

Bromur d'umeclidini

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).

Punts clau

- Bromur d'umeclidini (UME) és un anticolinèrgic de llarga durada (LAMA) que s'administra una vegada al dia mitjançant un dispositiu de pols seca. Indicat en el tractament broncodilatador de manteniment en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC). Comparteix mecanisme d'acció amb tiotropi, bromur d'aclidini i bromur de glicopirroni.
- En assajos de 12 a 24 setmanes de durada, bromur d'umeclidini ha mostrat millores en la funció pulmonar comparat amb placebo.
- No ha demostrat millorar la qualitat de vida, la tolerància a l'exercici ni reduir la medicació de rescat.
- Bromur d'umeclidini no ha demostrat reduir el nombre d'exacerbacions.
- El perfil de seguretat de bromur 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.
- No es disposa d'estudis comparatius directes, a la dosi autoritzada, davant de tiotropi o altres broncodilatadors considerats de referència que sí que han demostrat reduir els símptomes, millorar l'estat de salut i prevenir les exacerbacions.

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

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN BROMUR D'UMECLIDINI

N.03/2016

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Incruse® 55 mcg, pols per a inhalació.
GlaxoSmithKline, SA

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Lactosa

CODI ATC

R03BB07

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Abril del 2014

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Novembre del 2015

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

La malaltia pulmonar obstructiva crònica és un trastorn pulmonar progressiu caracteritzat per una limitació crònica al flux aeri, poc reversible i associada a una reacció inflamatòria exacerbada de les vies aèries i del parènquima pulmonar davant de partícules o gasos nocius. Els seus símptomes predominants són dispnea, tos crònica, expectoració i infeccions freqüents¹⁻⁴.

Els objectius del tractament farmacològic són reduir la simptomatologia, disminuir la freqüència i gravetat de les exacerbacions i millorar l'estat de salut i la tolerància a l'exercici. El tractament ha de ser escalonat i progressiu, ajustant-se a la gravetat de l'MPOC, a l'estat clínic del pacient i a la resposta davant dels diferents tractaments¹⁻⁴.

La primera opció en el tractament de l'MPOC estable són els broncodilatadors inhalats (BD) 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) o anticolinèrgics de llarga durada (LAMA). En cas de no aconseguir 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 + LABA + CSI¹.

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 tiotropi com a LAMA de primera línia i formoterol o salmeterol com a LABA.

Bromur d'umeclidini és el quart LAMA disponible per al tractament de l'MPOC. Ha demostrat millorar la funció pulmonar als 6 mesos en pacients amb MPOC entre moderada a molt greu, però no s'han observat millores rellevants en l'alleujament de la simptomatologia, la qualitat de vida ni la tolerància a l'exercici, ni tampoc ha demostrat reduir les exacerbacions.

Bromur d'umeclidini és ben tolerat i en general el seu perfil de seguretat és consistent amb els efectes de classe coneguts d'altres LAMA i les comorbiditats presents en els pacients amb MPOC. Els efectes adversos cardiovasculars observats seran objecte d'un pla de minimització de riscos. La seva pauta és similar a la resta de LAMA, i s'administra mitjançant un nou dispositiu inhalador de pols seca multidosi.

En l'actualitat, no es disposa d'assajos comparatius directes davant de cap dels tractaments recomanats.

Bromur d'umeclidini no disposa d'informació d'eficàcia ni de seguretat davant d'altres broncodilatadors amb més experiència d'ús que, a diferència d'aquest, sí que han demostrat reduir els símptomes, millorar l'estat de salut i reduir les exacerbacions.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

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

Mecanisme d'acció⁵

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

Dades farmacocinètiques⁵

Després de la inhalació, la C_{màx} de bromur d'umeclidini es va assolir als 5-15 minuts, i la seva biodisponibilitat absoluta va ser del 13% de la dosi alliberada.

