



Ebaluazio txosten osoa:

[www.osakidetza.euskadi.eus/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime)


## UMEKLIDINIO BROMUROA/BILANTEROLA

**Segurtasun kardiobaskularri buruzko zalantzei, beste hau gehitu behar zaie: zer abantaila ematen du bilanterola elkartzeak?**

Merkataritza izena eta aurkezpena:

▼ ANORO® (GlaxoSmithKline)

55/22 µg, inhalatzeko hautsa (30 dosi) (70,25 €)

Nahitaez deklaratu beharreko eszipienteeak:

Laktosa

Medikamentua emateko baldintzak:

Medikuaren errezeta

Merkaturatze-data:

2015ko apirila

Ebaluazio-data:

2015ko apirila

Umeklidinio bromuroa/bilaterola dosi finkoen konbinazio berria da. Alde batetik, umeklidinio-bromuroz, epe luzeko antikolinergiko batez –LAMA– osatuta dago eta, bestetik, bilanterolaz, epe luzeko β2 adrenergiko batez –LABA–. Mantentze-tratamenduaren barruan bronkodilatadore gisa ematen da, biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa (BGBK) duten paziente helduen sintomak arintzeko.

Ez da entsegurik egin elkarrekin emandako beste LABA eta LAMA batzuekin edota LAMA eta kortikoiden konbinazioekin konparatzeko. Ez da frogatu exazerbazio kopurua txikitzen duenik. Mono-osagaiekin konparatuta, biriken funtzioan lortutako emaitzen garrantzi klinikoa zalantzezkoa da, batez ere, umeklidinioaren kasuan (aldea: 52 ml; klinikoki nabarmena den gutxieneko aldea: 100 ml). Horrenbestez, bilanterola elkartzearen ekarpena dudazkoa da ikuspuntu klinikotik. Bilanterola ez da monoterapiari erabiltzeko onartu. Tiotropioari dagokionez, biriken funtzioan eragindako aldean garrantzi klinikoa zalantzezkoa da, eta sintometan edo bizi-kalitatean ez du alde klinikoa nabarmenik eragin.

Segurtasunari buruzko kezka nagusia ondorio kardiobaskularrak dira. Datu gehiago behar dira honen eta tiotropioaren segurtasun-profila konparatzeko.

Ez da frogatu umeklidinio/bilaterol konbinazioak beste LABA/LAMA konbinazio batzuk baino abantaila gehiago ematen dituenik. Gainera, ez dago konbinazio horren exazerbazio kopurua txikitzeko balizko gaitasuna egiaztatzen duen behar bezala diseinatutako azterlanik. Gainera, gaur egun erabiltzen diren beste aukera batzuek badute ahalmen hori. Horrenbestez, zaila da BGBK tratatzeko aukeren artean leku bat aurkitzea.

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

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<sup>a</sup> Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau **Ebaluazio txosten** zabalago baten laburpen gisa aterata 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](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

**Kalifikazioa** Andaluziako, Aragoiko, Euskal Herriko, Kataluniako eta Nafarroako MBEbek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingo eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldatetako gertatzen diren aurrekuntza zientifikoaren arabera.

## INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA<sup>3</sup>

Mantentze-tratamendu bronkodilatadorea, biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa (BGBK) duten gaixo helduen sintomak arintzeko.

Ez da gertakari akutua edo asma tratatzeko erabili behar.

**Gomendatutako dosia:** inhalazio bat (50/22 µg) egunean behin, beti ordu berean. Hauts lehorraren inhalagailua.

## ERAGINKORTASUN KLINIKOA<sup>4-10</sup>

Garapen klinikoko programan, hainbat entsegu egin ziren, konbinazio honen emaitzak aztertzeko, plazeboarekin edo monoterapiarekin alderatuta. Aldagai nagusia lehen segunduan behartuta botatako arnasaren bolumenean nabaritu zen (FEV<sub>1</sub>). Gutxieneko 100 ml-tako aldea hartzen da klinikoki garrantzitsutzat.

