INDACATEROL
Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica
HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Onbrez® Breezhaler®
Presentaciones: Polvo para inhalación (cápsula dura) 150 y 300 mcg
Laboratorio: Novartis
Precio adquisición: PVL+ IVA 150 y 300 mcg E/30 cap+inh=33.39 €
Grupo Terapéutico: R03AC18. Agonista beta2-adrenérgico de larga duración.

2.- Solicitud:

Dr. Luis Muñoz Cabrera. Director UGC Neumología.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

En el desarrollo clínico del medicamento se encuentran dos ensayos frente a comparador activo. En el estudio frente a tiotropio (Donohue JF et al) indacaterol cumplió los requerimientos estadísticos para demostrar la no inferioridad.
Un ensayo randomizado frente a placebo y formoterol, beta-adrenérgico de acción larga (LABA) utilizado dos veces al día, tras 12 semanas de tratamiento, los resultados del volumen espiratorio forzado (VEF1) de indacaterol fueron de 170ml más frente a placebo, y de 100ml más frente a formoterol. Estas diferencias se mantuvieron a las 52 semanas. Los dos medicamentos demostraron mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad comparado con placebo, siendo indacaterol más eficaz que formoterol en el desarrollo favorable del índice transicional de disnea (ITD) y el menor uso de medicación de rescate.

En cuanto a una de las medidas de mejora de la calidad de vida de pacientes con EPOC, O´Donnell et al llevan a cabo un estudio a favor del proyecto INABLE 1 (Indacaterol endurance, exercise based, and lung function evaluation 1). Este estudio evalúa la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC moderada-grave tratados con indacaterol 300 mcg en dosis única diaria comparada con placebo y concluye que, tras 3 semanas de tratamiento, indacaterol mejora el tiempo de resistencia frente a placebo en 111 segundos además de aumentar la capacidad inspiratoria en 280ml.

A las dosis recomendadas, el perfil de seguridad pone de manifiesto unos efectos sistémicos carentes de significación clínica. La variación media de la frecuencia cardiaca fue inferior a 1 latido por minuto y la taquicardia fue infrecuente y similar a la registrada en el grupo placebo. No se detectaron prolongaciones significativas del intervalo QTcF comparado con placebo, ni alteraciones de la glucemia.

Existe una molécula, tiotropio, en el mantenimiento del EPOC que también permite una única administración diaria, pero actúa por otro mecanismo de acción (anticolinérgico). La disponibilidad de ambos medicamentos de dosificación diaria única y mecanismos de acción diferentes proporcionaría mayor flexibilidad a la hora de instaurar el tratamiento.

La no existencia de una presentación asociada a corticoides no sería una limitación en su empleo, pues se ha visto una mayor incidencia de neumonía en EPOC por la sobreutilización de corticoides, tanto solos como asociados a LABA (estudio TORCH), por lo que la tendencia actual es al "ahorro del corticoide" siempre que sea posible. De hecho, los datos del EPISCAN muestran que un 11% pacientes con EPOC estadío I y un 23.6% en estadío II se tratan, innecesariamente con la combinación de corticoides inhalados más LABAs, según las últimas recomendaciones de la GOLD. Estos pacientes deberían ser tratados con LABA o anticolinérgicos de larga duración, donde indacaterol supone una nueva opción de tratamiento.

3.2.-Resumen del informe

Indacaterol es un nuevo Beta-2 adrenérgico de acción prolongada que ha demostrado su eficacia, superior frente a formoterol y como mínimo no inferior frente a tiotropio en las variables de eficacia VEF1, índice transicional de disnea y en distintas variables de medir el control del

EPOC, como el uso de medicación de rescate (salbutamol). El estado de salud medido a través del cuestionario de St.George´s es superior a placebo y similar a los comparadores activos.
La administración única diaria podría ser una ventaja en cuanto a la adherencia frente al resto de LABAs.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:
AGEMED: tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Mecanismo de acción.
Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adrenorreceptores beta2, son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenil ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-monofosfato de adenosina (AMP) cíclico (monofosfato cíclico). El aumento de los niveles de AMP cíclico, causa relajación del músculo liso bronquial.
Cuando se inhala, el indacaterol actúa localmente en los pulmones como broncodilatador. El indacaterol es un agonista parcial del receptor beta2-adrenérgico humano con una potencia del orden nanomolar. En bronquios humanos aislados, la actividad del indaterol se inicia rápidamente y es prolongada. Aunque los receptores beta2 son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los receptores beta1 son los predominantes en el corazón humano, en este órgano existen también receptores beta2-adrenérgicos que representan entre el 10 y el 50% del total de receptores adrenérgicos. No se conoce con exactitud la función específica de los receptores beta2-adrenérgicos en el corazón, pero su presencia plantea la posibilidad de que incluso los agonistas beta2-adrenérgicos altamente selectivos tengan efectos cardiacos.