Bromur d'umeclidini es metabolitza principalment mitjançant el CYP2D6 i és substrat de la glicoproteïna-P. Les principals vies metabòliques són l'oxidativa seguida de conjugació, que dona lloc a diversos metabòlits d'activitat farmacològica reduïda amb exposició sistèmica baixa.

Posologia i forma d'administració⁵


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

Cada inhalació proporciona una dosi alliberada pel broquet de l'inhalador de 55 mcg d'umeclidini (que equival a 65 mcg de bromur d'umeclidini). Això es correspon amb una dosi predispensada de 62,5 mcg d'umeclidini (que equival a 74,2 mcg de bromur d'umeclidini).

Dispositiu inhalador⁵

El dispositiu d'administració de bromur 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'inhalï el medicament, es perd la dosi. Incorpora un comptador que indica el nombre de dosis restants.

	Dispositiu	Ellipta®
	Tipus	Inhalador de pols seca
	Uni/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 de bromur d'umeclidini va incloure un total de 7 assajos clínics fase III, que van avaluar diferents dosis de bromur d'umeclidini⁶:

- Tres assajos comparats amb placebo: un de 12 setmanes (AC4115408) i 2 de 24 setmanes (DB2113361 i DB2113373).
- Un amb control actiu (tiotropi) de 24 setmanes (DB2113374); dosi: 113 mcg d'umeclidini.
- Dos assajos de suport, de 12 setmanes (DB2114417 i DB2114418).

- Un assaig de seguretat de 52 setmanes (DB2113359); dosi: 113 mcg d'umeclidini.

Adicionalment es disposa d'un parell d'estudis que van avaluar la contribució d'umeclidini afegit a furoat de fluticasona/vilanterol (FF/VI) (92/22 mcg) com a tractament triple en l'MPOC respecte de placebo.

Aquest informe es basa en els estudis que han avaluat la dosi autoritzada de 55 mcg d'umeclidini (que correspon a una dosi predispensada de 62,5 mcg)⁶ (taula 1).

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

Estudis	Disseny	Durada	Població (N)	Intervenció	Grup control	Variable principal de resultat
Estudis pivots						
Estudi AC4115408⁷	ACA, multicèntric, DC, de grups paral·lels, controlat amb placebo (1:1:1)	12 setmanes	Pacients en estadi GOLD II (45%), III (39%) i IV (16%), (FEV ₁ ≤ 70%) (n = 206)	UMEC 55 mcg UMEC 113 mcg	PBO qd	Funció pulmonar (FEV1 vall)
Estudi DB2113373⁸	ACA, multicèntric, DC, de grups paral·lels, controlat amb placebo (3:3:3:2)	24 setmanes	Pacients en estadi GOLD II (46%), III (41%) i IV (11%), (FEV ₁ ≤ 70%) (n = 1.532)	UMEC 55 mcg UMEC/VI 55/22 mcg VI 22 mcg	PBO qd	Funció pulmonar (FEV1 vall)
Estudis de suport						
Estudi DB2114417⁶	ACA, multicèntric, DC, creuat, de dos períodes i de disseny en blocs incomplets controlat amb placebo	12 setmanes	GOLD II-III (FEV ₁ ≥ 35%) (n = 348)	UMEC/VI 55/22 mcg UMEC/VI 113/22 mcg UMEC 55 mcg UMEC 113 mcg VI 22 mcg	PBO qd	Funció pulmonar i capacitat d'exercici (FEV1 vall i temps de resistència a l'exercici a les 3 hores postdosi)
Estudi DB2114418⁶	ACA, multicèntric, DC, creuats, de dos períodes i de disseny en blocs incomplets controlat amb placebo	12 setmanes	GOLD II-III (FEV ₁ ≥ 35%) (n = 307)	UMEC/VI 55/22 mcg UMEC/VI 113/22 mcg UMEC 55 mcg UMEC 113 mcg VI 22 mcg	PBO qd	Funció pulmonar i capacitat d'exercici (FEV1 vall i temps de resistència a l'exercici a les 3 hores postdosi)

