



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime


INDAKATEROLA/GLIKOPIRRONIO BROMUROA

Asmaren tratamendurako beste konbinazio bat; iraupen luzeko β 2 adrenergiko eta antikolinergikoekin tratatzea indikatuta badago, lehendik dauden aukerekin alderatuta hobekuntzarik gabe

Merkataritza izenak eta aurkezpenak:

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientiak: Laktosa

▼ **ULTIBRO® BREEZHALER®** (Novartis F., S.A.)

Medikamentua emateko baldintzak: Medikuen errezeta

▼ **ULUNAR® BREEZHALER®** (Rovi, S.A.)

Merkaturatze-data: 2014ko maiatza

▼ **XOTERNA® BREEZHALER®** (Ferrer I., S.A.)

Ebaluazio-data: 2015eko urtarrila

85/43 μ g hauts inhalatzeko (kapsula gogorra), 30 kapsula + inhalagailu 1 (86,02 €)

Indakaterola/glikopirronio bromuroa indakaterol maleatoren –iraupen luzeko β 2 adrenergikoa– eta glikopirronio bromuroaren –iraupen luzeko antikolinergikoa– dosi finkoko konbinazio berria da, egunean behin ematen dena.

Konbinazio hori indikatua dago mantentze-tratamendu bronkodilatadore gisa, buxadurazko arnas gaixotasun kronikoa (BAGK) duten gaixo helduen sintomak arintzeko.

Garrantzi kliniko handiko alderik ez dago eraginkortasunari eta segurtasunari dagokienez monoterapiako ekintzaldi luzeko bestelako bronkodilatadoreekiko edo bronkodilatadore baten eta inhalatutako kortikoide baten (salmeterola/flutikasona) arteko konbinazioarekiko, eta batera administratutako iraupen luzeko beste-lako β 2 adrenergiko eta antikolinergikoekiko konparazio-azterketarik ez dago.

Zuzeneko konparazio-azterketek ez dute frogatu indakaterol/glikopirronio bromuro elkartearen dosi finkotan gailu bakar batean erabiltzeak hobekuntza terapeutikorik dakarrenik osagaiak gailu bereizitan administratzearekin alderatuta.

Beste aukera baten modura hartzen da iraupen luzeko β 2 adrenergikoekin eta iraupen luzeko antikolinergikoekin aldi bereko tratamendua aginduta duten pazienteentzat, baina ez da egiaztatu lehendik dauden aukeren aldean hobekuntza dakarrenik.

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez egin dezakezu, edo Internet bidez, <https://www.notificaRAM.es> helbidean.

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

**EZ DAKAR
HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Inigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau **Ebaluazio txosten** zabalago baten laburpen gisa atara da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Aragoi, Gaztela eta Leongo, Kataluniako eta Euskal Herriko MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingo eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldatetak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA¹

Indakaterol/glikopirronio (IND/GLIK) konbinazioa mantentze-tratamendu bronkodilatadore gisa baimendu da BAGK duten paziente helduen sintomak arintzeko.

Gomendatutako posologia: 110 µg IND maleato (85 µg IND-ren baliokidea) eta 54 µg GLIK bromuro (43 µg GLIK-ren baliokidea) egunean behin inhalatzea.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA⁴⁻⁹

IND/GLIKekin III.fasean 5.000tik gorako pazienterekin eginiko ausazkotutako 5 saiakuntza kliniko argitaratu dira (3 nagusi eta 2 osagarri). Azterketa nagusi horietako bitan (SHINE⁵ eta ILLUMINATE⁶) –biek 26 asteko iraupena dute–, biriken funtzioaren hobekuntza gutxieneko balioko FEV₁ren (arnasa botatzeko bolumen behartua s 1ean) eta 0-12 orduko kurbaren azpiko eremuko FEV₁-en bidez baloratu zen (FEV₁ AUC₀₋₁₂), hurrenez hurren.

Lehenengo saiakuntzan⁵, plazeboa eta konparatzaile aktiboak erabiliz kontrolatuta (IND 150 µg, GLIK 50 µg eta tiotropio irekia 18 µg), IND/GLIK konbinazioak biriken funtzioan nolabaiteko hobekuntza ekarri zuen konparatzaile aktiboekin alderatuta (gutxieneko balioko FEV₁-en balioak 70, 90 eta 80 ml-koak izan ziren, hurrenez hurren), baina garrantzi klinikorik lortu gabe; plazeboaren aurrean ez ziren lortu alde kliniko eta estatistikoki adierazgarriak (200 ml).

