



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-ACLIDINIO-FORMOTEROL/V1/11112015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de bromuro de aclidinio/formoterol (Duaklir Genuair®/Brimica®)

Fecha de publicación: 11 de noviembre de 2015

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno pulmonar progresivo que se caracteriza por una limitación crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala a partículas nocivas o gases, principalmente al humo del tabaco. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, tos crónica, expectoración e infecciones frecuentes (1).

Se trata de una enfermedad que causa una gran morbilidad, con una prevalencia en la población española de 40 a 80 años del 10,2% (15,1% en hombres y 5,7% en mujeres) y que origina unas 18.000 muertes al año (2).

Para establecer el diagnóstico clínico de EPOC en pacientes con sintomatología, es necesario realizar una espirometría, confirmándose la existencia de una limitación al flujo aéreo y, por tanto, de EPOC, por la presencia de un cociente FEV1 (volumen de espiración forzada en un segundo) /FVC (capacidad vital forzada) post-broncodilatador inferior a 0,70 (3).

En función de la gravedad de la limitación al flujo aéreo, la guía GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (1) clasifica a los pacientes con EPOC en cuatro estadios: GOLD 1 (EPOC leve, FEV1 > 80% del teórico), GOLD 2 (EPOC moderada, 50% < FEV1 < 80% del teórico), GOLD 3 (EPOC grave, 30% < FEV1 < 50% del teórico) y GOLD 4 (EPOC muy grave; FEV1 < 30% del teórico).

Establece también cuatro grupos, teniendo en cuenta, además, la frecuencia de las exacerbaciones y los síntomas:

- A: GOLD 1-2, y/o ≤ 1 exacerbación/año que no requiera hospitalización y pocos síntomas (0-1 en la escala de disnea modificada del Medical Research Council –mMRC– o puntuación <10 en el cuestionario COPD Assessment Test –CAT–).
- B: GOLD 1-2, y/o ≤ 1 exacerbación/año que no requiera hospitalización y más síntomas (mMRC ≥ 2 o CAT >10).
- C: GOLD 3-4, y/o ≥ 2 exacerbaciones/año o >1 exacerbación/año que requiera hospitalización y pocos síntomas (mMRC 0-1 o CAT <10).
- D: GOLD 3-4 y/o ≥ 2 exacerbaciones/año o >1 exacerbación/año que requiera hospitalización y más síntomas (mMRC ≥ 2 o CAT >10).

La primera medida en el abordaje terapéutico de los pacientes con EPOC es el abandono del hábito tabáquico. Dado que ningún tratamiento farmacológico ha demostrado de manera concluyente modificar la progresión de la enfermedad, los objetivos del tratamiento van dirigidos a aliviar los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y hospitalizaciones y mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. Éste debe ser progresivo según la gravedad de la enfermedad, el estado clínico del paciente, y su respuesta a los diversos tratamientos.

La base del tratamiento farmacológico de la EPOC estable son los broncodilatadores inhalados (agonistas β_2 o anticolinérgicos). En los pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con broncodilatadores de acción corta, se utilizan los agonistas β_2 de larga duración (LABA) y/o los anticolinérgicos de larga duración (LAMA), junto con o sin corticoides inhalados (CSI) en aquellos pacientes que presenten exacerbaciones de forma frecuente.

Según las recomendaciones de la guía GOLD, en pacientes del grupo B los LABA o LAMA en monoterapia constituyen una primera opción de tratamiento. La asociación de un LABA y un LAMA está indicada como terapia alternativa al tratamiento de la monoterapia.

En pacientes del grupo C, como primera opción se recomienda un LAMA en monoterapia o la asociación de un LABA y CSI. La asociación de un LABA y un LAMA estaría indicada cuando los tratamientos anteriores no pueden lograr un control de la enfermedad.

La asociación de un LABA y un LAMA constituye también una opción de tratamiento en combinación con CSI para los pacientes del grupo D.