Taula 1. Característiques dels assajos clínics fase III d'umeclidini 55 mcg (dosi autoritzada) (Continuació)

Altres estudis					
Estudis 200109 i 200110^a	ACA, multicèntrics, DC, de grups paral·lels	12 setmanes	Pacients en estadi GOLD II, III i IV (FEV1 ≤ 70%) Estudi 200109 n = 619 Estudi 200110 n = 619	UMEC 55 mcg + FF/VI 92/22 mcg UMEC 113 mcg + FF/VI 92/22 mcg	PBO + FF/VI 92/22 mcg Funció pulmonar (FEV1 vall)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **DC:** cegament doble; **FEV1:** volum expiratori forçat en el primer segon; **FF:** furoat de fluticasona; **MPOC:** malaltia pulmonar obstructiva crònica; **PBO:** placebo; **qd:** una vegada al dia; **UMEC:** umeclidini; **VI:** vilanterol.

Es van incloure pacients > 40 anys, amb història de tabaquisme ≥ 10 paquets/any i amb diagnòstic d'MPOC segons la classificació GOLD (relació FEV1/capacitat vital forçada [FVC] postbroncodilatador < 0,7), amb un grau de gravetat moderada-molt greu (FEV1 ≤ 70 %) i una puntuació ≥ 2 en l'escala modificada del Medical Research Council (mMRC)^a, que implica un nivell elevat de símptomes de dispnea (categories GOLD: B o D). En els dos estudis, l'objectiu principal dels quals era avaluar l'efecte sobre la capacitat d'exercici i la funció pulmonar, no es van incloure pacients amb MPOC molt greu (límit inferior del FEV1 ≥ 35 %), i els pacients havien de tenir una capacitat funcional residual ≥ 120%. En tots els estudis es van excloure pacients amb asma i malaltia cardiovascular clínicament rellevant no controlada⁶. Es permetia l'ús de corticoides inhalats i broncodilatadors de curta durada.

La variable principal va ser el canvi respecte al valor basal del FEV1 vall, a les 12 setmanes (AC4115408) i a les 24 setmanes (DB2113373). Es va considerar 100 ml 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 12 setmanes.

Com a objectius secundaris es van incloure altres variables de funció pulmonar com el FEV1 de 0-6 hores postdosi, la dispnea (mesurada mitjançant l'índex transicional de dispnea [TDI])^b, la qualitat de vida relacionada amb la salut valorada mitjançant el Qüestionari Respiratori de St. George (SGRQ)^c, l'ús de medicació de rescat i el temps fins a la primera exacerbació.

El disseny dels estudis pivots va utilitzar un procediment estadístic escalonat descendent, de tal manera que només si totes les comparacions assolien una significació estadística en l'ordre jeràrquic, es podien seguir analitzant les comparacions de nivells inferiors. En conseqüència, d'algunes de les comparacions no es poden inferir conclusions respecte a la seva significació estadística.

Dades d'eficàcia

Funció pulmonar

Umeclidini 55 mcg 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** respecte a placebo va ser de 127 ml a les 12 setmanes i de 115 ml a les 24 setmanes, així doncs,

aquestes diferències van ser superiors als 100 ml que es van establir com a clínicament significatius^{7,8}. Tanmateix, la rellevància dels resultats és discutible, ja que l'interval de confiança és molt ampli i el marge inferior del mateix en ambdós casos va ser menor a 100 ml.

^a Escala modificada del Medical Research Council (mMRC): escala de 0 a 4 de valoració de la dispnea, en què la puntuació més alta expressa més limitació funcional.

^b Índex transicional de dispnea: qüestionari de mesura de dispnea que va de -9 a +9. S'utilitza per mesurar el canvi en la dispnea respecte de la situació basal. Com més baixa la puntuació, més deteriorament en la gravetat de la dispnea. S'ha proposat com a clínicament significativa una diferència mínima d'1 punt.

