



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-UMECLIDINIO/V1/13042015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de bromuro de umeclidinio (Incruse®)

Fecha de publicación: 13 de abril 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 estimada 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).

La guía GOLD clasifica a los pacientes con EPOC en cuatro estadios en función de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo: GOLD 1 (EPOC leve, VEF1 >80% del teórico), GOLD 2 (EPOC moderada, 50% < VEF1 <80% del teórico), GOLD 3 (EPOC grave, 30% < VEF1 <50% del teórico) y GOLD 4 (EPOC muy grave; VEF1 <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. Ningún tratamiento farmacológico ha demostrado de manera concluyente modificar la progresión de la enfermedad, por lo que 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 escalonado, progresivo según la gravedad de la enfermedad y el estado clínico del paciente, así como su respuesta a los diversos tratamientos.

La base del tratamiento farmacológico de la EPOC estable son los broncodilatadores inhalados (agonistas β₂ o anticolinérgicos). En los pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con broncodilatadores de acción corta, se utilizan los agonistas β₂ de larga duración (LABA) y 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 LAMA en monoterapia o 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 también es una opción de tratamiento en combinación con CSI para los pacientes del grupo D (1).

BROMURO DE UMECLIDINIO (INCRUSE®)

El bromuro de umeclidinio es un antagonista muscarínico (anticolinérgico) de acción prolongada (LAMA) que ha sido autorizado a la dosis de 55 mcg como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con EPOC.

Se administra por vía inhalatoria mediante un nuevo dispositivo inhalador de polvo seco (Ellipta®).

Se trata de un tratamiento de mantenimiento que no debe utilizarse como tratamiento de rescate para los episodios agudos. No está indicado en el tratamiento del asma.

Farmacología (3,4)

Umeclidinio (Código ATC R03BB07) es un derivado de quinuclidina con actividad sobre los receptores muscarínicos M1-M5.

Ejerce su acción broncodilatadora inhibiendo de forma competitiva la unión de la acetilcolina a los receptores colinérgicos de la musculatura lisa bronquial, produciendo broncodilatación.

La dosis recomendada es de una inhalación una vez al día, que proporciona una dosis liberada (para un flujo inspiratorio de 60 L/min durante 4 segundos) de 55 mcg de umeclidinio, equivalente a 65 mcg de bromuro de umeclidinio. Esto se corresponde con una dosis predisensada de 62,5 mcg de umeclidinio equivalente a 74,2 mcg de bromuro de umeclidinio.

Eficacia (5,6)

El programa de desarrollo clínico (fase III) incluyó un total de 7 ensayos clínicos.

A continuación se describen únicamente aquéllos en los que se evaluó la dosis autorizada:

AC4115408 (7) (n=206): estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración cuyo objetivo principal fue comparar la eficacia y seguridad de UMEC 62,5 mcg y UMEC 125 mcg administrados una vez al día con respecto a placebo en pacientes con EPOC.

Se incluyeron pacientes de 40 años o mayores diagnosticados de EPOC con una historia de tabaquismo igual o superior a 10 paquetes/año, un VEF1 post-broncodilatador igual o inferior al 70% del valor predicho y una puntuación en la escala de disnea mMRC ≥2. Se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante no controlada. Los pacientes fueron aleatorizados con un ratio 1:1:1 para recibir UMEC 62,5 mcg, UMEC 125 mcg o placebo.

El 45% y el 39% de los pacientes incluidos se encontraban en los estadios GOLD 2 y 3, respectivamente, mientras que el 16%, se encontraba en el 4.

La variable principal del estudio fue el cambio con respecto a los valores iniciales en el VEF1 valle a las 24 horas, medido a día 85. Como variable secundaria se evaluó la media ponderada del VEF1 de 0-6 horas post-dosis, y como otras variables se analizaron el índice transicional de disnea (TDI), el uso de medicación de rescate y la calidad de vida evaluada mediante el cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) (8).