BROMURO DE ACLIDINIO/FORMOTEROL (4)

Bromuro de aclidinio/formoterol (Cód. ATC: R03AL05) es una combinación a dosis fijas de un LAMA y un LABA que ha sido autorizada a la dosis de 400/12 mcg como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con EPOC. Se administra por vía inhalatoria mediante un dispositivo inhalador de polvo seco (Genuair®/Brimica®).

Se trata de un tratamiento de mantenimiento que no debe ser utilizado como tratamiento de rescate para los episodios agudos de broncoespasmo y que no está indicado en el tratamiento del asma.

Tanto formoterol como bromuro de aclidinio están autorizados en monoterapia a las mismas dosis que las incluidas en la combinación a dosis fijas (desde 1997 y 2012, respectivamente).

Farmacología (4)

Bromuro de aclidinio es un anticolinérgico, antagonista selectivo competitivo de los receptores muscarínicos, que actúa localmente en los pulmones induciendo broncodilatación.

Formoterol es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos β_2 cuya inhalación provoca una relajación de la musculatura lisa bronquial.

La posología recomendada es de una inhalación dos veces al día. Cada inhalación se corresponde con unas dosis medidas de 400 mcg de bromuro de aclidinio y de 12 mcg de fumarato de formoterol dihidrato, que se corresponden a su vez con unas dosis liberadas (para un flujo inspiratorio mínimo de 45 l/min) (5) de 396 mcg de bromuro de aclidinio y 11,8 mcg de fumarato de formoterol dihidrato.

Eficacia (4,6)

El programa de desarrollo clínico (fase III) comprendió dos ensayos pivotaes: M/40464/30 (ACLIFORM-COPD) y LAC-MD-31 (AUGMENT) y dos estudios de soporte (LAC-MD-36 y LAC-MD-32).

Estudios pivotaes

Los estudios M/40464/30 (ACLIFORM-COPD, n=1729) (7) y LAC-MD-31 (AUGMENT, n=1692) (8) fueron dos estudios multicéntricos, aleatorizados y doble-ciego, de grupos paralelos,

controlados con placebo y comparador activo, con una duración de 24 semanas.

Aunque ambos estudios incluyeron también una rama de tratamiento con bromuro de aclidinio/formoterol 400/6 mcg, en este informe sólo se incluyen los resultados para la dosis autorizada.

El objetivo principal en ambos estudios fue confirmar la eficacia broncodilatadora de la asociación aclidinio/formoterol. También se evaluó la eficacia en la sintomatología y el estado de salud relacionado con la enfermedad.

Los criterios de inclusión fueron pacientes de 40 años o más, con diagnóstico de EPOC moderada o grave (FEV1 post-broncodilatador mayor o igual al 30% e inferior al 80% del valor predicho), fumadores o ex-fumadores, con al menos una historia de 10 paquetes/año. No debían haber tenido una infección o exacerbación en las 6 semanas previas (o en los 3 meses anteriores en caso de que la infección o exacerbación requiriese hospitalización). Los pacientes en los que el uso de anticolinérgicos estaba contraindicado (historia de retención urinaria aguda, hipertrofia de próstata sintomática o glaucoma de ángulo estrecho), con enfermedades cardíacas o respiratorias clínicamente relevantes (a excepción de EPOC), o historia o diagnóstico actual de asma, fueron excluidos de los estudios.

Las características basales de los pacientes incluidos fueron similares en ambos estudios, con una media de edad de 63,5 años, de los cuales el 60,5% fueron hombres. Aproximadamente el 58,6% se encontraba en el estadio 2 de la clasificación espirométrica de la guía GOLD, y el 40,8% en el 3. El 70,9% no había presentado ninguna exacerbación en los 12 meses anteriores al estudio, el 20,3% había presentado una exacerbación y el 8,8% dos o más.

Las variables co-primarias destinadas a evaluar la capacidad broncodilatadora a las 24 semanas de tratamiento fueron:

El cambio, respecto a los valores iniciales, en el FEV1 1 hora después de la dosis en la comparación frente a placebo y bromuro de aclidinio y

El cambio respecto a los valores iniciales en el FEV1 valle, en la comparación frente a placebo y formoterol.