^c Qüestionari Respiratori de St. George: qüestionari de mesura de qualitat de vida en pacients amb malalties pulmonars cròniques. Puntuacions que van de 0 a 100. Les puntuacions superiors indiquen més limitacions. S'ha proposat com a clínicament significativa una diferència de -4 punts.

Taula 2. Resultats d'eficàcia en la variable principal (FEV1 vall) d'umeclidini 55 mcg respecte a placebo

Estudi	Umeclidini 55 mcg LSM +/- SE (N)	Placebo LSM +/- SE (N)	Diferència de tractaments (IC95%); p
AC4115408⁷ 12 setmanes	120 ± 26 ml (n = 69)	-7 ± 28 ml (n = 68)	127 ml (52 a 202) p < 0,001
DB2113373⁸ 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.

En els estudis de combinació d'umeclidini amb FF/VI, les diferències en el FEV1 a la setmana 12 van ser de 124 ml (93 a 154 ml) i de 122 ml (91 a 152 ml) davant de FF/VI⁹.

En una revisió sistemàtica i metanàlisi en xarxa¹⁰ es van incloure 24 estudis per valorar l'eficàcia relativa d'aclidini, glicopirroni i umeclidini amb tiotropi. La comparació indirecta mostra una eficàcia comparable en la millora del FEV1 en les setmanes 12 i 24 entre els diferents LAMA. No es van avaluar altres variables a més llarg termini com les exacerbacions. Els factors relacionats amb el dispositiu inhalador es poden considerar limitacions de l'estudi.

Simptomatologia, qualitat de vida i tolerància a l'exercici

Pel que fa al TDI, es van observar diferències d'1 punt respecte a placebo, que només van ser estadísticament significatives en l'estudi de 24 setmanes^{7,8}.

Els resultats obtinguts en la mesura de la qualitat de vida relacionada amb la salut van mostrar millora clínica i estadísticament significativa respecte a placebo només en l'estudi de 12 setmanes de durada^{7,8} i diferències que no van ser clínicament rellevants en un

dels 2 estudis combinats amb FF/VI⁹. 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 [IC95% -5,64 a -1,77, p < 0,001]⁶.

Respecte a l'ús de la medicació de rescat, la reducció comparada amb placebo no va ser clínicament rellevant. No es van trobar diferències pel que fa a la tolerància a l'exercici^{6,8}.

Exacerbacions

Cap estudi no ha estat dissenyat específicament per avaluar l'efecte d'umeclidini en les exacerbacions de l'MPOC, i aquells pacients que van tenir exacerbacions van ser retirats dels estudis. En el DB2113373⁸, de 24 setmanes, el temps fins a la primera exacerbació va ser inclòs com a variable secundària. Bromur d'umeclidini va mostrar una millora en el risc de patir una exacerbació respecte a placebo (HR: 0,6; IC95% 0,4 a 1,0); tanmateix, no va ser possible inferir significació estadística en aquesta comparació. El percentatge d'exacerbacions va ser de 13% en el grup placebo i de 7% a 9% als braços actius.

Dades de seguretat⁶

Les dades de seguretat sobre bromur d'umeclidini procedeixen dels assajos fase III efectuats durant tot el seu desenvolupament clínic amb un total de 1.663 pacients que van ser tractats amb bromur d'umeclidini, dels quals 576 van rebre la dosi recomanada de 55 mcg una vegada al dia, amb una exposició mitjana en els grups d'umeclidini de 165 dies. Es considera que la informació de seguretat és limitada en pacients ≥ 75 anys.

Reaccions adverses

El perfil de seguretat de bromur d'umeclidini sembla similar al dels altres LAMA (broncospasme, efectes anticolinèrgics i cardiovasculars). Els efectes adversos (EA) descrits amb més freqüència en els assajos clínics

van ser nasofaringitis i cefalea. Altres reaccions freqüents van ser les següents: infeccions del tracte respiratori superior, sinusitis, infecció del tracte urinari, taquicàrdia i tos.