Entsegu nagusian<sup>6</sup>, umeklidinio/bilanterola eta mono-osagaiak bereizita eta plazeboa konparatu zituzten. FEV<sub>1</sub> probaren emaitzak ez ziren klinikoki nabarmenak izan umeklidinioaz alderatuta (52 ml; %95eko KT: 17-87 ml), eta zalantzazkoak izan ziren bilanterolarekin konparatuta (95 ml; %95eko KT: 60-130 ml).

Ez ziren estatistikoki aipagarriak diren aldeak aurkitu umeklidinio/bilanterol konbinazioaren eta bereizitako mono-osagaien artean, exazerbazioak jasateko arriskuari dagokionez.

Hiru entsegutan umeklidinio/bilanterola eta tiotropioa<sup>7,8</sup>, konparatu zituzten, eta horietako batek bilanterola ere aztertu zuen<sup>8</sup>. Entsegu honetan, FEV<sub>1</sub>-eko aldea ez zen klinikoki nabarmena izan, ez tiotropioaz (90 ml; % 95eko KT: 39-141 ml) ez bilanterolaz alderatuta (90 ml; % 95eko KT: 39-142 ml); nahiz eta garrantzi estatistikorik sumatu ezin izan aldea 60 ml-eko beste entsegu batean; entseguetako azkenean, FEV<sub>1</sub>-eko aldea 112 ml izan zen (%95eko KT: 81-154 ml).

Ez da azterlanik egin beste LABA/LAMA batzuekin edo LABA eta kortikoide konbinazioekin alderatzeko. Ez dago 24 astetik gora iraun duen azterlanik.

## SEGURTASUNA

52 asteko segurtasun-entsegu batek, umeklidinio/bilanterolaren eta plazeboaren segurtasuna eta tolerantzia alderatu zuten. %1eko edo hortik gorako intzidentzia zuten ondorio kaltegarriak honako hauek izan ziren: eztula, faringitisa, goiko aldeko arnasketa traktuaren infekzioa, hotzeria, sinusitisa, orofaringeko mina, ahoko lehortasuna, gernu-infekzioa, buruko mina eta idorreria. Ezohiko ondorio kaltegarriak (%1etik beherako eta %0,1etik gorako intzidentzia) honako hauek izan ziren: fibrilazio aurikularra, takikardia suprabentrikularra, erritmo idiobentrikularra, takikardia, estrasistolak eta larruzaleko erupzioa<sup>11</sup>. Klinikoki garrantzitsua den gaixotasun kardiobaskular kontrolatu gabeak dituzten pazienteak entsegu klinikoetatik kanpo geratu ziren<sup>3</sup>.

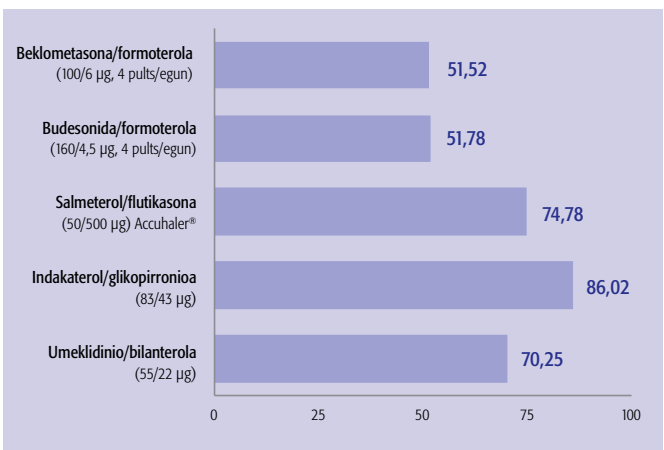
### Erabilera egoera berezietan<sup>3</sup>

- **Haurdunaldia eta edoskitzaroa.** Ez dago emakume haurdunei buruzko daturik eta ez dakigu ama-esnearekin irazten den.
- **Gibealeko gutxiegitasun larria.** Ez dago daturik.
- **18 urtetik beherako pazienteak.** Ez dago daturik.
- Ez da gomendatzen aldi berean beste **antikolinergiko** batzuk edo hipopotasemia eragiten duten sendagaiak hartzea.