Como variables secundarias se analizaron, entre otras, el cambio en el índice transicional de disnea (TDI) y la mejoría en la calidad de vida (evaluada mediante el cuestionario respiratorio de Saint George –SGRQ-), ambas con respecto a los valores iniciales y medidas a la semana 24. Adicionalmente, se estudió el efecto sobre las exacerbaciones.

Resultados

Broncodilatación

La combinación bromuro de aclidinio/formoterol mostró diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes (considerando como diferencia mínima clínicamente relevante, 100 ml) (9) en las dos variables co-primarias frente a placebo.

Cuando se comparó con los monocomponentes, se observaron diferencias clínicamente relevantes vs. bromuro de aclidinio en monoterapia, pero en comparación con formoterol, la relevancia clínica de los beneficios obtenidos resultó cuestionable (Tabla 1).

Sintomatología y estado de salud relacionado con la enfermedad

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes (definida como un incremento de al menos 1 unidad) (10) en el TDI en comparación con placebo. En el SGRQ, las diferencias vs. placebo fueron estadísticamente significativas y clínicamente relevantes (definida como una disminución de al menos 4 unidades) (11) solamente en el estudio AUGMENT. En el estudio

ACLIFORM-COPD, el grupo placebo obtuvo un beneficio inesperado por lo que no se encontraron diferencias.

Tabla 1. Resultados a las 24 semanas para las variables co-primarias que evaluaron la broncodilatación.

Tratamientos comparados	Variables co-primarias			
	FEV ₁ 1 hora post-dosis (ml)		FEV ₁ valle (ml)	
	ACLIFORM-COPD	AUGMENT	ACLIFORM-COPD	AUGMENT
vs. Placebo	299 IC 95%: (255; 343) p < 0,0001*	284 IC 95%: (247; 320) p < 0,0001*	143 IC 95%: (101; 185) p < 0,0001*	130 IC 95%: (95; 165) p < 0,0001*
vs. Aclidinio	125 IC 95%: (90; 160) p < 0,0001*	108 IC 95%: (73; 144) p < 0,0001*	No comparado	No comparado
vs. Formoterol	No comparado	No comparado	85 IC 95%: (51; 119) p < 0,0001*	45 IC 95%: (11; 79) p = 0,010*

* Diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en comparación con los monocomponentes (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados en las variables TDI y SGRQ (Variables secundarias).

Tratamientos comparados	TDI		SGRQ	
	ACLIFORM-COPD	AUGMENT	ACLIFORM-COPD	AUGMENT
vs. placebo	1,29 IC95%: (0,73; 1,86) p<0,0001*	1,44 IC 95%: (0,85; 2,02) p<0,0001*	-0,65 IC 95%: (-3,08; 1,78) p=0,598	-4,35 IC95%: (-6,46; -2,24) p<0,0001*
vs. Aclidinio	0,40 IC95%: (-0,05; 0,85) p=0,084	0,46 IC 95%: (-0,10; 1,02) 0,108	-1,36 IC 95%: (-3,30; 0,58) p=0,169	-0,13 IC 95%: (-2,18; 1,92) p=0,901
vs. Formoterol	0,45 IC 95%: (-0,00; 0,90) p=0,052	0,49 IC 95%: (-0,07; 1,06) p=0,084	-1,59 IC 95%: (-3,52-0,35) p= 0,109	-1,87 IC 95%: (-3,92; 0,19) p= 0,075

* Diferencias estadísticamente significativas.

Los porcentajes de pacientes que presentaron una mejoría clínicamente relevante en la puntuación TDI fueron: 64,8% de los tratados con la combinación comparado con el 45,5% de los que recibieron placebo (p<0,001) en el estudio ACLIFORM-COPD y 58,1% y 36,6%; (p<0,0001), respectivamente en el estudio AUGMENT.

Los porcentajes de pacientes con una mejoría clínicamente relevante en el SGRQ fueron: 58,2 % de los tratados con la asociación vs. 38,7% de los que recibieron placebo (p<0,001) en el estudio AUGMENT, mientras que no se observaron diferencias entre los dos grupos en el estudio ACLIFORM-COPD.