En l'anàlisi integrada de tots els pacients amb MPOC, la incidència d'efectes adversos entre els pacients del grup bromur d'umeclidini 55 mcg (45%) i els del grup placebo (41%) va ser similar. El percentatge d'abandonaments per EA va ser lleugerament superior per a totes dues dosis de bromur d'umeclidini comparat amb placebo (6% vs. 5%).

La incidència d'esdeveniments cardiovasculars en l'anàlisi integrada va ser superior en els pacients tractats amb umeclidini 55 mcg (8%) que en els tractats amb

placebo (7%). En particular, les arítmies cardíques (taquicàrdia, fibril·lació auricular, extrasístoles supraventriculars) van ser els esdeveniments cardiovasculars comunicats amb més freqüència, seguides de la hipertensió i la insuficiència cardíaca. Com a possible efecte de classe dels LAMA, els esdeveniments cardiovasculars i cerebrovasculars s'han incorporat com un risc potencial important.

Adicionalment, es disposa de l'assaig DB2113359 ($n = 562$)¹¹ de 52 setmanes de durada, l'objectiu principal del qual va ser avaluar la seguretat a llarg termini de bromur d'umeclidini 113 mcg (posologia no autoritzada) i umeclidini/vilanterol 113/22 mcg comparat amb placebo. Es va observar un augment de la incidència de pneumònia amb umeclidini 113 mcg (3%, 42 casos més per cada 1.000 pacients/any) respecte a placebo (0%). Les infeccions del tracte respiratori inferior van ser de 3% amb umeclidini 113 mcg i de 2% amb placebo. Aquests EA estan generalment associats amb l'MPOC, i encara que la magnitud de la diferència no sembla suficient per establir causalitat, es farà un seguiment d'aquests efectes com un risc potencial identificat.

Contraindicacions⁵

- Hipersensibilitat al principi actiu i/o excipients.

Precaucions⁵

- Bromur d'umeclidini no s'ha d'utilitzar en pacients amb asma, ja que no se n'ha estudiat l'ús en aquesta població.
- Després de la seva administració es pot produir broncospasme paradoxal. En aquest cas, es recomana interrompre el tractament immediatament.
- Bromur d'umeclidini no s'ha d'utilitzar per alleujar símptomes aguts, per exemple, com a tractament de rescat en episodis aguts de broncospasme.
- Després de l'administració es poden observar efectes cardiovasculars, com arítmies cardíques, per exemple, fibril·lació auricular i taquicàrdia. S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb alteracions cardiovasculars greus, especialment arítmies cardíques.
- A causa de la seva activitat antimuscarínica, s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb retenció urinària o amb glaucoma d'angle tancat.
- La pols per a inhalació conté lactosa com a excipient. 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.

Interaccions amb aliments i medicaments⁵

A dosis clíniques, 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 prolongada, ja que se'n podrien potenciar els efectes.
- Bromur d'umeclidini és un substrat del CYP2D6 i de P-gp. Tot i així, no s'esperen interaccions medicamentoses clínicament rellevants quan s'administri umeclidini de manera concomitant amb inhibidors del CYP2D6, metabolitzadors lents del CYP2D6 o amb inhibidors de la P-gp.

Utilització en grups especials⁵

Pacients d'edat avançada: no cal cap ajustament de dosi en pacients majors de 65 anys.

Pacients pediàtrics: no s'ha estudiat en població pediàtrica (< 18 anys).

Insuficiència renal: no cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal.

Insuficiència hepàtica: no cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada. No se n'ha estudiat l'ús en pacients amb insuficiència hepàtica greu, per la qual cosa es recomana utilitzar amb precaució.

Embaràs: encara que els efectes observats en animals no suggereixen efectes perjudicials, no es disposa de dades en humans.

Lactància: no es disposa de dades sobre l'excreció en la llet materna en humans.

Pla de gestió de riscos^{5,6}

Tots els nous medicaments en el moment de ser comercialitzats 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 més experiència. Per aquesta raó, per a tots els nous fàrmacs autoritzats, l'EMA sol·licita establir un pla de riscos.