Posología, forma de preparación y administración.
La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula de 150 microgramos una vez al día, utilizando el inhalador de Onbrez Breezhaler. Se ha demostrado que la inhalación del contenido de una cápsula de 300 microgramos una vez al día, utilizando el inhalador de Onbrez Breezhaler ofrece beneficios clínicos adicionales por lo que respecta a la dificultad para respirar, especialmente en pacientes con EPOC grave. La dosis máxima es de 300 microgramos una vez al día.

Farmacocinética.
Absorción
La mediana del tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas de indacaterol fue de 15 minutos aproximadamente tras la inhalación de dosis únicas o repetidas.
Biotransformación y eliminación
CYP3A4 es la principal isoenzima responsable de la hidroxilación del indacaterol. En los ensayos clínicos en los que se recogieron muestras de orina, la cantidad de indacaterol que se excretaba inalterado en la orina fue generalmente inferior al 2% de la dosis. El aclaramiento renal de indacaterol estuvo comprendido, en promedio, entre 0,46 y 1,20 litros/hora. Comparado con el aclaramiento sérico de indacaterol de 23,3 litros/hora, es evidente que el aclaramiento renal desempeña un papel menor (aproximadamente entre el 2 y el 5% del aclaramiento sistémico) en la eliminación del indacaterol disponible sistémicamente.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1. Ensayos clínicos:

Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled B2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax 2010;65:473-479

Diseño: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, doble enmascarado, controlado con placebo y con formoterol.

Pacientes. Se incluyeron pacientes >40 años con EPOC moderado a grave, historia de fumador de >20 cartones-año, con empleo de salbutamol 400µg, FEV1 30-80%, un cociente FEV1/FVC previsto inferior al 70%. No se incluían infecciones del tracto respiratorio, hospitalización por exacerbación del EPOC en las 6 semanas previas, corticoides orales, historial de asma o cambios en los corticoides inhalados.

Tratamiento:

-Indacaterol 300 µg/día
-Indacaterol 600µg/día
-Formoterol 12µg cada 12h
-Placebo

Los pacientes que estuviesen tomando corticoides inhalados+BAAL, lo sustituían por una dosis equivalente de corticoides en monoterapia, con salbutamol como rescate.

Variables: La variable principal de eficacia fue el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) medido 24h postdosis a las 12 semanas.

Resultados:

		Diferencia frente a placebo (media de los mínimos cuadrados, IC95%)		
	Placebo N=399 Media min^2 (DE)	Indacaterol 300 µg N=405	Indacaterol 600 µg N=396	Formoterol 12µ/12h N=400
FEV1				
Día 1	1.31(0.009)	+0.14 (0.11-0.16)*Ŧ	+0.17 (0.15-0.20)* Ŧ	+0.11 (0.09-0.13)*
Semana 12	1.31 (0.013)	+0.17 (0.13-0.20)* Ŧ	+0.17 (0.13-0.20) *Ŧ	+0.07 (0.04-0.10)*
Semana 52	1.28 (0.017)	+0.16 (0.12-0.20* Ŧ	+0.15 (0.11-0.19) *Ŧ	+0.05 (0.01-0.09)*
Índice trans. disnea				
Semana 12	1.22 (0.185)	+1.17 (0.76-1.58)* Ŧ	+1.13 (0.71-1.54) *Ŧ	+0.72 (0.30-1.13)*
Semana 52	1.57 (0.23)	+1.00 (0.53-1.47)*	+0.98 (0.51+1.46)*	+0.71 (0.24-1.19)*
% Días sin uso de salbutamol - rescate. Sem 26	34.8 (1.88)	+23.6 (19.0-28.1)* Ŧ	+26.6 (22.0-31.2)* Ŧ	+17.3 (1.22-21.9)*
Estado de salud según Cuestionario St George´s. Sem 26	40.4 (0.79)	-3.3 (-5.1, -1.5)* Ŧ	-2.4 (-4.2, -0.6)*	-1.0 (-2.8, 0.8)