### Botiken Europako Agentziaren arriskuplana

EMAK hurrengo hauek zaintzea gomendatzen du: gertakari kardiobaskularrak eta zerebroaskularrak, tiotropioz konparatuz; gibealeko gutxiegitasunean duen eragina eta epe luzeko segurtasuna.

## TRATAMENDUAREN KOSTUA/ 30 EGUN (€)



Botplus, 2015eko maiatza.

## TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

BGBKren tratamendu farmakologikoa gutxika aplikatu behar da buxaduraren larritasunaren eta sintomatologiaren arabera. Hala, bronkolidatario gaixotasun hori tratatzeko lehen urratsa da. Bronkodilatadore inhalatuak, LABA eta LAMA kasu, BGBK eta sintoma iraunkorrak dituzten gaixoen tratamendu sintomatikoaren oinarria dira. GOLD gidan, kortikoiderik gabeko LAMA/LABA elkartzea ez da gomendatzen den lehen aukera, inolako paziente-talderako<sup>1</sup>.

Umeklidinio/bilanterol konbinazioa LAMA/LABA konbinazioa da, eta alde estatistikoki nabarmenak eragin ditu biriken funtzioa aztertzen duten aldagaietan, plazeboarekin alderatuta. Ez da frogatu exazerbazioak murrizten dituenik.

Mono-osagaiekin konparatuta, biriken funtzioan lortutako emaitzen garrantzia klinikoa zalantzazkoa zen, batez ere, umeklidinioaren kasuan. Horregatik, ikuspuntu kliniko batek, bilanterola elkartzea (oraindik ez da monoterapiari onartu) zalantzagarria da.

Tiotropioaz konparatuta, biriken funtzioan eragindako aldean garrantzi klinikoa zalantzazkoa da, eta sintometan edo bizikalitatean ez zen garrantzi klinikorik egon.

Segurtasunari buruzko kezka nagusia ondorio kardiobaskularrak dira. Segurtasun-profila tiotropioaren profilarekin konparatzeko datu gehiago behar dira.

Bi mono-osagaiak gai bakarrean elkartzearen arrazoiak mono-osagai horiek bereizita hartzen dituzten pazienteek tratamendu terapeutikoa hobeto betetzea izan daitekeela pentsa daiteke, baina ez da hala, ezin baita bilanterola bakarrik eman. Edonola ere, gainera ez dago konparaketako azterlanik horrekin lotutako ondorioz atera ahal izateko.

Ez da egiaztatu umeklidinio/bilanterol konbinazioak beste LABA/LAMA konbinazio batzuk baino abantaila gehiago ematen dituenik. Gainera, ez dago konbinazio horren exazerbazio kopurua txikitzeke balizko gaitasuna egiaztatzen duen behar bezala diseinatutako azterlanik. Gainera, gaur egun erabiltzen diren beste aukera batzuek badute ahalmen hori. Horrenbestez, zaila da BGBK tratatzeko aukeren artean leku bat aurkitzea.

Erreferentzia bibliografiko guztiak UMEKLIDINIO/  
BILANTEROLARI BURUZKO POSIZIONAMENDU  
TERAPEUTIKOKO TXOSTENA helbide honetan:  
[www.osakidetza.euskadi.eus/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime)



Informe de evaluación completo:  
[www.osakidetza.euskadi.eus/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime)



## BROMURO DE UMECLIDINIO/VILANTEROL

**A las dudas sobre seguridad cardiovascular, hay que añadir otra más: ¿qué aporta el vilanterol a la asociación?**

Nombre comercial y presentación:

▼ ANORO® (GlaxoSmithKline)