Com a part del pla de gestió de riscos del bromur d'umeclidini, es durà a terme un estudi clínic postautorització de seguretat per caracteritzar amb més detall el risc d'esdeveniments cardiovasculars i cerebrovasculars en el tractament de l'MPOC en comparació amb tiotropi.

Costos

Cost incremental

A la taula 3 es presenten els costos del tractament anuals amb bromur d'umeclidini davant dels seus comparadors de referència: tiotropi, salmeterol i formoterol.

Taula 3. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2015

	Bromur d'umeclidini	Tiotropi	Salmeterol	Formoterol
Presentació	- Incruse® 55 mcg/puls 30 dosis	- Spiriva® 18 mcg/ dosi 30 caps - Spiriva "Respimat"® 2,5 mcg/dosis 60 puls*	- Beglan®, Betamican®, Inaspir® i Serevent® 25 mcg/puls 120 dosis - Beglan®, Betamican®, Inaspir® i Serevent® Accuhaler 50 mcg/puls 60 alvèols	- Broncoral i Foradil Eerolizer®, Formatrix Novolizer® Formoterol Stada®, Formoterol Aldounion® i Neblik® 12 mcg/inh 60 caps - Oxis Turbuhaler® 9 mcg/inh 60 inh
Preu envàs** (PVP)†	45,27	49,06 52,76	35,84 37,53	28,73 25,48
Preu unitari	1,51	1,63 0,88	0,30 0,63	0,48 0,42
Posologia	55 mcg/24 h	18 mcg/24 h (HandiHaler) 5 mcg/24 h (Respimat)	50-100 mcg/12 h	12-24 mcg/12 h 9 mcg c/24-12 h
Cost dia	1,51	1,63 1,76	1,19 a 2,39 1,25 a 2,50	0,96 a 1,92 0,42 a 0,85
Cost tractament anual	551,15	596,9 642,4	436,02 a 872,05 456,55 a 913,11	349,59 a 699,18 153,30 a 310,01
Cost incremental anual (cost umeclidini - cost comparador)§	—	- 45,75 - 91,25	- 102,89 (-320,9 a +115,13) -133,68 (-361,96 a +94,6)	+26,81 (-148,03 a +201,56) +319,14 (+240,78 a +397,85)

caps: càpsules, inh: inhalació; puls: pulsacions.

*Cada cartutx proporciona 60 pulsacions (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, octubre del 2015.

§ 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 4 es recullen les recomanacions de diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la seva utilització.

Taula 4. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre umeclidini en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
Scottish Medicines Consortium ¹²	Escòcia	S'accepta l'ús de bromur d'umeclidini en el SNS escocès com a tractament BD de manteniment per alleujar símptomes en pacients amb MPOC, considerant-se una alternativa a altres antagonistes muscarínics de llarga durada (LAMA).
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) ¹³	Gal·les	Es recomana bromur d'umeclidini com una opció de tractament per al seu ús en el sistema nacional de salut gal·lès com a tractament BD de manteniment per alleujar els símptomes en pacients amb MPOC.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ¹⁴	Austràlia	El PBAC recomana incloure bromur d'umeclidini en el finançament del SNS per al tractament de l'MPOC.

BD: broncodilatador; **LAMA:** anticolinèrgic de llarga durada; **MPOC:** malaltia pulmonar obstructiva crònica; **SNS:** Sistema Nacional de Salut.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa es duu a terme entre bromur d'umeclidini i els tractaments considerats de referència (tiotropi, salmeterol o formoterol).

1. Eficàcia comparada

No es disposa d'assajos comparatius directes de bromur d'umeclidini a les dosis autoritzades respecte d'altres LAMA o LABA, ni tampoc d'estudis adequadament dissenyats per avaluar l'eficàcia del tractament en la reducció de les exacerbacions.