No hubo diferencias respecto a los monocomponentes en el porcentaje de pacientes que presentaron una mejoría clínicamente relevante en las puntuaciones TDI y SGRQ. Estas diferencias únicamente se observaron frente a placebo.

Exacerbaciones

Los estudios no estaban diseñados para encontrar diferencias en las exacerbaciones y estas fueron estudiadas como variables adicionales. A pesar de que se observaron mejorías numéricas frente a placebo en la tasa de exacerbaciones moderadas y graves y en las tasas de cualquier exacerbación, los resultados obtenidos no son valorables, puesto que ninguno de los dos estudios había sido adecuadamente diseñado para evaluar la eficacia en la reducción de las exacerbaciones.

Estudios de soporte

Se realizaron dos estudios de soporte (LAC-MD-36 y LAC-MD-32), para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de bromuro de aclidinio/formoterol, aunque también proporcionaron información sobre la eficacia a largo plazo (52 semanas). Ambos se describen de manera más detallada en la sección de seguridad.

Los resultados obtenidos a las 52 semanas (broncodilatación, sintomatología y estado de salud relacionado con la enfermedad), fueron consistentes con los obtenidos en los ensayos pivotaes a las 24 semanas.

Seguridad

El estudio LAC-MD-36 (n=921) (12) consistió en una extensión del estudio LAC-MD-31, de 28 semanas de duración (duración total: 52 semanas), en el que se incluyeron aquellos pacientes que habían completado el estudio LAC-MD-31 y decidieron continuar con el mismo tratamiento que habían estado recibiendo en el estudio anterior.

El estudio LAC-MD-32 (n=590) (13) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos de 52 semanas de duración, en el que los pacientes fueron aleatorizados para recibir la asociación o formoterol en monoterapia.

Las características basales de los pacientes incluidos fueron similares a las de los estudios pivotaes.

Un total de 1.111 pacientes con EPOC fueron tratados con bromuro de aclidinio/formoterol a la dosis autorizada en los ensayos fase III. El 32,4% lo fue durante 52 semanas o más, siendo la tasa total de exposición ajustada de 706,5 pacientes/año.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (incidencia >5%) fueron: exacerbaciones, nasofaringitis y cefalea. Otros efectos adversos fueron: infección del tracto urinario, absceso dental, aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre, sinusitis, insomnio, ansiedad, cefalea, mareo, temblor, tos, diarrea, náuseas y sequedad de boca, mialgia, espasmos musculares y edema periférico.

La incidencia de efectos adversos graves fue baja y comparable entre los grupos de tratamiento: 8,1% en el grupo tratado con bromuro de aclidinio/formoterol; 7,4% en el grupo placebo y del 7,3% y 6,8%, en comparación con los monocomponentes.

La tasa de abandonos debida a efectos adversos fue inferior en el grupo aclidinio/formoterol (7,2%) con respecto a placebo (8,4%), siendo las exacerbaciones la principal causa de la discontinuación, aunque con valores similares entre ambos grupos (1,9% y 2,3%, respectivamente). El número de muertes fue ligeramente superior en el grupo tratado con la combinación, con un total de 9 muertes (0,8%) en comparación con 0,4% en los pacientes del grupo placebo y 0,6% y 0,3% de los tratados con bromuro de aclidinio y formoterol, respectivamente, estando relacionadas, la mayoría de ellas con una posible causa cardiaca, y se observaron en pacientes con afecciones cardiacas preexistentes. Sólo una muerte (dentro del grupo placebo) se consideró relacionada con el tratamiento.

A continuación se describen los efectos adversos de especial interés:

Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares graves fueron notificados con una frecuencia < 1,1% en todos los grupos de tratamiento en el análisis integrado que incluyó todos los estudios de fase III.

Sin embargo, debido a que en algunos pacientes los agonistas β_2 -adrenérgicos pueden producir efectos cardiovasculares, tales como aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial y cambios en el electrocardiograma, como la prolongación del intervalo QT, el aplanamiento de la onda T o la depresión del segmento ST (14), bromuro de aclidinio/formoterol debe emplearse con precaución en pacientes con historia de prolongación del intervalo QT o que estén siendo tratados con otros medicamentos que pueden afectar al intervalo QT (IMAO, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o macrólidos).