Bigarren saiakuntzan⁶, IND/GLIK konbinazioa eta salmeterola/flutikasona konparatu ziren. FEV₁ 0-12 balioko hobekuntzak (140 ml) garrantzi kliniko izan zuen eta alde estatistikoki adierazgarriak ikusi ziren.

Bigarren mailako biriken funtzioaren bestelako aldagaiak ere baloratu ziren, hala nola disnea (Disnearen Trantsizio Indizea, TDI), bizi-kalitatea (St. Georgeren arnasari buruzko galdetegia, SGRQ) eta erreskate-medikazioa, baina aldagai horietan hobekuntzak ez dira klinikoki garrantzitsuak izan.

Hirugarren azterketa nagusia (SPARK)⁷ –64 asteko iraupena-gaizkiagotzeak ebaluatu ziren, baina horretan ez zen alde adierazgarririk lortu gaizkiagotze neurritsuetatik larrietarako tasan IND/GLIK eta tiotropioa alderatzean. GLIKekin monoterapiari alderatu zenean, urteko tasaren % 12ko murrizketa (p = 0,038) estatistikoki adierazgarria izan zen. Alde hori, ordea, urtean 0,88ko gaizkiagotzea baino ez zen izan termino absolututan, garrantzi klinikorik gabea, hortaz. Ez zen alderik topatu gaizkiagotze larrietan.

Bi azterketa osagarrietatik, batean (ENLIGHTEN)⁸ –52 asteko iraupeneko-bigarren mailan baino ez zen baloratu eraginkortasuna; bestean (BRIGHT)⁹ –plazeboarekin kontrolatuta, tiotropioa konparatzaile aktibo gisa hartuta eta 3 asteko iraupeneko silitik–, ariketarekiko tolerantzia aztertu zen eta ez zen alde estatistikoki esanguratsurik tiotropioaren aldean. Plazeboarekin alderatu zenean 60 segundo inguruko hobekuntzak lortu ziren.

SEGURTASUNA

Efektu antikolinergikoen eta β2 adrenergikoen IND/GLIK konbinazioaren segurtasun-profila zehazten dute, eta baimendutako gainerako LAMA eta LABArenak bezalakoak dira.

Segurtasun-azterketan⁸ epe luzeko segurtasuna baloratu zen; hala, IND/GLIKekin tratatutako pazienteek, plazeboarekin tratatutakoekin alderatuta, gertakari kardiobaskular nagusien intzidentzia handiagoa dutela ikusi zen (% 3,6 eta % 0,9), baina pneumoniaren (% 3,6 eta % 0) eta heriotzen intzidentzia handiagoa dutela ere: 4 (% 1,8) IND/GLIKekin eta 1 (% 0,9) plazeboa hartu zuen taldean.

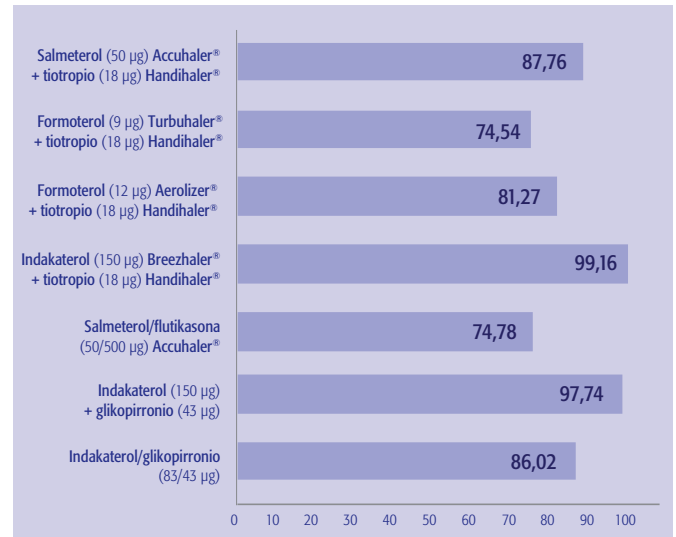
Horrez gain, IND/GLIKekin tratatutako taldean, plazeboa hartu zuen taldearen aldean, aurkako gertakari larrien ehuneko handiagoa izan zen (% 16,4 eta % 10,6), bai eta ospitaleratzea edota ospitaleko egonaldia luzea eragin zuten aurkako gertakari larrien (% 15,1 eta % 8,8) zein horrelakoen ondorioz tratamendua utzitako pertsonen ehuneko handiagoa (% 5,3 eta % 2,7) ere.