En assajos de 12 a 24 setmanes de durada, bromur d'umeclidini ha demostrat millorar la funció pulmonar comparat amb placebo (120 ml). Encara que existeix certa controvèrsia sobre els valors que representen una diferència clínicament significativa, els valors proposats se situen entre els 100-140 ml, de manera que l'efecte observat amb bromur d'umeclidini mostraria una rellevància clínica moderada¹⁵.

A diferència d'umeclidini, els medicaments de referència han demostrat millorar la qualitat de vida, la dispnea i també tenir un impacte en les exacerbacions de l'MPOC.

Conclusió: no concloent.

2. Seguretat comparada

Bromur d'umeclidini és ben tolerat i el seu perfil de seguretat sembla similar al d'altres LAMA.

No es coneix la seguretat a llarg termini de bromur d'umeclidini. Tenint en compte la major incidència

observada d'efectes adversos cardiovasculars i el seu potencial risc en el grup dels anticolinèrgics, i 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 tal d'avaluar el risc d'efectes cardiovasculars i cerebrovasculars a llarg termini en comparació amb tiotropi.

Conclusió: no concloent.

3. Pauta comparada

Bromur d'umeclidini s'administra una vegada al dia mitjançant el dispositiu multidosi de pols seca Ellipta®. Tiotropi s'administra una vegada al dia mitjançant un dispositiu de pols seca (HandiHaler®) o inhalador de núvol (Respimat®). Formoterol i salmeterol s'administren habitualment dues vegades al dia i estan disponibles en diferents dispositius inhaladors de pols seca (Accuhaler®, Turbuhaler®, Novolizer®) i de cartutx pressuritzat.

Conclusió: similar a tiotropi, superior a formoterol i salmeterol.

4. Cost comparat

El cost de bromur d'umeclidini és inferior al cost del tractament amb tiotropi i amb salmeterol i superior al del tractament amb formoterol. Comparat amb tots dos LABA, el cost incremental varia en un sentit o en un altre segons la dosi i els inhaladors considerats.

Conclusió: inferior a tiotropi i salmeterol, superior a formoterol.

Dictamen

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 conclouent.

El bromur d'umeclidini no disposa d'informació d'eficàcia ni de seguretat davant d'altres broncodilatadors amb més experiència d'ús que, a diferència d'aquest, sí que han demostrat reduir els símptomes, millorar l'estat de salut i reduir les exacerbacions.