Resultados

El tratamiento con UMEC 62,5 mcg produjo mejorías en la función pulmonar estadísticamente significativas y clínicamente relevantes (considerando 100 ml como diferencia mínima clínicamente relevante) con respecto a placebo para las dos variables que estudiaron la función pulmonar a las 12 semanas de tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados a las 12 semanas para las variable principal (Estudio AC4115408).

UMEC 62,5 vs. placebo	VEF1 valle a las 12 semanas (Variable principal)
Diferencia ¹	127 ml
IC 95%	(52; 202)
Valor p	p<0,001 ²

¹ Diferencia de medias por mínimos cuadrados; ² Diferencia estadísticamente significativa

En cuanto al índice transicional de disnea, el grupo de tratamiento con UMEC 62,5 mcg mostró una diferencia de 1 punto con respecto a placebo, aunque ésta no alcanzó significación estadística (IC 95%: 0; 20; p=0,050). La proporción de pacientes que experimentó una diferencia de al menos una unidad en la puntuación del TDI (diferencia mínima considerada clínicamente relevante) fue del 38% en el grupo tratado con UMEC 62,5 mcg en comparación al 15% de los pacientes que recibieron placebo.

Asimismo, los pacientes que recibieron UMEC 62,5 mostraron una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la calidad de vida, con una disminución de la puntuación total en el SGRQ de 7,90 puntos vs. placebo (p<0,001). La proporción de pacientes que respondió con una diferencia considerada clínicamente relevante (definida como una disminución mínima de 4 puntos con respecto a la situación inicial) fue del 44% en comparación con el 26% de los pacientes tratados con placebo.

Con respecto al uso de medicación de rescate también produjo una disminución estadísticamente significativa con respecto a placebo de 0,7 puffs/día entre las semanas 1 y 12 (p=0,025).

DB2113373 (9) (n=1532): estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia a las 24 semanas de UMEC/VI, UMEC y VI administrados una vez al día en pacientes con EPOC.

Los criterios de inclusión fueron los mismos que para el estudio AC4115408.

La media de edad de los pacientes incluidos fue de 63 años. El 46% y el 43% se encontraban en los estadios 2 y 3 de la clasificación espirométrica de la GOLD, respectivamente, mientras que aproximadamente el 11% se encontraba en el 4, con una historia de EPOC entre 1 y 5 años en el 38% de los casos y entre 5 y 10 años en el 29%.

Los pacientes fueron asignados con una razón 3:3:3:2 a uno de los siguientes tratamientos: UMEC/VI 62,5/25 mcg, UMEC 62,5 mcg, VI 25 mcg o placebo, todos ellos administrados una vez al día.

La variable principal fue el cambio con respecto a los valores iniciales en el VEF1 valle a las 24 horas medido al final de las 24 semanas. Como variables secundarias se estudiaron la media ponderada del VEF1 de 0-6 horas post-dosis, el índice transicional

de disnea (TDI), el uso de medicación de rescate, el tiempo hasta la primera exacerbación, y la calidad de vida evaluada mediante el cuestionario respiratorio de St. George (SGQR).

Resultados

UMEC 62,5 mcg produjo una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante de 115 ml para la variable principal cuando se comparó con placebo (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados a las 24 semanas para la variable principal (Estudio DB2113373).

UMEC 62,5 mcg vs. placebo	VEF1 valle a las 24 semanas (Variable principal)
Diferencia ¹	115 ml
IC 95%	(76; 155)
Valor p	p<0,001 ²

¹ Diferencia de medias por mínimos cuadrados; ² Diferencia estadísticamente significativa

En cuanto al TDI, el tratamiento con UMEC 62,5 mcg mostró una diferencia estadísticamente significativa de 1 punto con respecto a placebo a las 24 semanas (IC 95%: 0,5; 1,5; p<0,001). La proporción de pacientes que experimentó al menos una unidad de mejoría en la puntuación fue del 53% en el grupo tratado con UMEC 62,5 mcg en comparación al 41% de los pacientes que recibieron placebo.