Asimismo, dado que los pacientes con enfermedades cardiovasculares consideradas clínicamente relevantes fueron excluidos de los estudios, la combinación bromuro de aclidinio/formoterol debe usarse con precaución en este grupo de pacientes.

Efectos sistémicos

Los agonistas β_2 -adrenérgicos pueden producir hipopotasemia significativa, lo que incrementa la susceptibilidad a las arritmias cardiacas. En los estudios llevados a cabo, la incidencia de hipopotasemia fue baja y comparable a placebo (0,6% en el grupo tratado con bromuro de aclidinio/formoterol vs. 0,4% en el grupo placebo). No obstante, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia (en pacientes con EPOC grave) y por medicamentos que producen hipopotasemia, como los derivados de las metilxantinas, esteroides y diuréticos no ahorradores de potasio, por lo que debe emplearse con precaución cuando estos se administren de forma concomitante.

También debe emplearse con precaución en pacientes que presenten trastornos convulsivos, tirotoxicosis y feocromocitoma.

Del mismo modo, los β_2 agonistas pueden producir hiperglucemia de carácter transitorio en algunos pacientes, aunque su frecuencia en los estudios fue baja (0,1%) y comparable también a placebo.

No se observó una mayor incidencia de efectos anticolinérgicos, pero debido a su mecanismo de acción, bromuro de aclidinio/formoterol debe ser usado con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

DISCUSIÓN

Bromuro de aclidinio/formoterol ha mostrado diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en comparación con placebo tanto en la capacidad broncodilatadora como en la disnea y en el estado de salud relacionado con la enfermedad.

Sin embargo, en comparación con los monocomponentes, la relevancia clínica de los resultados obtenidos resulta cuestionable.

En cuanto a FEV1 1 hora post-dosis, ha mostrado diferencias clínicamente relevantes respecto a bromuro de aclidinio en monoterapia y no se dispone de información con respecto a formoterol.

Sin embargo, para el FEV1 valle, las diferencias observadas en comparación con formoterol no alcanzaron la diferencia mínima considerada clínicamente relevante (9). No parece que se puedan esperar grandes mejoras de la asociación con bromuro de aclidinio.

No se realizaron comparaciones frente a bromuro de aclidinio para esta variable.

Por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a los monocomponentes en las variables TDI y SGRQ.

Los resultados de eficacia obtenidos a las 52 semanas fueron consistentes con los obtenidos en los ensayos pivotaes a las 24 semanas. Sin embargo, en este sentido, ninguno de los estudios realizados estaba adecuadamente diseñado para la evaluación de la reducción de exacerbaciones (15), por lo que no puede establecerse la eficacia de la combinación en la reducción de exacerbaciones. El tratamiento con formoterol en monoterapia ha demostrado ser eficaz previamente en la reducción de exacerbaciones (16).

Asimismo, al igual que para otras asociaciones LABA+LAMA autorizadas, en los estudios realizados se excluyeron pacientes con obstrucción al flujo aéreo muy grave (FEV1 post-broncodilatador inferior al 30% del valor predicho), según la clasificación espirométrica de la guía GOLD (15), por lo que no se dispone de datos respecto a su eficacia en este grupo de pacientes.

El perfil de seguridad está determinado por los efectos de clase anticolinérgicos y β_2 adrenérgicos y es, en general, consistente con el observado para otras asociaciones LABA/LAMA autorizadas. De manera similar a las alternativas en el momento de su autorización, los datos de seguridad se obtienen de estudios de 1 año de duración, sin que actualmente se disponga de datos a más largo plazo. Dentro del plan de farmacovigilancia que forma parte de la autorización de comercialización de los nuevos medicamentos, se ha incluido la evaluación del riesgo de mortalidad global y la seguridad cardiovascular en estudios post-autorización.

