral·lels, comparat amb control actiu (1:1) No inferioritat*	12 setmanes	GOLD 2 (54%), GOLD 3 (46%) (30% ≤ FEV1 ≤ 70%) **(n [PP] = 986** **n [ITT] = 1.034)**	**UMEC 55 µg** qd	GLICO 44 µg qd	**Funció pulmonar** (FEV1 vall)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **FEV1:** volum espiratori forçat en el primer segon; **FF:** furoat de fluticasona; **FP:** propionat de fluticasona; **GLICO:** glicopirroni; **ITT:** intenció de tractar; **MPOC:** malaltia pulmonar obstructiva crònica; **PBO:** placebo; **PP:** per protocol; **qd:** una vegada al dia; **SAL:** salmeterol; **TIO:** tiotropi; **UMEC:** umeclidini; **VI:** vilanterol.
*Marge de no inferioritat pre-especificat: diferència en el FEV1 vall de -50 ml.

Dades d'eficàcia

La variable principal va ser el canvi respecte al basal del volum espiratori forçat en el primer segon (FEV1) vall a les 12 setmanes (AC4115408) i a les 24 setmanes (DB2113373). Es va considerar 100 ml com la mínima diferència clínicament rellevant. Els estudis DB2114417 i DB2114418 tenien com a variables coprimàries el FEV1 vall i el temps de resistència a l'exercici a les 3 h postdosi, ambdues a les 12 setmanes. En els estudis amb comparador actiu, la variable principal també va ser el canvi respecte al basal del FEV1 vall a les 12 setmanes (marge de no inferioritat: -50 ml).

Com a objectius secundaris es van incloure altres variables de funció pulmonar, com el canvi respecte al basal del FEV1 0-6 hores postdosi o el canvi respecte al basal del FEV1 en sèrie 1, 3, 6, 23 i 24 h postdosi. També es va avaluar la dispnea mesurada amb l'índex transicional de dispnea (TDI),[a] la qualitat de vida relacionada amb la salut valorada mitjançant el qüestionari respiratori de St. George (SGRQ),[b] l'ús de medicació de rescat i el temps fins a la primera exacerbació, entre d'altres.

En els estudis pivots i en les comparacions directes es va utilitzar una estratègia d'anàlisi dels resultats jerarquitzada. En conseqüència, d'algunes de les comparacions no es poden inferir conclusions respecte a la seva significació estadística.

Característiques basals de la població

Es van incloure pacients de ≥ 40 anys, amb diagnòstic d'MPOC (segons la definició de l'American Thoracic Society / European Respiratory Society), amb història de tabaquisme de ≥ 10 paquets/any i amb limitació del flux aeri característica d'MPOC segons la Global Iniciative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (relació FEV1 / capacitat vital forçada [FVC] postbroncodilatador < 0,7), amb un grau de gravetat en la limitació del flux aeri almenys moderat (FEV1 ≤ 70 %) i una puntuació ≥ 2 en l'escala modificada del Medical Research Council (mMRC).[c] Es permetia l'ús de salbutamol com a teràpia de rescat i de corticoides inhalats com a teràpia de manteniment. En els dos estudis de suport, en què una de les variables principals era la capacitat d'exercici, es van establir una FEV1 i una FVC mínimes (FEV1 ≥ 35% i FVC ≥ 120%, respectivament). En els dos estudis amb control actiu no es van incloure pacients amb limitació molt greu del flux aeri (GOLD 4, FEV1 < 30%). Es van excloure pacients amb asma i, en alguns dels estudis, pacients amb malaltia cardiovascular clínicament rellevant no controlada.[4-10]

Funció pulmonar

Umeclidini 55 µg va aconseguir diferències estadísticament significatives davant de placebo en funció pulmonar en la població per intenció de tractar. Tal com es mostra a la taula 2, la millora obtinguda en el **FEV1 vall** davant de placebo va ser de 127 ml a les 12 setmanes i de 115 ml a les 24 setmanes; aquestes diferències són superiors als 100 ml que es van establir com a clínicament significatius.[5,6] Tanmateix la rellevància dels resultats és discutible, ja que l'interval de confiança és molt ampli i el marge inferior en ambdós casos va ser menor a 100 ml.

En els estudis de combinació d'umeclidini amb FF/VI les diferències en el FEV1 vall a la setmana 12 van ser de 124 ml (IC 95% 93 a 154) i de 122 ml (IC 95% 91 a 152) davant de placebo.[7] En els estudis en combinació amb FP/SAL, aquestes diferències van ser de 147 ml (IC 95% 107 a 187) i de 127 ml (IC 95% 89 a 164), també davant de placebo.[8] Aquests 4 assaigs avaluen el tractament triple de l'MPOC respecte al tractament doble.

---

[a] Índex transicional de dispnea (TDI): qüestionari de mesura de dispnea. Les puntuacions van de -9 a +9. S'utilitza per mesurar el canvi en la dispnea respecte de la situació basal: com més baixa la puntuació, més gran és el deteriorament en la gravetat de la dispnea. Es considera 1 punt com la mínima diferència clínicament rellevant.

[b] Qüestionari respiratori de St. George (SGRQ): qüestionari de mesura de qualitat de vida en pacients amb malalties pulmonars cròniques. Les puntuacions van de 0 a 100. Les puntuacions altes indiquen més limitacions. Es consideren 4 punts com la mínima diferència clínicament rellevant.