Aunque también se evaluaron el SGQR y el uso de medicación de rescate, el tipo de análisis estadístico aplicado (jerarquizado por variables y comparaciones), no permite inferir conclusiones respecto a la significación estadística de los resultados obtenidos para estas variables.

Exacerbaciones

UMEC 62,5 mcg mostró una mejoría numérica en el riesgo de padecer una exacerbación respecto a placebo a las 24 semanas. Sin embargo, debido al análisis estadístico realizado no puede inferirse significación estadística en esta comparación.

DB2114417 (10) (n=348) y **DB2114418** (11) (n=307): estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, cruzados, de dos periodos y de diseño en bloques incompletos cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto de UMEC/VI sobre la capacidad de ejercicio y la función pulmonar a las 12 semanas.

Los pacientes fueron aleatorizados a una de 26 secuencias que incluían dos de los siguientes tratamientos: UMEC/VI 125/25 mcg, UMEC/VI 62,5/25 mcg, UMEC 125 mcg, UMEC 62,5 mcg, VI 25 mcg y placebo, todos ellos administrados una vez al día.

Los criterios de inclusión fueron similares a los estudios principales de eficacia, pero en este caso existió un límite inferior del VEF1 post-broncodilatador $\geq 35\%$ del valor predicho y los pacientes debían tener además una capacidad funcional residual $\geq 120\%$.

Las variables co-primarias de eficacia fueron el VEF1 valle a las 24 horas y el tiempo de resistencia al ejercicio a las 3 horas post-dosis (EET) evaluado mediante una prueba de marcha de carga constante (*endurance shuttle walk test*) a las 12 semanas.

Resultados

Los resultados obtenidos en estos estudios fueron inconsistentes. En el DB2114417, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes, que, debido al análisis estadístico realizado, se consideró un estudio fallido.

Para el segundo estudio, se obtuvieron valores en el EET de 25,1 segundos con UMEC 62,5 mcg y 0,1 segundos con placebo. Este aumento no puede considerarse clínicamente relevante (diferencia mínima considerada clínicamente relevante: 45-85 segundos).

Seguridad

La base de datos para evaluar el perfil de seguridad incluyó un total de 1663 pacientes que fueron tratados con UMEC, de los cuales 576 recibieron al menos una dosis de 62,5 mcg y 1.087 una dosis de 125 mcg, lo que representa una exposición aproximada de 656 pacientes-año, en comparación con 1.124 pacientes que recibieron placebo.

El estudio **DB2113359** (n=562) (12): estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de 52 semanas de duración cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de UMEC/VI 125/25 mcg y UMEC 125 mcg administrados una vez al día en pacientes con EPOC. Las variables relacionadas con la eficacia se estudiaron como variables secundarias.

Los pacientes muy graves (GOLD 4) fueron excluidos del estudio. La media de edad de los pacientes incluidos fue de 62 años. Aproximadamente el 61% tenía EPOC leve (GOLD 2) y el 39% grave (GOLD 3). El porcentaje de pacientes con efectos adversos fue similar en los tres brazos de tratamiento, incluyendo los fatales y graves.

En el análisis integrado de todos los pacientes con EPOC, el porcentaje de abandono por efectos adversos fue del 6%, para ambas dosis de UMEC, con una tasa ajustada por exposición de 168,0 y 149,7 pacientes por cada 1.000 pacientes/año para la dosis de 62,5 y 125 mcg, respectivamente y del 5% para placebo (147,1 pacientes por cada 1.000 pacientes/año).

El porcentaje de muertes fue similar para ambos grupos de UMEC y placebo, con una incidencia inferior al 1% en los tres casos y una exposición ajustada de 8,0 eventos mortales por cada 1.000 pacientes/año en el grupo placebo, 14,8 en el grupo UMEC 62,5 mcg y 15,4 en el grupo UMEC 125 mcg.