En España actualmente están autorizadas otras dos combinaciones a dosis fijas de un LABA y un LAMA: indacaterol/bromuro de glicopirronio y bromuro de umeclidinio/vilanterol, mientras que en monoterapia, están autorizados salmeterol, formoterol e indacaterol (LABA) y los LAMA bromuro de tiotropio, aclidinio, glicopirronio y umeclidinio.

No se han llevado a cabo estudios comparativos directos frente a estas u otras posibles asociaciones de un LABA y un LAMA (administrados en dos dispositivos distintos de forma concomitante), por lo que no puede establecerse que existan o no diferencias en cuanto a los perfiles de eficacia y seguridad con respecto al resto de alternativas disponibles.

La administración de los dos principios activos en un único dispositivo podría asociarse a una mayor facilidad en su empleo y a una posible mejoría en el cumplimiento terapéutico en aquellos pacientes que estén siendo tratados con los monocomponentes por separado (17), aunque faltan estudios que comparen ambas posibilidades.

CONCLUSIÓN

Bromuro de aclidinio/formoterol es una asociación de un LABA (formoterol) y un LAMA (bromuro de aclidinio), que se administra por vía inhalatoria dos veces al día como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes con EPOC.

La combinación de bromuro de aclidinio/formoterol, al igual que las otras combinaciones estudiadas LABA-LAMA no aporta grandes beneficios en función pulmonar (FEV1 valle) ni en sintomatología (disnea y calidad de vida) respecto a los monocomponentes. En la combinación aclidinio/formoterol se obtuvo mejoría relevante en el FEV1 post dosis frente aclidinio.

Al igual que otras asociaciones LAMA/LABA, los estudios con ACL/FM no incluyeron pacientes con EPOC muy graves (Grupo 4 de la clasificación espirométrica de la GOLD), en los que este tipo de combinaciones es el tratamiento de elección.

Dado que no existen estudios comparativos entre bromuro de aclidinio/formoterol y otras combinaciones de LAMA/LABA autorizadas, no puede establecerse que existan o no diferencias respecto a las alternativas disponibles.

Esta combinación se considera una alternativa más en pacientes en los que esté indicado el tratamiento concomitante con un LABA y un LAMA, aunque existen otras posibles combinaciones en las que tanto el LABA como el LAMA han demostrado, separadamente, ser eficaces en la reducción de exacerbaciones.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre bromuro de aclidinio/formoterol y sus alternativas se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>. [acceso noviembre 2014].
2. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64: 863–8.
3. Zwar NA, Marks GB, Hermiz O. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Med J Aust*. 2011; 195(4):168-71.
4. Duaklir. Ficha técnica autorizada. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003745/WC500178413.pdf. [acceso Enero 2015].
5. Magnussen H, Watz H, Zimmermann I et al. Peak inspiratory flow through the Genuair_inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir Med*. 2009; 103: 1832–7.
6. Duaklir. EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003745/WC500178415.pdf. [acceso Enero 2015].
7. Singh D, Jones PW, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014; 14(1):178.
8. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF, on behalf of the AUGMENT COPD study investigators. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respiratory Research*. 2014; 15(1):123.
9. Cazzola M, MacNee W, Martínez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008; 31(2):416-68.



10. Witek TJ. Minimum clinically important difference (MCID) of at least 1 unit change in TDI vs placebo - Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *European Respiratory Journal*. 2003; 21(2):267-72.
11. Jones PW. Minimum clinically important difference (MCID) of at least - 4 units change in St. George's Respiratory Questionnaire SGRQ - COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2005; 2(1)75-79.
12. Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 28-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01572792?term=LA C-MD-36&rank=1> [acceso Noviembre 2014].
13. Safety and Tolerability of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01437540?term=LA C-MD-32&rank=1> [acceso Noviembre 2014].
14. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004; 125:2309-21.
15. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). EMA/CHMP/483572/2012. 1st September, 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf [acceso Noviembre 2014].
16. Wang, J., Nie, B., Xiong, W. and Xu, Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012;37:204-211 37:204–211.
17. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011; 105: 435-41.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Sacyl

Grupo Técnico de Utilidad del Medicamento de la Comunidad de Madrid

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y la Asociación de Pacientes de EPOC y Apnea del Sueño han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.