[c] Escala modificada del Medical Research Council (mMRC): qüestionari de mesura de dispnea. Les puntuacions van de 0 a 4. Les puntuacions altes expressen més limitació funcional.

Taula 2. Resultats d'eficàcia en la variable principal (FEV1 vall) d'umeclidini 55 µg davant de placebo

Estudi	Umeclidini 55 µg LSM +/- SE (n)	Placebo LSM +/- SE (n)	Diferència de tractaments (IC 95%); p
AC4115408[5] 12 setmanes	120 ± 26 mL (n = 69)	-7 ± 28 mL (n = 68)	**127 mL (52 a 202)** p < 0,001
DB2113373[6] 24 setmanes	119 ± 12,6 mL (n = 418)	4 ±15,8 mL (n = 280)	**115 mL (76 a 155)** p < 0,001

IC: interval de confiança; **LSM:** mitjana de mínims quadrats; **PBO:** placebo; **SE:** error estàndard.

Pel que fa als altres LAMA, umeclidini va mostrar superioritat estadística respecte a tiotropi i no inferioritat respecte a glicopirroni pel que fa a funció pulmonar en la població per protocol. Com es pot veure a la taula 3, en les dues comparacions el marge inferior de l'interval de confiança de la diferència obtinguda en el FEV1 vall a les 12 setmanes és superior a -50 ml, el marge de no inferioritat. D'altra banda, en el cas de la comparació amb tiotropi, el marge inferior de l'interval de confiança és més gran que 0 ml, cosa que demostra la superioritat d'umeclidini. No obstant això, la diferència en el FEV1 vall és de 59 ml, inferior als 100 ml considerats habitualment la mínima diferència de rellevància clínica. Actualment, no està clar si aquesta diferència és apropiada quan es comparen dos tractaments actius i es reconeix que la magnitud pot no ser la mateixa que a les comparacions respecte a placebo. Els resultats van ser molt similars en la població per intenció de tractar. Un anàlisi *post hoc* va mostrar que un 53% dels pacients tractats amb umeclidini van assolir el llindar de 100 ml respecte a un 44% dels pacients tractats amb tiotropi (OR: 1,35 [IC 95% 1,06 a 2,12]).[9]

Taula 3. Resultats d'eficàcia en la variable principal (FEV1 vall) d'umeclidini 55 µg davant de control actiu

Estudi	Umeclidini 55 µg LSM +/- SE (n)	Control actiu LSM +/- SE (n)	Diferència de tractaments (IC 95%); p
201316[9] 12 setmanes	154 ± 11 mL (n [PP] = 489)	**Tiotropi 18 µg** 95 ± 11 mL (n [PP] = 487)	**59 mL (29 a 88)** p < 0,001
201315[10] 12 setmanes	123 ± 10,5 mL (n [PP] = 494)	**Glicopirroni 44 µg** 99 ± 10,5 mL (n [PP] = 492)	**24 mL (-5 a 54)** p > 0,05

IC: interval de confiança; **LSM:** mitjana de mínims quadrats; **PBO:** placebo; **SE:** error estàndard.

En una revisió sistemàtica i metanàlisi en xarxa[11] es van incloure 24 estudis per valorar l'eficàcia relativa d'aclidini, glicopirroni i umeclidini respecte a tiotropi. La comparació indirecta va mostrar una eficàcia comparable entre els diferents LAMA en el canvi respecte al basal del FEV1 vall a les setmanes 12 i 24.

Simptomatologia, qualitat de vida i tolerància a l'exercici

Pel que fa a la **dispnea**, al TDI es van observar diferències d'1 punt respecte a placebo a les 12 (1,0 [IC 95% 0,0 a 2,0]; p = 0,05)[5] i a les 24 setmanes (1,0 [IC 95% 0,5 a 1,5]; p < 0,001),[6] tot i que la diferència només és estadísticament significativa a les 24 setmanes. No es van trobar diferències significatives respecte a tiotropi[9] o glicopirroni.[10]

Els resultats obtinguts en la **qualitat de vida relacionada amb la salut**, mesurada amb l'SGRQ, van mostrar una millora clínica i estadísticament significativa davant de placebo en l'estudi pivot de 12 setmanes (-7,90 [IC 95% -12,20 a -3,60], p < 0,001)[5] i diferències que no van ser clínicament rellevants en un dels dos estudis de combinació amb FF/VI.[7] En l'estudi pivot de 24 setmanes no es va enregistrar aquesta variable[6]. En l'anàlisi de les dades integrades de tots els estudis de 24 setmanes es van observar diferències respecte a placebo, encara que aquestes no van assolir els 4 punts considerats clínicament rellevants (-3,71 [IC 95% -5,64 a -1,77], p < 0,001).[4] Quant a les comparacions directes amb altres LAMA, no es van observar diferències estadísticament significatives en la puntuació de l'SGRQ.[9,10]

Respecte a l'ús de **medicació de rescat,** la reducció comparada amb placebo va ser estadísticament significativa a les 12 setmanes[5] (-0,7 inhalacions/dia [IC 95% -1,3 a -0,1]), però no a les 24.[6] Tanmateix, la rellevància clínica de la diferència és discutible, ja que és inferior a una inhalació al dia. Tampoc no es van trobar diferències significatives entre umeclidini i tiotropi o glicopirroni en aquesta variable.[9,10] Pel que fa a la **tolerància a l'exercici**, els estudis de suport mostren resultats inconsistents.[4]

Exacerbacions

Cap estudi no ha estat dissenyat específicament per avaluar l'efecte d'umeclidini en les **exacerbacions** de l'MPOC. A més a més, l'exacerbació era un criteri de retirada de tots els assaigs. En l'estudi pivot de 24 setmanes el temps fins a la primera exacerbació va ser inclòs com a variable secundària. Umeclidini va mostrar reduir el risc d'exacerbacions un 40% respecte a placebo (HR: 0,6 [IC 95% 0,4 a 1,0], $p < 0,05$), però no es pot inferir significació estadística perquè es va utilitzar una estratègia d'anàlisi dels resultats jerarquitzada.