Annex I. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA					
		Bromur d'umeclidini (UME) 62,5 mcg	Tiotropi (TIO)	Salmeterol (SAL)	Formoterol (FOR)
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM DELS ESTUDIS	EA	45%	—	—	—
	EA greus	5%	—	—	—
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	6%	—	—	—
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No es disposa d'una recomanació específica en <18 anys.	No es disposa d'una recomanació específica en <18 anys.	Es pot utilitzar en nens > 4 anys	Es pot utilitzar en nens > 5 anys
	Ancians	No cal ajustar la dosi.	No cal ajustar-ne la dosi.	No cal ajustar-ne la dosi	No cal ajustar-ne la dosi.
	Embaràs	No es disposa d'informació.	No es disposa d'informació.	Dades limitades en l'embaràs. És preferible evitar el tractament amb SAL.	No es disposa d'informació.
	Lactància	No es disposa d'informació.	No es disposa d'informació.	SAL s'excreta en la llet materna i no es pot excloure un risc per al lactant.	Es desconeix si FOR passa a la llet materna.
	Insuficiència renal (IR)	No cal ajustar-ne la dosi.	En pacients amb IR de moderada a greu (aclarament de creatinina \leq 50 ml/min), només s'ha d'utilitzar si el benefici supera el risc.	No cal ajustar-ne la dosi.	No s'ha estudiat en pacients amb malaltia renal.
	Insuficiència hepàtica (IH)	No cal ajustar-ne la dosi en IH lleu o moderada. No s'ha estudiat en IH greu i es recomana precaució.	No cal ajustar-ne la dosi.	No cal ajustar-ne la dosi.	No s'ha estudiat en pacients amb malaltia hepàtica.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	No se'n recomana l'ús conjuntament amb altres fàrmacs anticolinèrgics.	No se'n recomana l'ús conjuntament amb altres fàrmacs anticolinèrgics.	Evitar l'administració concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4 (ketoconazole, itraconazole, etc.), ja que pot generar augment de l'exposició sistèmica de SAL. La hipocalèmia pot ser potenciada per derivats de xantina, esteroides i diürètics. No se'n recomana l'ús conjuntament amb d'altres agonistes beta-2 de llarga durada.	Evitar l'administració concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4 (ketoconazole, itraconazole, etc.), ja que pot generar augment de l'exposició sistèmica de FOR. La hipocalèmia pot ser potenciada per derivats de xantina, esteroides i diürètics. No se'n recomana l'ús conjuntament amb d'altres agonistes beta-2 de llarga durada.
EFFECTE DE CLASSE	Efectes adversos i/o interaccions pròpies del grup terapèutic	A causa de la seva activitat anticolinèrgica, s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb glaucoma d'angle estret o amb retenció urinària.	A causa de la seva activitat anticolinèrgica, s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb glaucoma d'angle estret o amb retenció urinària.	A causa de la seva activitat β 2-adrenèrgica, pot produir efectes cardiovasculars, com augment de la pressió sistòlica i freqüència cardíaca. Poden produir hipocalèmia i hiperglucèmia.	A causa de la seva activitat β 2-adrenèrgica, pot produir efectes cardiovasculars, com augment de la pressió sistòlica i freqüència cardíaca. Poden produir hipocalèmia i hiperglucèmia.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits. El dispositiu inhalador disposa d'alguns elements de seguretat. No requereix recàrrega.	Només el dispositiu de pols seca requereix manipulació del dispositiu de recàrrega.	No descrits.	No descrits.
PLA DE GESTIÓ DE RISCOS		S'ha sol·licitat la realització d'un estudi davant de tiotropi per a la valoració de risc d'esdeveniments cardiovasculars i cerebrovasculars.	—	—	—
SEGURETAT A LLARG TERMINI		No establerta. Únicament es disposa d'assajos clínics de curta durada (6 mesos).	—	—	—

EA: esdeveniment advers; RAM: reacció adversa a medicaments.

Bibliografia

1. 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.
2. Global initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Actualització; 2014 [citad novembre 2015]. Disponible a: <http://www.goldcopd.org/>
3. Anguera C, Caula JJ, Castillo JA, Gaitano A, Llauger MA, Pastor E, et al. Malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2009 [citad novembre 2015]. Disponible a: http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/docs/guia_mpoc.pdf
4. Atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) desde la atención primaria a la especializada. Barcelona: Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Atención Integral al Paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2010 [citad novembre 2015]. Disponible a: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf
5. Incruse, Ficha técnica autorizada. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); [citad novembre 2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002809/WC500167430.pdf
6. CHMP Assessment report for Incruse Respimat. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); [citad novembre 2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002809/WC500167432.pdf
7. 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.
8. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg in COPD. *Respir Med.* 2013;107(10):1538-46.
9. 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 Medicine.* 2015;109(9):1155-63.
10. Ismaila AS, Huisman EL, Puneekar 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.
11. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res.* 2014; 15:78.
12. Umeclidinium, 55 micrograms, powder for inhalation. Incruse®. No:104/14. Product Update. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); December 2014.
13. Final Appraisal Recommendation- 3514: Umeclidinium (Incruse®) 55 micrograms inhalation powder. Penarth (Wales, United Kingdom): All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG); November 2014.
14. Umeclidinium (as bromide), 62,5 micrograms/actuation, inhalation: powder for, 30 actuations, Incruse® ellipta®, GlaxoSmithKline Australia Pty LTD. Public Summary Document. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); July 2014.
15. Cazzola M, Mac Nee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J.* 2008;31(2): 416-9.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

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: Bromur d'umeclidini en el tractament de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

© 2016, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, abril 2016. 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/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