55/22 µg, polvo para inhalación, 30 dosis (70,25 €)

Excipiente declaración obligatoria:

Lactosa

Condiciones de dispensación:

Receta médica

Fecha de comercialización:

Abril 2015

Fecha de evaluación:

Abril 2015

Bromuro de umeclidinio/vilanterol es una nueva combinación a dosis fijas de bromuro de umeclidinio, un anticolinérgico de larga duración (LAMA), y de vilanterol, un  $\beta_2$  adrenérgico de larga duración (LABA), y está indicada para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

No dispone de ensayos comparativos frente a otros frente a otros LABA y LAMA duración administrados en asociación ni frente a combinaciones de LAMA con corticoide. No ha demostrado reducir el número de exacerbaciones. Frente a los monocomponentes, la relevancia clínica de los resultados obtenidos en la función pulmonar resultó dudosa, especialmente en la comparación con umeclidinio (diferencia: 52 ml; diferencia mínima clínicamente relevante: 100 ml). Este resultado hace cuestionable, desde un punto de vista clínico, la contribución del vilanterol a la asociación. El vilanterol no ha sido aprobado en monoterapia. Respecto a tiotropio, las diferencias en función pulmonar fueron de relevancia clínica dudosa y sin relevancia clínica en síntomas o calidad de vida.

La principal preocupación sobre seguridad son los efectos cardiovasculares. Se requieren más datos para comparar su perfil de seguridad con el del tiotropio.

Umeclidinio/vilanterol no ha demostrado aportar ventajas frente a otras asociaciones de LABA/LAMA y presenta una carencia de estudios adecuadamente diseñados que avalen su posible eficacia en la reducción de exacerbaciones, aspecto ya resuelto por alguna de las alternativas existentes. Por tanto, es difícil encontrarle un lugar en el tratamiento de la EPOC.

*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 Aizpuru, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>a</sup> 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](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra 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 POSOLOGÍA<sup>3</sup>

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

No debe utilizarse ni como tratamiento de rescate para los episodios agudos ni en el tratamiento del asma.

**Dosis recomendada:** una inhalación (50/22 µg) una vez al día, a la misma hora cada día. Inhalador de polvo seco.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>4-10</sup>

El programa de desarrollo clínico incluyó ensayos en los que se evaluó la combinación frente a placebo o monoterapia. La variable principal fue el cambio con respecto al basal en el volumen expiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). Se considera 100 ml la mínima diferencia clínicamente relevante.

El ensayo principal<sup>6</sup> comparó umeclidinio/vilanterol con los monocomponentes por separado y con placebo. La diferencia en el FEV<sub>1</sub> no fue clínicamente relevante frente a umeclidinio (52 ml; IC95%: 17 a 87 ml) y fue de dudosa relevancia clínica respecto a vilanterol (95 ml; IC95%: 60 a 130 ml).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre umeclidinio/vilanterol y los monocomponentes por separado en el riesgo de exacerbaciones.

Tres ensayos compararon umeclidinio/vilanterol con tiotropio<sup>7,8</sup>, uno de ellos también con vilanterol<sup>8</sup>: en este ensayo, la diferencia en el FEV<sub>1</sub> no fue clínicamente relevante frente a tiotropio (90 ml, IC95%: 39 a 141 ml) ni frente a vilanterol (90 ml; IC95%: 39 a 142 ml); en otro ensayo, la diferencia fue de 60 ml aunque no puede inferirse significación estadística; en el último de los ensayos, la diferencia en el FEV<sub>1</sub> fue 112 ml (IC95%: 81 a 154 ml).

No se han llevado a cabo estudios frente a otros LABA/LAMA ni frente a combinaciones de LABA con corticoide. No hay estudios de duración superior a 24 semanas.