Pel que fa a la comparació amb altres LAMA, als assaigs que comparen umeclidini amb tiotropi i glicopirroni, la proporció de pacients que van patir una exacerbació va ser una variable de seguretat i els percentatges són molt similars en els diferents grups (11% umeclidini *vs.* 9% tiotropi i 9% umeclidini *vs.* 10% glicopirroni).[9,10] En la revisió sistemàtica i metanàlisi en xarxa esmentada a l'apartat de funció pulmonar, no es van avaluar les exacerbacions.[11]

Dades de seguretat

Les dades de seguretat d'umeclidini procedeixen principalment dels assaigs fase III realitzats durant el seu desenvolupament clínic. Un total de 1.663 pacients van ser tractats amb umeclidini, dels quals 576 van rebre la dosi autoritzada de 55 µg una vegada al dia, amb una duració mitjana de l'exposició de 165 dies. Es considera que la informació de seguretat és limitada en pacients ≥ 75 anys.[4]

El perfil de seguretat d'umeclidini sembla consistent amb els efectes de classe dels LAMA i amb les comorbiditats presents habitualment en els pacients amb MPOC.[4]

En l'anàlisi integrada de les dades de tots els assaigs del programa de desenvolupament clínic d'umeclidini, la incidència d'esdeveniments adversos (EA) del grup d'umeclidini 55 µg (45%) i del grup placebo (41%) va ser similar. El percentatge d'abandonaments per EA va ser lleugerament superior per a umeclidini comparat amb placebo (6% *vs.* 5%).[4] Quant a les dues comparacions directes, la incidència d'EA durant el tractament també va ser similar entre els dos grups: 32% umeclidini *vs.* 30% tiotropi[9] i 37% umeclidini *vs.* 36% glicopirroni,[10] respectivament.

Els EA descrits amb més freqüència en els assaigs clínics van ser la nasofaringitis i la cefalea.[4,9,10] Altres reaccions freqüents recollides a la fitxa tècnica són les infeccions del tracte respiratori superior, les infeccions del tracte urinari, la sinusitis i la taquicàrdia.[3]

La incidència d'esdeveniments cardiovasculars va ser superior en els pacients tractats amb umeclidini 55 µg (8%) que amb placebo (7%). Les reaccions comunicades amb més freqüència van ser les arrítmies cardíaques, seguides de la hipertensió i la isquèmia cardíaca. En el context d'un possible efecte de classe dels LAMA, els esdeveniments cardiovasculars i cerebrovasculars s'han incorporat al pla de gestió de riscos d'umeclidini.[4] La fitxa tècnica especifica que umeclidini s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb alteracions cardiovasculars greus, especialment amb arrítmies cardíaques.[3] D'altra banda, els estudis davant d'altres LAMA mostren que la incidència d'esdeveniments cardiovasculars amb umeclidini va ser similar a la de tiotropi i glicopirroni.[9,10]

Addicionalment, es disposa de l'assaig DB2113359 (n = 562),[12] de 52 setmanes de durada, l'objectiu principal del qual va ser avaluar la seguretat a llarg termini d'umeclidini 113 µg (dosi no autoritzada) i d'umeclidini/vilanterol 113/22 µg (dosi autoritzada 55/22 µg) comparats amb placebo. Es va observar una incidència augmentada de pneumònia i d'infeccions del tracte respiratori inferior amb umeclidini respecte a placebo (3% *vs.* 0% i 3% *vs.* 2%, respectivament). Aquests EA estan generalment associats amb l'MPOC. Encara que la magnitud de la diferència no sembla suficient per establir causalitat, es realitzarà un seguiment d'aquestes reaccions.[4]

Umeclidini no ha estat estudiat en pacients asmàtics ja que van ser exclosos dels estudis. Tampoc no s'hauria d'utilitzar per tractar episodis aguts de broncoespasme. De la mateixa manera que amb altres medicaments inhalats, es pot produir un broncoespasme paradoxal que fa necessària la suspensió del tractament.[3]

A causa de la seva activitat antimuscarínica, umeclidini s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb retenció urinària o amb glaucoma d'angle tancat.[3]

Umeclidini està contraindicat en pacients amb hipersensibilitat al principi actiu i/o excipients. La pols per a inhalació conté lactosa com a excipient, per la qual cosa els pacients amb intolerància hereditària poc freqüent a la galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp o malabsorció de glucosa o galactosa no han d'utilitzar aquest medicament.[3]

Interaccions amb aliments i medicaments[3]

A dosis clíniques d'umeclidini, i a causa de les baixes concentracions plasmàtiques assolides després de la inhalació, és poc probable que es produeixin interaccions clínicament significatives.