EMAk arriskuak kudeatzeko plan bat prestatu du IND/GLIKen segurtasuna bermatzeko; aipatutako planak beharrezko neurriak jasotzen ditu erabileraren ondorioz sor litezkeen arriskuak ahalik eta txikiengan izan daitezen (horien artean efektu kardiobaskularrak dira gertakari nagusia⁴).

IND/GLIK kontuz³ erabili beharra dago honelakoak dituzten pazienteekin: angelu estuko glaukoma edo gernu-euspina, dia-

betesa (glukosa plasmatikoa handitzeagatik), konbultsioak edo tirotoxiakosiak, nahasmendu kardiobaskularrak (gutxiegitasun koronarioa, ezkerreko bentrikuluko gutxiegitasuna, miokardioinfartu akutua, bihotz-arritmiak eta hipertentsioa), bronkoespasmoparadoxiakoa, elektrokardiogramaren aldaketak (adibidez: T uhina lautzea, Q-T bitartea luzatzea), baita Q-T bitarteari eragiten dioten botikekin tratatuta daudenean edo buxadurazko arnas gaixotasun kroniko larria dutenean ere (hipopotasemiagatik).

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) / 30 EGUN



Bot Plus 2.0, martxoia 2015.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Iraupen luzeko β2 adrenergiko bat (LABA) eta iraupen luzeko antikolinergiko bat (LAMA) elkartzea kasu hauetan adierazita dago¹:

- Ekintzaldi luzeko bronkodilatadore bakarrekiko (LABA edo LAMA) tratamenduaren ordezko terapia gisa B taldeko BAGK duten pazienteengan (BAGK moderatua, aurreandako balioaren % 50 eta % 80 arteko FEV₁ekin, gaizkiagotzeak izateko arrisku txikia eta sintoma nabariak).
- Ordezko beste aukera gisa, baldin eta LABA batekin eta kortikosteroideekin edo monoterapiako LAMA batekin emandako tratamenduak ez badu lortzen gaixotasuna kontrolatzea C taldeko BAGK duten pazienteengan (BAGK larria, aurreandako balioaren % 30 eta % 50 arteko FEV₁ batekin, gaizkiagotzeak izateko arrisku handia (≥2 gaizkiagotze urtean) eta sintoma moderatuak).
- Tratamenduaren beste aukera bat gehiago modura kortikosteroideekin konbinatuta (GOLD 2014) D taldekoetan (BAGK oso larria, aurreandako balioaren % 30etik beherako FEV₁ batekin, gaizkiagotze arrisku handia (≥2) eta sintoma nabariak).

Halaber, LABA eta LAMA erabiltzea gomenda liteke kortikosteroideak (LABA batekin konbinatutako tratamenduaren parte gisa) bazterten badituzte edo ez badituzte toleratzen³.

Eskura ditugun datuen bitartez ez dago ondorioztatzerik garrantzi kliniko handiko alderik dagoenik eraginkortasun, segurtasun edo betetze terapeutikoari dagokionez monoterapiako ekintzaldi luzeko bestelako bronkodilatadoreen aldean edota bronkodilatadore baten eta inhalatutako kortikoide baten arteko konbinazioarekin alderatuta (salmeterola/flutikasona).

IND/GLIK konbinazioa beste aukera baten modura hartzen da LABA eta LAMAekin aldebereko tratamendua aginduta duten pazienteentzat, baina ez da egiaztatu lehendik dauden aukeren aldean hobekuntza dakarrenik.