* Estadísticamente significativo vs placebo
Ŧ Estadísticamente significativo vs formoterol

Efectos adversos:

Table 4 Number (%) of patients with adverse events

	Indacaterol 300 µg n=437	Indacaterol 600 µg n=425	Formoterol n=434	Placebo n=432
Any adverse event	310 (70.9)	276 (64.9)	283 (65.2)	267 (61.8)
Events occurring in >5% of any group				
COPD worsening*	140 (32.0)	117 (27.5)	134 (30.9)	150 (34.7)
Nasopharyngitis	73 (16.7)	80 (18.8)	62 (14.3)	56 (13.0)
Cough	32 (7.3)	27 (6.4)	17 (3.9)	19 (4.4)
Upper respiratory tract bacterial infection	29 (6.6)	25 (5.9)	23 (5.3)	36 (8.3)
Lower respiratory tract infection	27 (6.2)	23 (5.4)	22 (5.1)	22 (5.1)
Muscle spasms	23 (5.3)	25 (5.9)	12 (2.8)	6 (1.4)
Adverse events leading to discontinuation	36 (8.2)	24 (5.6)	42 (9.7)	40 (9.3)
Events leading to discontinuation occurring in >0.5% of any group				
COPD worsening	5 (1.1)	4 (0.9)	17 (3.9)	17 (3.9)
Dyspnoea	4 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.7)
Asthenia	3 (0.7)	0	0	0
Lower respiratory tract infection	2 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.9)	1 (0.2)
Sudden death	1 (0.2)	0	0	3 (0.7)
Respiratory failure	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)

Indacaterol 300 y 600 µg/día consigue mejores resultados de eficacia que placebo y formoterol en la semana 12 y se mantienen hasta la 52. Fomoterol pierde algo de su eficacia broncodilatadora a lo largo del año. No obstante, los resultados de eficacia de formoterol en este estudio son algo inferiores a los conseguidos en otros ensayos.

Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary dosease. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 155-162

Diseño: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, doble enmascarado, controlado con placebo y con tiotropio, este último de forma abierta.

Pacientes. Se incluyeron pacientes >40 años con EPOC moderado a grave, historia de fumador de >20 cartones-año. El FEV1 medio fue del 56%, el cociente FEV1/FVC medio fue del 53%..

Tratamiento:

-Indacaterol 300 µg/día
-Indacaterol 150µg/día
-Tiotropio 18µg/día
-Placebo

Objetivos y variables: El objetivo principal era evaluar si una dosis de indacaterol era más eficaz que placebo 24h post dosis medido a través del FEV1 en la semana 12. El objetivo secundario era demostrar la no inferioridad de al menos una de las dos dosis frente a tiotropio a través del FEV1 en la semana 12 (y superioridad en caso de alcanzar la no inferioridad). Los resultados a las 26 semanas evalúan la continuidad de los resultados de eficacia.

Resultados:

		Diferencia frente a placebo (media de los mínimos cuadrados, IC95%)		
	Placebo N=418 Media min^2 (DE)	Indacaterol 150 µg N=416	Indacaterol 300 µg N=416	Tiotropio 18µg N=415
FEV1				
Día 2	1.34 (0.011)	+0.11 (0.08-0.13)*	+0.14 (0.12-0.16)* Ŧ	+0.10 (0.07-0.12)*
Semana 12	1.28 (0.015)	+0.18 (0.14-0.22)* Ŧ	+0.18 (0.14-0.22)* Ŧ	+0.14 (0.10-0.18)*
Semana 26	1.26 (0.017)	+0.16 (0.12-0.19)*	+0.18 (0.14-0.22)*	+0.14 (0.10-0.18)*
% Días sin uso de albuterol - rescate	41.8 (2.01)	56.7 (1.97)* Ŧ	57.8 (1.97)* Ŧ	46.1 (1.96)*
Estado de salud según Cuestionario St George´s	41.3 (0.72) 41.3 (0.87)	-3.8 (-5.6, -2.1)* -4.7 (-6.7, -2.7)*	-4.1 (-5.9, -2.3)* -4.6 (-6.6, -2.6)*	-3.2 (-5.0, -1.5)* -4.0 (-6.0, -2.0)*