- No es recomana l'ús conjunt amb altres **antagonistes muscarínics d'acció perllongada,** ja que es podrien potenciar els seus efectes.
- Umeclidini és un substrat del CYP2D6 i de la P-gp. Tot i així, no s'esperen interaccions medicamentoses clínicament rellevants quan s'administri umeclidini de manera concomitant amb inhibidors del CYP2D6 o inhibidors de la P-gp, ni quan s'administri a pacients metabolitzadors lents del CYP2D6.

Utilització en grups especials[3]

Pacients d'edat avançada. No és necessari realitzar cap ajustament de dosi en pacients > 65 anys.
Pacients pediàtrics. No es disposa de dades en població pediàtrica (< 18 anys).
Insuficiència renal. No és necessari realitzar cap ajustament de dosi en pacients amb insuficiència renal.
Insuficiència hepàtica. No és necessari realitzar cap ajustament de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada. No es disposa de dades en pacients amb insuficiència hepàtica greu, per la qual cosa es recomana utilitzar amb precaució.
Embaràs. Els estudis en animals no indiquen efectes nocius relacionats amb la reproducció. No es disposa de dades en humans.
Lactància. No es disposa de dades en humans sobre l'excreció per la llet materna.

Pla de gestió de riscos[3,4]

Tots els nous medicaments en el moment de la seva comercialització disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una major experiència. Per aquesta raó, l'Agència Europea del Medicament (EMA) sol·licita establir un pla de riscos per a tots els nous fàrmacs autoritzats.

En el cas d'umeclidini, el pla de gestió de riscos inclou quatre riscos potencials: trastorns cardiovasculars i cerebrovasculars, broncoespasme paradoxal, glaucoma d'angle estret i obstrucció i retenció urinària. No es va incloure cap risc identificat.

Com a part del pla de gestió de riscos d'umeclidini, es durà a terme un estudi clínic postautorització davant de tiotropi per caracteritzar el risc d'esdeveniments cardiovasculars i cerebrovasculars en el tractament de l'MPOC. Aquest estudi va començar el febrer de 2016[13] i ha de finalitzar abans del tercer trimestre del 2024.

Costos

Cost incremental

A la taula 4, es presenten els costos del tractament anual amb umeclidini davant dels seus comparadors de referència: tiotropi, salmeterol i formoterol.

Taula 4. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives

	Umeclidini	Tiotropi	Salmeterol	Formoterol
Presentació	-**Incruse®** 55 µg/inh 30 inh	-**Spiriva®** 18 µg/inh 30 inh -**Spiriva Respimat®** 2,5 µg/inh 60 inh*	-**Beglan®**, **Betamican®**, **Inaspir®** i **Serevent®** 25 µg/inh 120 inh -**Beglan®**, **Betamican®**, **Inaspir®**, i **Serevent® Accuhaler®** 50 µg/inh 60 inh	-**Oxis Turbuhaler®** 4,5 µg/inh 60 inh 9 µg/inh 60 inh -**Formatris Novolizer®** 6 µg/inh 60 inh -**Broncoral Neo®**, **Foradil Aerolizer®**, **Formatris Novolizer®**, **Formoterol Stada®**, **Formoterol Aldo-Union®** i **Neblik®** 12 µg/inh 60 inh
Preu envàs (PVP)† (€)**	45,27	18 µg/inh: 49,06 2,5 µg/inh: 47,61	25 µg/inh: 35,84 50 µg/inh: 37,53	4,5 µg/inh: 10,63 9 µg/inh: 21,26 6 µg/inh: 14,17 12 µg/inh: 25,67
Preu unitari (€)	1,51	18 µg/inh: 1,64 2,5 µg/inh: 0,79	25 µg/inh: 0,30 50 µg/inh: 0,63	4,5 µg/inh: 0,17 9 µg/inh: 0,35 6 µg/inh: 0,24 12 µg/inh: 0,43
Posologia	55 µg/24 h	18 µg/24 h (Spiriva®) 5 µg/24 h (Spiriva Respimat®)	50-100 µg/12 h	9-18 µg c/24-12 h (Oxis®) 12-24 µg/12 h (resta)
Cost dia (€)	1,51	18 µg/inh: 1,64 2,5 µg/inh: 1,59	25 µg/inh: 1,20 a 2,40 50 µg/inh: 1,26 a 2,52	4,5 i 9 µg/inh: 0,35 a 1,40 6 µg/inh: 0,96 a 1,92 12 µg/inh: 0,86 a 1,72
Cost tractament anual (€)	551,15	18 µg/inh: 598,60 2,5 µg/inh: 580,35	25 µg/inh: 438 a 876 50 µg/inh: 459,90 a 919,80	4,5 i 9 µg/inh:127,75 a 511 6 µg/inh: 350,40 a 700,8 12 µg/inh: 313,9 a 627,8
Cost incremental anual (cost umeclidini - cost comparador)§	**REF**	18 µg/inh: **- 47,45 €** 2,5 µg/inh: **- 29,2 €**	25 µg/inh: **- 105,85 €** (+113,15 a -324,85) 50 µg/inh: **-138,70 €** (+91,25 a -368,65)	4,5 i 9 µg/inh: **+231,98 €** (+423,80 a +40,15) 6 µg/inh: **+25,55 €** (+200,75 a -149,65) 12 µg/inh: **+80,3 €** (+237,25 a -76,65)

inh: inhalació.
* Cada cartutx proporciona 60 inhalacions (equivalent a 30 dosis).
**En cas de més d'una presentació disponible, correspon a la mitjana del preu de les presentacions,
† PVP IVA, consultat en el Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, desembre de 2016.
§ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 5, es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització d'umeclidini.