Bibliografia osagarria

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler). 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk>

Erreferentzia bibliografiko guztiak INDACATEROL-GLICOPIRRONIO-PT/V1/25022015 IRITZI TERAPEUTIKOA AGERTZEKO TXOSTE-NEAN, helbide honetan: www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



INDACATEROL/BROMURO DE GLICOPIRRONIO

Una combinación más para el tratamiento del asma, si está indicado tratar con $\beta 2$ adrenérgicos y anticolinérgicos de larga duración, sin mejoras sobre las posibilidades ya existentes

Nombre comercial y presentaciones:

- ▼ **ULTIBRO® BREEZHALER®** (Novartis F., S.A.)
- ▼ **ULUNAR® BREEZHALER®** (Rovi, S.A.)
- ▼ **XOTERNA® BREEZHALER®** (Ferrer I., S.A.)

Excipiente declaración obligatoria:

Lactosa

Condiciones de dispensación:

Receta médica

Fecha de comercialización:

Mayo 2014

Fecha de evaluación:

Enero 2015

85/43 µg polvo para inhalación (cápsula dura) 30 cápsulas + 1 inhalador (86,02 €)

Indacaterol/bromuro de glicopirronio es una nueva combinación a dosis fija de indacaterol maleato, $\beta 2$ adrenérgico de larga duración, y de bromuro de glicopirronio, anticolinérgico de larga duración, que se administra una vez al día.

Esta combinación está indicada para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

No existen diferencias de gran relevancia clínica en cuanto a eficacia y seguridad con respecto a otros broncodilatadores de acción larga en monoterapia o frente a la combinación de un broncodilatador con un corticoide inhalado (salmeterol/fluticasona), y no hay estudios comparativos frente a otros $\beta 2$ adrenérgicos de larga duración y anticolinérgicos de larga duración administrados en asociación.

No existen estudios comparativos directos que demuestren que el uso de la asociación a dosis fijas indacaterol/bromuro de glicopirronio en un único dispositivo se asocia a una mejora en el cumplimiento terapéutico respecto a la administración de sus componentes en dispositivos independientes.

Se considera una alternativa más en pacientes en los que esté indicado tratar de forma concomitante con $\beta 2$ adrenérgicos de larga duración y anticolinérgicos de larga duración, sin que haya demostrado mejoras sobre las posibilidades ya existentes.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA¹

La combinación indacaterol/glicopirronio (IND/GLIC) se ha autorizado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con EPOC.

La posología recomendada es una inhalación de 110 µg de IND maleato (equivalente a 85 µg de IND) y 54 µg de bromuro de GLIC (equivalente a 43 µg de GLIC) una vez al día.

EFICACIA CLÍNICA⁴⁻⁹

Se han publicado 5 ensayos clínicos aleatorizados en fase III con IND/GLIC (3 principales y 2 de soporte), con más de 5.000 pacientes. En dos de los estudios principales, SHINE⁵ e ILLUMINATE⁶, ambos de 26 semanas de duración, la función pulmonar se valoró mediante el FEV₁ (volumen espiratorio forzado en 1 s) en el valor valle y FEV₁ en el área bajo la curva de 0-12 h (FEV₁ AUC₀₋₁₂), respectivamente.

En el primero de ellos⁵, controlado con placebo y comparadores activos (IND 150 µg, GLIC 50 µg y tiotropio abierto 18 µg), la combinación IND/GLIC mostró cierta mejoría en la función pulmonar respecto a los comparadores activos con valores de FEV₁ valle de 70, 90 y 80 ml, respectivamente, sin alcanzar la relevancia clínica; solo se consiguieron diferencias clínicas y estadísticamente significativas (200 ml) frente a placebo.

En el segundo de los ensayos⁶, la combinación IND/GLIC se comparó frente a salmeterol/fluticasona. La mejora en el valor FEV₁ AUC₀₋₁₂ de 140 ml, alcanzó relevancia clínica y se observaron diferencias estadísticamente significativas.

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

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

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

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de la combinación IND/GLI está determinado por los efectos anticolinérgicos y β2 adrenérgicos y son comunes a los del resto de LAMA y LABA autorizados.