* Estadísticamente significativo vs placebo
Ŧ Estadísticamente significativo vs tiotropio

Efectos adversos:

TABLE 5. ADVERSE EVENTS OVERALL AND THOSE MOST COMMONLY OCCURRING

	Indacaterol 150 µg	Indacaterol 300 µg	Tiotropium	Placebo
n	416	416	415	418
Any adverse event	277 (66.6)	273 (65.6)	279 (67.2)	266 (63.6)
COPD worsening	73 (17.5)	76 (18.3)	81 (19.5)	91 (21.8)
Upper respiratory tract infection	35 (8.4)	27 (6.5)	31 (7.5)	31 (7.4)
Nasopharyngitis	33 (7.9)	39 (9.4)	36 (8.7)	36 (8.6)
Cough	30 (7.2)	30 (7.2)	26 (6.3)	28 (6.7)
Headache	28 (6.7)	18 (4.3)	19 (4.6)	14 (3.3)
Serious adverse events	35 (8.4)	32 (7.7)	34 (8.2)	35 (8.4)
COPD worsening	11 (2.6)	7 (1.7)	7 (1.7)	10 (2.4)
Pneumonia	2 (0.5)	3 (0.7)	4 (1.0)	4 (1.0)
Adverse events leading to discontinuation	30 (7.2)	24 (5.8)	17 (4.1)	45 (10.8)
COPD worsening	7 (1.7)	7 (1.7)	2 (0.5)	11 (2.6)

Definition of abbreviation: COPD = chronic obstructive pulmonary disease.
Data are given as n (%). Events occurred in more than 5% of any treatment group for adverse events and more than 1% of any group for serious adverse events and adverse events leading to discontinuation.

Indacaterol 150 y 300 µg/día consigue mejores resultados estadísticos y clínicos de eficacia que placebo en la semana 12 y como minimo son no inferiores a tiotropio.

Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Once-saily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo controlled comparison. ERJ Express. Published on August 2010as doi: 10.1183/09031936.00045810

Diseño: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, doble enmascarado, controlado con placebo y con tiotropio, este último de forma abierta.
Pacientes. Se incluyeron pacientes >40 años con EPOC moderado a grave, historia de fumador de >20 cartones-año. El FEV1 al inicio debía estar entre 30 y 80% y FEV1/FVC<0.7, medido tras 30 min de inhalar salbutamol 400 µg,
Tratamiento: Indacaterol 150µg/día; Salmeterol 50µg/12h; Placebo
Objetivos y variables: El objetivo principal era evaluar si una dosis de indacaterol era más eficaz que placebo 24h post dosis medido a través del FEV1 en la semana 12. Como objetivos secundarios se encontraban comparar indacaterol frente a salmeterol y salmeterol frente a placebo a través del FEV1 en la semana 12, y evaluar el efecto de todos los tratamientos sobre el FEV1 en otros momentos y variables de eficacia como el índice transicional de disnea o el estado de salud, además de la seguridad y tolerabilidad.
Resultados:

	Diferencia frente a la situación basal (ml)		
	Placebo	Indacaterol 150 µg	Salmeterol 50µg/12h
FEV1 Semana 12	-30ml	+150ml*	+90ml*
FEV1 vs placebo			
Día 2		130ml*	120ml*
Semana 12	-	170ml*	110ml*
Semana 26		180ml*	110ml*
5 min tras 1ª dosis D1		110ml* Ŧ	60ml*
Estado de salud SGRQ			
% pac con cambio clínico			
Sem 4	38.9%	46.9%*	46%*
Sem 8	41.5%	53.9%*	48.7%*
Sem 12	39.1%	57.9%* Ŧ	46.8%*
Sem 26	38%	52.8%*	48.6%*
Diferencia vs placebo SGRQ			
Sem 4		-3.6*	-2.5*
Sem 8		-4.1*	-3.6*
Sem 12	-	-6.3*	-4.2*
Sem 26		-5.0*	-4.1*
% Medio días sin usar salbutamol (SD)	42.2% (2.59)	59.7% (2.58)* Ŧ	54.7% (2.58)*
Cambios medio PEF matinal L/min desde nivel basal (SD)	-0.8 (2.74)	25.3 (2.72)* Ŧ	15.2 (2.73)*