Taula 5. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre umeclidini en la indicació avaluada

Institució	Àmbit	Recomanació
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Austràlia	Es recomana incloure umeclidini en el finançament de l'SNS per al tractament de l'MPOC.[14] [07/2014]
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Gal·les	Umeclidini es recomana com una opció de tractament per al seu ús en l'SNS com a tractament BD de manteniment per alleujar els símptomes en pacients amb MPOC.[15] [11/2014]
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	S'accepta l'ús d'umeclidini en l'SNS com a tractament BD de manteniment per a l'alleujament de símptomes en pacients amb MPOC, i es considerar una alternativa a altres LAMA.[16] [12/2014]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	Umeclidini és una alternativa als altres LAMA disponibles. No existeixen dades que mostrin que és més segur. Ofereix un estalvi modest respecte a tiotropi, però no respecte a altres LAMA més nous com a glicopirroni. No es poden fer comparacions de tiotropi amb altres LAMA perquè no hi ha estudis disponibles.[17] [01/2015]
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	Es recomana l'ús d'umeclidini per al tractament a llarg termini de l'MPOC, incloent-hi bronquitis crònica i emfisema, amb els criteris següents: - Registrat d'una forma similar als altres LAMA emprats en monoteràpia per al tractament de l'MPOC. - Limitat a monoteràpia - El cost del pla terapèutic amb umeclidini no hauria de superar el cost d'altres LAMA en monoteràpia.[18] [09/2015]
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	S'aprova el finançament d'umeclidini a l'SNS per al tractament de l'MPOC.[19] [01/2016]
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWIG)	Alemanya	Es considera que el benefici afegit d'umeclidini per al tractament de l'MPOC no està provat.[20] [10/2016]

BD: broncodilatador; **LAMA:** anticolinèrgics de llarga durada; **SNS:** Sistema Nacional de Salut.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa es realitza entre umeclidini i els tractaments considerats de referència (tiotropi, salmeterol o formoterol).

1. Eficàcia comparada

Es disposa d'un assaig comparatiu directe d'umeclidini a les dosis autoritzades davant de tiotropi, considerat el LAMA de referència, de 12 setmanes de durada. Tot i que umeclidini ha demostrat ser estadísticament superior a tiotropi en la funció pulmonar, la diferència observada de 59 ml no arriba a la magnitud considerada com a clínicament rellevant. No es van observar diferències en la dispnea, en la qualitat de vida relacionada amb la salut ni en l'ús de medicació de rescat. L'estudi no estava dissenyat ni tenia la durada suficient per avaluar l'eficàcia d'umeclidini en la reducció de les exacerbacions. També cal tenir en compte que no es van incloure pacients amb una limitació molt greu del flux aeri (GOLD 4, FEV1 < 30%).

En tots els assaigs en què es basa l'avaluació d'umeclidini es permetia l'ús de corticoides inhalats, per la qual cosa les dades en monoteràpia són limitades.

No es disposa d'assaigs comparatius directes davant dels LABA de referència.

A diferència d'umeclidini, els medicaments de referència han demostrat tenir un impacte en la reducció de les exacerbacions de l'MPOC, que és un del objectius del tractament farmacològic d'aquesta malaltia.

Conclusió: **inferior** a tiotropi; **no concloent** davant de salmeterol i formoterol.

2. Seguretat comparada

El perfil de seguretat d'umeclidini sembla consistent amb els efectes de classe dels LAMA i amb les comorbiditats presents en els pacients amb MPOC. La comparació directa mostra que el perfil de reaccions adverses d'umeclidini i tiotropi és similar.

La seguretat a llarg termini d'umeclidini no es coneix. Atès que es tracta d'un nou principi actiu l'EMA va incloure en el pla de minimització de riscos la realització d'un estudi postautorització per avaluar el risc d'efectes cardiovasculars i cerebrovasculars a llarg termini en comparació amb tiotropi.

Conclusió: **similar** a tiotropi; **no concloent** davant de salmeterol i formoterol.

3. Pauta comparada

Umeclidini s'administra una vegada al dia mitjançant el dispositiu multidosi de pols seca Ellipta®. Tiotropi s'administra una vegada al dia mitjançant el dispositiu de pols seca Handilaher® o l'inhalador de boira fina Respimat®. Formoterol i salmeterol s'administren habitualment dues vegades al dia i estan disponibles en diferents dispositius inhaladors de pols seca (Accuhaler®, Aerolizer®, Novolizer®, Turbuhaler®) i de cartutx pressuritzat.

Conclusió: **similar** a tiotropi; **superior** a formoterol i salmeterol.

4. Cost comparat

El cost d'umeclidini és inferior al cost de tiotropi. Comparat amb els LABA, tot i que el cost incremental varia en un sentit o un altre en funció de la dosi i la presentació considerades, en general el cost és inferior al de salmeterol i superior al de formoterol.

Conclusió: **inferior** a tiotropi i salmeterol; **superior** a formoterol.

CONCLUSIÓ I DICTAMEN

Umeclidini és un LAMA més per al tractament de manteniment de l'MPOC de moderada a molt greu. Es desconeix el seu impacte en la prevenció de les exacerbacions i no ha mostrat ser clínicament superior a tiotropi en la millora de la funció pulmonar, en la reducció de la simptomatologia ni en la millora de la qualitat de vida. Per tant, es recomana continuar emprant els tractaments broncodilatadors de referència (tiotropi, salmeterol i formoterol).