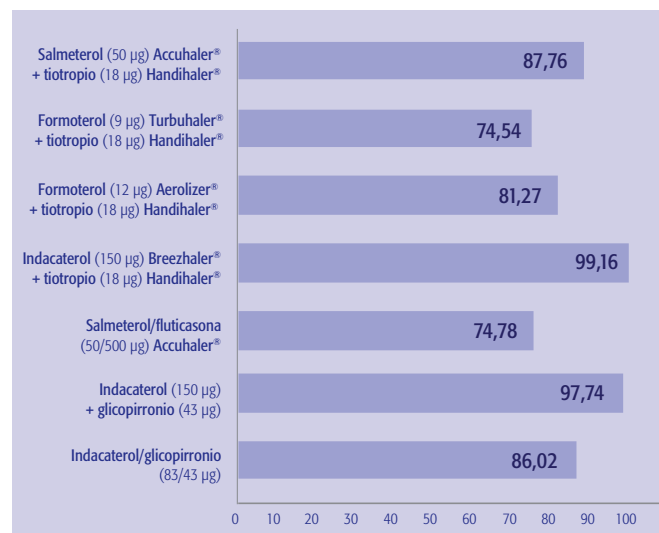
En el estudio de seguridad⁸, se valoró la seguridad a largo plazo y se observó mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes tratados con IND/GLIC en comparación al grupo placebo (3,6% vs 0,9%), y una mayor incidencia de neumonía (3,6% vs 0%) y de muertes: 4 (1,8%) con IND/GLIC frente a 1 (0,9%) en el grupo placebo.

Por otro lado, se comunicó un mayor porcentaje de eventos adversos graves en el grupo tratado con IND/GLIC respecto a placebo (16,4% vs 10,6%), de eventos adversos graves con ingreso o estancia hospitalaria prolongada (15,1% vs 8,8%) así como de abandonos por eventos adversos graves (5,3% vs 2,7%).

Para garantizar la seguridad de IND/GLIC, la EMA ha elaborado un plan de gestión de riesgos, con las medidas necesarias para minimizar los posibles riesgos de su utilización en el que se incluyen los efectos cardiovasculares como evento importante⁴.

Se debe tener precaución³ en el uso de IND/GLIC en los pacientes que presenten glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria, diabetes (por el aumento de la glucosa plasmática), convulsiones o tirototoxicosis, trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, insuficiencia ventricular izquierda, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas e hipertensión), broncoespasmo paradójico, alteraciones en el electrocardiograma (ej: aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo Q-T) o en los tratados con medicamentos que afectan al intervalo Q-T o en EPOC grave (por la hipopotasemia).

COSTE (€/ 30 DÍAS)



Bot Plus, marzo 2015.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La asociación de un β2 adrenérgico de larga duración (LABA) y de un anticolinérgico de larga duración (LAMA) está indicada¹:

- como terapia alternativa al tratamiento con un único broncodilatador de acción larga (LABA o LAMA) en los pacientes con EPOC del grupo B (EPOC moderada, con FEV₁ entre 50% y 80% del valor predicho, bajo riesgo de exacerbaciones y síntomas acusados)
- como otra opción alternativa cuando el tratamiento con un LABA y corticosteroides (CSI) o un LAMA en monoterapia no logran un control de la enfermedad en los pacientes con EPOC del grupo C (EPOC grave, con un FEV₁ entre 30% y 50% del valor predicho, alto riesgo de exacerbaciones (≥2 exacerbaciones al año) y síntomas moderados)
- como una opción más de tratamiento en combinación con CSI (GOLD 2014) en los del grupo D (EPOC muy grave, con un FEV₁ inferior al 30% del valor predicho, alto riesgo de exacerbaciones (≥2) y síntomas acusados).

Por otro lado, el uso de LABA y LAMA podría recomendarse cuando el CSI (como parte de un tratamiento combinado con un LABA) es rechazado o no se tolera^a.

Los datos disponibles no permiten concluir que existan diferencias de gran relevancia clínica en eficacia, seguridad o cumplimiento terapéutico con otros broncodilatadores de acción larga en monoterapia o frente a la combinación de un broncodilatador con un corticoide inhalado (salmeterol/fluticasona).

La combinación IND/GLI se considera una alternativa más en pacientes en los que esté indicado tratar de forma concomitante con LABA y LAMA, sin que haya demostrado mejoras sobre las posibilidades ya existentes.

Bibliografía adicional

- a. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler). 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk>

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO INDACATEROL-GLICOPIRRONIO-PT/V1/25022015 en: www.osakidetza.euskadi.eus/cevime