En el estudio de seguridad a largo plazo, los efectos adversos relacionados con el tratamiento comunicados con más frecuencia fueron: cefalea, nasofaringitis, tos, taquicardia supraventricular, extrasístoles supraventriculares y taquicardia sinusal, con una incidencia en el grupo UMEC 125 mcg superior al 3% con respecto al grupo placebo. También se comunicaron erupción cutánea y ritmo idioventricular, con una incidencia superior al 2% en los pacientes tratados con UMEC vs. placebo, en el que no se comunicó ningún caso.

En el estudio de seguridad a largo plazo se observó también una incidencia de neumonía del 3% (exposición ajustada 42 casos por cada 1.000 pacientes/año) superior al grupo placebo (en el que no se comunicó ningún caso), así como de infección del tracto respiratorio inferior, con una incidencia del 3% en el grupo UMEC 125 mcg (exposición ajustada: 36 casos por cada 1.000 pacientes/año) en comparación al 2% en el grupo placebo, con una exposición ajustada de 25 casos por cada 1.000 pacientes/año. Estos efectos adversos están generalmente asociados con la EPOC y la incidencia de efectos adversos graves observada para ambas dosis fue baja y similar a la comunicada con otros LAMA.

Efectos adversos cardiovasculares

En el análisis integrado de todos los ensayos clínicos, la incidencia de eventos cardiovasculares fue superior en los pacientes tratados con UMEC: 8% para la dosis de 62,5 mcg (222 casos por cada 1.000 pacientes/año) y 10% para la dosis de 125 mcg (236 casos por cada 1.000 pacientes/año), mientras que para placebo fue del 7% (209 casos por cada 1.000 pacientes/año). En particular, las arritmias cardíacas fueron los eventos cardiovasculares comunicados con mayor frecuencia, seguidas de hipertensión e isquemia cardíaca.

Estos efectos adversos en general están asociados a la EPOC y la incidencia de efectos adversos graves durante el tratamiento fue baja

y similar a la observada para otros LAMA (13). Una proporción superior de pacientes en el grupo de UMEC 62,5 mcg tenía algún factor de riesgo cardiovascular previo, en comparación a los grupos UMEC 125 mcg y placebo, por lo que la incidencia mayor de arritmias, isquemia e hipertensión podría ser atribuible, al menos en parte, a las diferentes características basales de los pacientes incluidos en cada grupo de tratamiento.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada fueron excluidos de los estudios. UMEC debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, especialmente arritmias.

Efectos anticolinérgicos

A pesar de que en los ensayos clínicos no se ha observado una mayor incidencia de efectos anticolinérgicos, debido a su mecanismo de acción, UMEC debe utilizarse con precaución en pacientes con retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

DISCUSIÓN

UMEC 62,5 mcg mostró diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en las variables que evaluaron la función pulmonar en comparación con placebo a las 24 semanas de tratamiento.

En cuanto a las variables relacionadas con la sintomatología (disnea, calidad de vida), no se alcanzaron las diferencias mínimas consideradas clínicamente relevantes en la mayoría de los estudios. El tratamiento con UMEC 62,5 mcg no produjo diferencias estadísticamente significativas en el uso de medicación de rescate a las 24 semanas de tratamiento ni demostró una mejoría en la capacidad de ejercicio, obteniéndose resultados contradictorios en los dos estudios diseñados para su evaluación.

No hay estudios adecuadamente diseñados para evaluar la eficacia de UMEC en la reducción de las exacerbaciones. Ninguno de los estudios realizados fue específicamente diseñado para ello, siendo evaluada como una variable secundaria en todos los casos y para la que no pudo inferirse significación estadística de acuerdo al análisis estadístico realizado.

La eficacia a largo plazo fue evaluada mediante variables secundarias en el estudio de seguridad de 52 semanas, en el que la dosis estudiada fue superior a la autorizada.

En general, el perfil de seguridad de UMEC es consistente con los efectos de clase conocidos para otros LAMA y las comorbilidades presentes en los pacientes con EPOC. Sin embargo, debido a que se trata de un nuevo principio activo, como parte del plan de farmacovigilancia que forma parte de la autorización de comercialización del medicamento, se ha incluido la realización de un estudio post-autorización para evaluar el riesgo de efectos cardiovasculares y cerebrovasculares a largo plazo en comparación con tiotropio.

En España actualmente hay otros tres LAMA autorizados: bromuro de tiotropio (autorizado en 2002), bromuro de glicopirronio y bromuro de aclidinio, estos últimos autorizados en 2012.

No se han llevado a cabo estudios de UMEC 62,5 mcg para mostrar la no-inferioridad de UMEC frente a otros LAMA. Únicamente se realizó un estudio con UMEC 125 mcg en el que se incluyó tiotropio como calibrador (Estudio DB2113374) (14) pero éste se basó en la comparación de UMEC frente a placebo y no tenía poder estadístico para mostrar la no-inferioridad de UMEC respecto a tiotropio.

Por este motivo, no puede establecerse que existan o no diferencias en cuanto a los perfiles de eficacia, seguridad o

cumplimiento terapéutico con respecto a otras alternativas disponibles.

Se podría sugerir, a partir de una comparación indirecta no ajustada, que los resultados obtenidos para UMEC 62,5 mcg en la función pulmonar y principales variables sintomáticas son similares a los observados con otros LAMA autorizados teniendo en cuenta los resultados procedentes de las comparaciones frente a placebo (15). Sin embargo, debido a la ausencia de comparaciones directas, no pueden extraerse conclusiones definitivas a este respecto. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que algunos LAMA sí que han demostrado reducir la aparición de exacerbaciones en estudios adecuadamente diseñados para ello.

CONCLUSIÓN

UMEC es un antagonista colinérgico de acción prolongada (LAMA) que se administra por vía inhalatoria una vez al día como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes con EPOC.

Se considera que, a pesar de que la eficacia y seguridad de UMEC han sido demostradas, no ofrece un valor terapéutico añadido con respecto a los LAMA ya existentes, puesto que los datos disponibles no permiten concluir que existan o no diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre UMEC y otros LAMA, con la limitación de que para UMEC no se dispone de estudios adecuadamente diseñados que avalen su eficacia en la reducción de exacerbaciones, aspecto ya resuelto por alguna de las alternativas existentes.

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>
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. Incruse. Ficha técnica autorizada. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002809/WC500167430.pdf [Acceso Noviembre de 2014].
4. Salmon M, Luttmann MA, Foley JJ, Buckley PT, Schmidt DB, Burman M. et al. Pharmacological characterization of GSK573719 (umeclidinium): a novel, long-acting, inhaled antagonist of the muscarinic cholinergic receptors for treatment of pulmonary diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013; 345: 260–270.
5. Incruse. EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002809/WC500167431.pdf [Acceso Noviembre de 2014].
6. 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 de 2014].
7. Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2014; 43(1):72-81.
8. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *J COPD*. 2005; 2:75-9.
9. 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.
10. ClinicalTrials.gov. An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01328444?term=NCT01328444&rank=1#locn> [Acceso Noviembre de 2014].
11. ClinicalTrials.gov. An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study B. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01323660?term=NCT01323660&rank=1#locn> [Acceso Noviembre de 2014].
12. ClinicalTrials.gov. A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the safety and tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (COPD nDPI). Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01316887?term=NCT01316887&rank=1#locn> [Acceso Noviembre de 2014].
13. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2008; 300:1439-50.
14. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 472-86.
15. Karabis A, Lindner L, Mocarski M, Huisman E, Greening A. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013; 8: 405-23.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Servicio Aragonés de Salud

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 Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y la Asociación Española de Familiares y Pacientes con EPOC han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.