DICTAMEN	
A	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
B	El seu ús és adequat en situacions concretes.
C	**Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.**
D	Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME UMECLIDINI. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS							
Referència	**Tipus d'estudi i objectiu**	**Població estudiada**	**Pauta de tractament**	**Variables de mesura**	**Resultats**	**Comentaris**	**Qualitat de l'estudi** Escala Jadad[#]
Feldman *et al.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Apr 7;11:719-30. **Ref. 9** **Estudi 201316** Núm. reg. a Clinicaltrials.gov NCT02207829 **Finançat per**: GlaxoSmithKline	**Disseny:** ACA, multicèntric, CD, doble simulació, de grups paral·lels, comparat amb control actiu. **Durada:** 12 setmanes. **Objectiu principal:** valorar si UMEC és no inferior a TIO, avaluat mitjançant la FEV1 vall a la setmana 12, en pacients simptomàtics amb MPOC moderada-greu.	**- Criteris d'inclusió:** pacients ≥ 40 anys, diagnòstic d'MPOC segons la definició de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society, història de tabaquisme ≥ 10 paquets/any, limitació del flux aeri (relació FEV1/FVC postbroncodilatador < 0,7), FEV1 = 30-70% del valor normal previst, puntuació ≥ 2 en l'mMRC. Es permetia l'ús de salbutamol com a teràpia de rescat i de corticoides inhalats com a teràpia de manteniment. **- Principals criteris d'exclusió:** embaràs, asma o un altre estat de salut que pugui afectar la funció pulmonar (malaltia cardíaca inestable o potencialment mortal, malaltia neurològica), cirurgia de reducció del volum pulmonar, hospitalització per MPOC/pneumònia durant les 12 setmanes prèvies al cribratge.	**PP** **N = 976** UMEC 55 µg + PBO TIO qd **n = 489** TIO 18 µg + PBO UMEC qd **n = 487** **ITT** **N = 1017** UMEC 55 µg+ PBO TIO qd **n = 509** TIO 18 µg + PBO UMEC qd **n = 508**	**EFICÀCIA** **Variable principal:** - Diferència FEV1 vall a la setmana 12 *vs.* TIO en la població PP. **Altres variables de funció pulmonar mesurades en la població ITT:** - Diferència FEV1 vall a la setmana 12 *vs.* TIO. **Variables enregistrades pels pacients mesurades en la població ITT:** - Diferència TDI al dia 84 *vs.* TIO. - Diferència SGRQ al dia 84 *vs.* TIO. - Diferència nombre mitjà d'inhalacions de salbutamol al dia durant 12 setmanes *vs.* TIO. **SEGURETAT** - Reaccions adverses. - Reaccions adverses relacionades amb el tractament. - Pacients amb exacerbacions.	**EFICÀCIA** - Diferència FEV1 vall PP LSM: 59 ml (IC 95% 29 a 88); p < 0,001 - Diferència FEV1 vall ITT LSM: 53 ml (IC 95% 25 a 81); p < 0,001 - Diferència TDI dia 84 LSM: 0,06 (IC 95% -0,30 a 0,42); p = 0,746 - Diferència SGRQ dia 84 LSM: -0,46 (IC 95% -2,04 a 1,13); p = 0,571 - Diferència nombre mitjà d'inhalacions de salbutamol al dia durant 12 setmanes: LSM: 0,0 (IC 95% -0,2 a 1); p = 0,557 **SEGURETAT** - Reaccions adverses, n (%) UMEC: 165 (32) TIO: 153 (30) - Reaccions adverses relacionades amb el tractament, n (%) UMEC: 17 (3) TIO: 8 (2) - Pacients amb exacerbacions, n (%) UMEC: 58 (11) TIO: 48 (9)	**Comparador**: adequat. El comparador és tiotropi, el LAMA amb què hi ha més experiència i que ha demostrat proporcionar millores en la funció pulmonar, reduir els símptomes, millorar la qualitat de vida i prevenir les exacerbacions. **Variables de mesura**: adequades. **Criteris d'inclusió i d'exclusió dels pacients**: es van excloure pacients amb asma, amb malaltia cardíaca inestable o greu i que havien estat hospitalitzats per MPOC/pneumònia durant les 12 setmanes prèvies al cribratge. **Altres biaixos o limitacions**: es permetia l'ús de corticoides inhalats com a teràpia de manteniment. La durada de l'estudi no és suficient per comparar l'eficàcia en les exacerbacions.	**Total 3 punts** Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Cegament adequat: -1. Les càpsules d'UMEC i TIO estaven marcades de forma diferent**.**

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CD**: cegament doble; **FEV1:** volum expiratori forçat en el primer segon; **FVC:** capacitat vital forçada; **ITT**: intenció de tractar; **LSM**: mitjana de mínims quadrats; **mMRC**: escala modificada del Medical Research Council; **MPOC**: malaltia pulmonar obstructiva crònica; **PP**: per protocol; **SGRQ:** qüestionari respiratori de St. George; **TDI:** índex transicional de dispnea; **TIO**: tiotropi; **UMEC**: umeclidini.