## SEGURIDAD

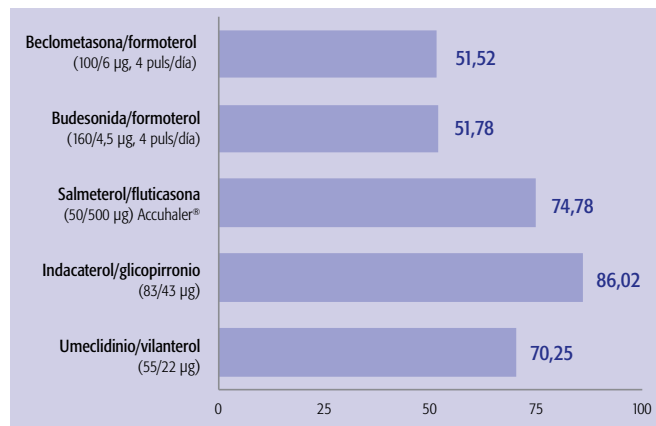
En un ensayo de seguridad de 52 semanas, se evaluó la seguridad y tolerabilidad de umeclidinio/vilanterol frente a placebo. Las reacciones adversas descritas con una incidencia igual o superior al 1% fueron: tos, faringitis, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, dolor orofaríngeo, sequedad de boca, infección urinaria, cefalea y estreñimiento. Los efectos adversos poco frecuentes (con una incidencia inferior al 1% pero superior al 0,1%) fueron fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, ritmo idioventricular, taquicardia, extrasístoles y erupción cutánea<sup>11</sup>. Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante no controlada fueron excluidos de los ensayos clínicos<sup>3</sup>.

### Uso en situaciones especiales<sup>3</sup>

- **Embarazo y lactancia.** No se dispone de datos en mujeres embarazadas y se desconoce si se excreta en la leche materna.
- **Insuficiencia hepática grave.** No se dispone de datos.
- **Pacientes menores de 18 años.** No existen datos disponibles.
- No se recomienda su administración concomitante con otros anticolinérgicos ni con medicamentos que produzcan hipopotasemia.

La EMA recomienda vigilar los episodios cardiovasculares y cerebrovasculares comparándolos con tiotropio, el uso en insuficiencia hepática y la seguridad a largo plazo.

## COSTE (€)/ 30 DÍAS



Botplus mayo 2015.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento farmacológico de la EPOC debe instaurarse de forma progresiva en función de la gravedad de la obstrucción y de la sintomatología, siendo la broncodilatación el primer paso en el tratamiento de esta enfermedad. Los broncodilatadores inhalados como los LABA y los LAMA constituyen la base del tratamiento sintomático de los pacientes con EPOC y síntomas permanentes. En la guía GOLD la asociación LAMA/LABA sin corticoide no es una primera opción recomendada en ninguno de los grupos de pacientes<sup>1</sup>.

Umeclidinio/vilanterol es una combinación LAMA/LABA que ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en las variables que evalúan la función pulmonar en comparación con placebo. No ha demostrado reducción de las exacerbaciones.

Cuando se comparó con los monocomponentes, la relevancia clínica de los resultados obtenidos en la función pulmonar resultó dudosa, especialmente en la comparación con umeclidinio solo. Lo que hace que la contribución del vilanterol (que no ha sido aprobado en monoterapia) a la asociación sea cuestionable desde un punto de vista clínico.

En las comparaciones con tiotropio, las diferencias en función pulmonar fueron de relevancia clínica dudosa y sin relevancia clínica en síntomas o calidad de vida.

La principal preocupación sobre seguridad son los efectos cardiovasculares. Se requieren más datos para comparar su perfil de seguridad con el del tiotropio.

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

No se ha demostrado que umeclidinio/vilanterol aporte ventajas frente a otras asociaciones de LABA/LAMA, y presenta una carencia de estudios adecuadamente diseñados que avalen su posible eficacia en la reducción de exacerbaciones, aspecto ya resuelto por alguna de las alternativas existentes. Por tanto, es difícil encontrarle un lugar en el tratamiento de la EPOC.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO UMECLIDINIO/VILANTEROL- PT-UMECLIDINIO-VILANT/V1/14042015 en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>