* Estadísticamente significativo vs placebo
Ŧ Estadísticamente significativo vs sameterol

Efectos adversos:

TABLE 5 Adverse events (overall incidence and most commonly reported[a])

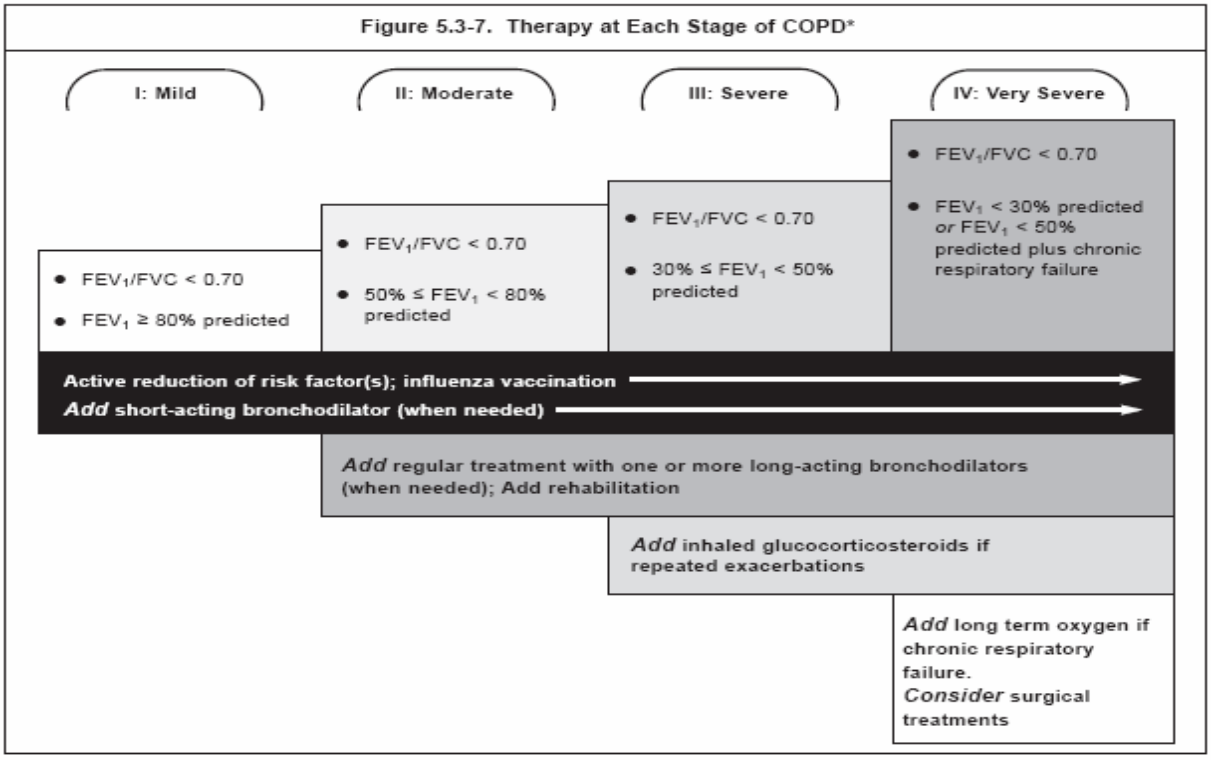
	Indacaterol N=330 n (%)	Salmeterol N=333 n (%)	Placebo N=335 n (%)
Patients with any adverse event(s)	169 (51.2)	152 (45.6)	156 (46.6)
COPD worsening	60 (18.2)	51 (15.3)	65 (19.4)
Nasopharyngitis	24 (7.3)	29 (8.7)	21 (6.3)
Upper respiratory tract infection, bacterial	14 (4.2)	3 (0.9)	5 (1.5)
Upper respiratory tract infection, viral	10 (3.0)	3 (0.9)	7 (2.1)
Lower respiratory tract infection	9 (2.7)	13 (3.9)	8 (2.4)
Back pain	7 (2.1)	12 (3.6)	6 (1.8)

[a]Most common events listed for ≥3% of patients in either indacaterol or salmeterol groups.

Indacaterol ha sido más eficaz que placebo y más que salmeterol en diversas variables. Los efectos de indacaterol se mantuvieron a lo largo de los 6 meses del estudio. La mayor eficacia y duración del efecto no repercute en un aumento de los efectos adversos típicos de los beta-2

Otros datos de interés:

-Recomendaciones según la Guía GOLD 2009 para el manejo del paciente con EPOC:



**Postbronchodilator FEV1 is recommended for the diagnosis and assessment of severity of COPD.*

-Datos del Estudio EPI-SCAN. Pautas de tratamiento en pacientes diagnosticados de EPOC según gravedad:

	GOLD I (n:218)	GOLD II (n:148)	GOLD III-IV (n:20)	TOTAL (n:386)
Broncodilatadores de corta duración (SABAS)	10,6 %	22,3 %	45 %	16,8 %
Broncodilatadores de larga duración (LABAS)	13,3 %	25,7 %	70 %	21 %
Corticoides inhalados (CIS)	14,7 %	29,1 %	70 %	23,1 %
Beta2 de larga con anticolinérgicos	3,2 %	9,5 %	50 %	8 %
Corticoides inhalados más LABAS	11,5 %	23,6 %	65 %	18,9 %

6.- Evaluación de la seguridad

Reacciones adversas
Las reacciones adversas más frecuentes con las dosis recomendadas consistieron en rinofaringitis (9,1%), tos (6,8%), infección de las vías respiratorias altas (6,2%) y cefalea (4,8%). La gran mayoría fueron de carácter leve o moderado y su frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento.

Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Rinofaringitis	Frecuente
Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
Sinusitis	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Diabetes mellitus e hiperglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente
Parestesia	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	
Isquemia coronaria	Frecuente
Fibrilación auricular	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Frecuente
Dolor faringolaríngeo	Frecuente
Rinorrea	Frecuente
Congestión del tracto respiratorio	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Edema periférico	Frecuente
Dolor torácico no cardiaco	Poco frecuente

Frecuente: <1/10 y >1/100. Poco frecuente: <1/100 y >1/1000
Con una dosis doble de la máxima dosis recomendada, el perfil de seguridad resultó similar al de las dosis recomendadas. Otras reacciones adversas fueron temblor (frecuente) y anemia (poco frecuente).

7.- Evaluación del coste

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

	Indacaterol 150, 300 mcg E/30 caps	**Formoterol 9mcg, E/60**	**Tiotropio 18 mcg, E/30**	**Salmeterol 50mcg E/60 cáps**
Precio unitario (PVL+IVA) Hospitalario	33.39 €	18.19 €	32.51 €	22.85 €
Dosis a comparar	150mcg -300mcg/día	12 mcg/12h	18 mcg/24h	50 mcg/12h
Coste	33.39 €	33.26 €	32.51 €	22.85 €

No supone impacto para el Hospital

8.- CONCLUSIONES.

Indacaterol es un nuevo beta-2 adrenérgico de acción prolongada que ha demostrado su eficacia en varios estudios frente a placebo, demostrando además también ser superior frente a formoterol, a salmeterol en algunas variables de eficacia y como mínimo no inferior frente a tiotropio.
Los resultados obtenidos en las distintas variables evaluadas son consistentes entre los diversos estudios y se mantienen en el tiempo.
Presenta una administración única diaria, que podría ser una ventaja en cuanto a la adherencia frente al resto de LABAs.

La CFT acuerda incluir el medicamento sin recomendaciones específicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Ficha técnica de Onbrez Breezhaler. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001114/WC500053732.pdf
- Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001114/WC500053735.pdf
- Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled B2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax 2010;65:473-479
- Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary dosease. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 155-162
- Guía GOLD 2009. Disponible en: http://www.goldcopd.com/guidelineitem.asp?11=2&12=1&intId=989
- Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Once-saily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo controlled comparison. ERJ Express. Published on August 2010as doi: 10.1183/09031936.00045810
- Vestbo J, TORCH Study Group. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004; 24:206–10).

Fecha de aprobación de este informe por la CFT: 27 de enero de 2011