[#] Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

INFORME UMECLIDINI. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS							
Referència	**Tipus d'estudi i objectiu**	**Població estudiada**	**Pauta de tractament**	**Variables de mesura**	**Resultats**	**Comentaris**	**Qualitat de l'estudi** Escala Jadad[#]
Rheault *et al.* ERJ Open Res. 2016 Apr 27;2(2). pii: 00101-2015 **Ref.** [10] **Estudi 201315** Núm. reg. a Clinicaltrials.gov NCT02236611 **Finançat per**: GlaxoSmithKline	**Disseny:** ACA, multicèntric, obert, de grups paral·lels, comparat amb control actiu. **Durada:** 12 setmanes. **Objectiu principal:** Valorar si UMEC és no inferior a GLICO, avaluat mitjançant la FEV1 vall a la setmana 12, en pacients simptomàtics amb MPOC moderada-greu.	**- Criteris d'inclusió**: pacients de ≥ 40 anys, diagnòstic d'MPOC segons la definició de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society, història de tabaquisme de ≥ 10 paquets/any, limitació del flux aeri (relació FEV1/FVC postbroncodilatador < 0,7), FEV1 = 30 – 70% del valor normal previst, puntuació ≥ 2 en l'mMRC. Es permetia l'ús de salbutamol com a teràpia de rescat i de corticoides inhalats com a teràpia de manteniment. **- Criteris d'exclusió**: asma o altra malaltia respiratòria, cirurgia de reducció del volum pulmonar o hospitalització per MPOC/pneumònia durant les 12 setmanes prèvies al cribratge, ús d'oxigen durant un període de temps llarg.	**PP** **N = 986** UMEC 55 µg qd **n = 494** GLICO 44 µg qd **n = 495** **ITT** **N = 1.034** UMEC 55 µg qd **n = 516** GLICO 44 µg qd **n = 518**	**EFICÀCIA** **Variable principal:** - Diferència FEV1 vall a la setmana 12 *vs.* GLICO en la població PP. **Altres variables de funció pulmonar mesurades en la població ITT:** - Diferència FEV1 vall a la setmana 12 *vs.* GLICO. **Variables enregistrades pels pacients mesurades en la població ITT:** - Diferència TDI al dia 84 *vs.* GLICO. - Diferència SGRQ al dia 84 *vs.* GLICO. - Diferència nombre mitjà d'inhalacions de salbutamol al dia durant 12 setmanes *vs.* GLICO. **SEGURETAT** - Reaccions adverses. - Reaccions adverses relacionades amb el tractament. - Pacients amb exacerbacions.	**EFICÀCIA** - Diferència FEV1 vall PP LSM: 24 ml (IC 95% -5 a 54) - Diferència FEV1 vall ITT LSM: 33 ml (IC 95% 5 a 61) - Diferència TDI dia 84 LSM: 0,08 (IC 95% -0,24 a 0,40); p = 0,636 - Diferència SGRQ dia 84 LSM: -0,64 (IC 95% -2,17 a 0,88); p = 0,406 - Diferència nombre d'inhalacions de salbutamol al dia durant 12 setmanes: LSM: -0,1 (IC 95% -0,2 a 0,1); p = 0,556 **SEGURETAT** - Reaccions adverses, n (%) UMEC: 193 (37) GLICO: 188 (36) - Reaccions adverses relacionades amb el tractament, n (%) UMEC: 17 (3) GLICO: 18 (3) - Pacients amb exacerbacions, n (%) UMEC: 47 (9) GLICO: 51 (10)	**Comparador**: adequat. El comparador és glicopirroni, un altre LAMA. **Variables de mesura**: adequades. **Criteris d'inclusió i d'exclusió dels pacients**: es van excloure pacients amb asma i que havien estat hospitalitzats per MPOC/pneumònia durant les 12 setmanes prèvies a l'estudi. **Altres biaixos o limitacions**: el disseny de l'estudi és obert. Es permetia l'ús de corticoides inhalats com teràpia de manteniment. La durada de l'estudi no és suficient per comparar l'eficàcia en les exacerbacions.	**Total 2 punts** Aleatorització: 1. Cegament doble: 0. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Cegament adequat: -1.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **FEV1:** volum expiratori forçat en el primer segon; **FVC:** capacitat vital forçada; **GLICO**: glicopirroni; **ITT**: intenció de tractar; **LSM**: mitjana de mínims quadrats; **mMRC**: escala modificada del Medical Research Council; **MPOC**: malaltia pulmonar obstructiva crònica; **PP**: per protocol; **SGRQ:** qüestionari respiratori de St. George; **TDI:** índex transicional de dispnea; **UMEC**: umeclidini.
[#] Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		UMECLIDINI (UME) 55 µg	**TIOTROPI (TIO) 18 µg**
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	**EA**	32%	30%
	EA greus no fatals	3%	3%
TAXA D'ABANDONAMENTS	**Abandonaments per EA *vs.* placebo**	6%	-
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	**Nens**	No es disposa de dades en població pediàtrica (< 18 anys).	No es disposa de dades en població pediàtrica (< 18 anys).
	Ancians	No és necessari realitzar cap ajustament de dosi en pacients majors de 65 anys.	No és necessari realitzar cap ajustament de dosi en pacients geriàtrics.
	Embaràs	No es disposa de dades en humans.	Es disposa d'una quantitat molt limitada de dades en humans.
	Lactància	No es disposa de dades en humans sobre l'excreció en la llet materna.	No es disposa de dades en humans sobre l'excreció en la llet materna.
	Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari realitzar cap ajustament de dosi en pacients amb IH lleu o moderada. No es disposa de dades en pacients amb IH greu, per la qual cosa es recomana utilitzar amb precaució.	No és necessari realitzar cap ajustament de dosi en pacients amb IH.
	Insuficiència renal (IR)	No és necessari realitzar cap ajustament de dosi en pacients amb IR.	En pacients amb IR de moderada a greu (aclariment de creatinina ≤ 50 ml/min), només s'ha d'utilitzar si el benefici supera el risc. No es disposa de dades en pacients amb IR greu.
INTERACCIONS	**Impacte sobre la salut**	No es recomana l'ús conjunt amb altres antagonistes muscarínics d'acció prolongada ja que es podrien potenciar els seus efectes adversos.	No es recomana l'ús conjunt amb altres fàrmacs anticolinèrgics.
EFECTE DE CLASSE		A causa de la seva activitat antimuscarínica, s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb retenció urinària o amb glaucoma d'angle tancat.	A causa de la seva activitat anticolinèrgica, s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb glaucoma d'angle estret, hiperplàsia prostàtica o obstrucció del coll de bufeta.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits. El dispositiu inhalador (Ellipta®) disposa d'alguns elements de seguretat. No requereix recàrrega.	Requereix manipulació del dispositiu (Handihaler® i Respimat®) en la recàrrega.
PLA DE GESTIÓ DE RISCOS		S'ha sol·licitat la realització d'un estudi clínic postautorització davant de tiotropi per caracteritzar el risc d'esdeveniments cardiovasculars i cerebrovasculars en el tractament de l'MPOC.	-
SEGURETAT A LLARG TERMINI		No establerta Es disposa d'un assaig de seguretat d'umeclidini 113 µg qd (posologia no autoritzada) de 52 setmanes	Tiotropi és el LAMA amb què hi ha més experiència.

EA: esdeveniment advers; **IH:** insuficiència hepàtica; **IR:** insuficiència renal; **LAMA:** anticolinèrgic de llarga durada; **qd:** una vegada al dia; **TIO:** tiotropi; **UME:** umeclidini.

Bibliografia

1. Global initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Actualització; 2017 [citat desembre 2016]. Disponible a: http://www.goldcopd.org/
2. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en l'atenció primària i comunitària. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocols/Malaltia_pulmonar_obstructiva_cronica/Pauta_MPOC_PHFAPC_CatSalut_2014.pdf
3. Incruse. Ficha técnica autorizada. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); [citat desembre 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002809/WC500167430.pdf
4. CHMP Assessment report for Incruse Respimat. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); [citat desembre 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002809/WC500167431.pdf
5. Trivedi R, Richard N, Metha R, Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. Eur Respir J. 2014; 43(1):72-81.
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 µg in COPD. Respir Med. 2013;107(10):1538-46.
7. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, Donald A, Ali R, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. Respir Med. 2015;109(9):1155-63.
8. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. COPD. 2016;13(1):1-10.
9. Feldman G, Maltais F, Khindri S, Vahdati-Bolouri M, Church A, Fahy WA, et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 µg compared with tiotropium 18 µg in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:719-30.
10. Rheault T, Khindri S, Vahdati-Bolouri M, Church A, Fahy WA. A randomised, open-label study of umeclidinium versus GLICOpyrronium in patients with COPD. ERJ Open Res. 2016 Apr 27;2(2):pii: 00101-2015.
11. Ismaila AS, Huisman EL, Punekar YS, Karabis A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015:10:2495-517.
12. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 µg and umeclidinium 125 µg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Respir Res. 2014;15:78.
13. GlaxoSmithKline clinical study register. Study ID: 201038. [Citat desembre 2016] Disponible a: https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201038#ps
14. Umeclidinium (as bromide), 62,5 micrograms/actuation, inhalation: powder for, 30 actuations, Incruse® ellipta®, GlaxoSmithKline Autralia Pty LTD. Public Summary Document. Pharmaceutical Benefits Advisory Commitee (PBAC); July 2014.
15. Final Appraisal Recommendation- 3514: Umeclidinium (Incruse®) 55 micrograms inhalation powder. Penarth (Wales, United Kingdom): All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG); November 2014.
16. Umeclidinium, 55 micrograms, powder for inhalation. Incruse®. No:104/14. Product Update. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); December 2014.
17. ESNM52. Chronic obstructive pulmonary disease: umeclidinium inhaler (Incruse). National Institute for Health and Care Excellence (NICE); gener 2015 [citat desembre 2016]. Disponible a: https://www.nice.org.uk/advice/esnm52/chapter/Full-evidence-summary
18. Canadian Drug Expert Committee (CDEC) final recommendation. Umeclidinium bromide. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); setembre 2015 [citat desembre 2016]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0422_Incruse_Ellipta_Sept-22-15.pdf
19. Avis de la Commission de la Transparence. Umeclidinium. Haute Autorité de Sante (HAS); gener 2016 [citat desembre 2016]. Disponible a: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14782_INCRUSE_PIS_INS_Avis2_CT14782.pdf´
20. Press releases. Umeclidinium for symptom relief in COPD: added benefit not proven. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWIG); maig 2016 [citat desembre 2016]. Disponible a: https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/umeclidinium-for-symptom-relief-in-copd-added-benefit-not-proven.7316.html

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC) del Servei Català de la Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:
Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Umeclidini en el tractament de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.

© 2017, Generalitat de Catalunya Departament de Salut

Edita: Servei Català de la Salut.

1a edició: abril 2017. Barcelona.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: http://creativecommons.org/licenses/bync-sa/4.0/deed.ca

ww.gencat.cat/catsalut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut