

Tiotropi/olodaterol

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHFAPC*

N. 2/2017

Indicacions avaluades: Tractament broncodilatador de manteniment en pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Comparadors: broncodilatadors beta₂-adrenèrgics de llarga durada (formoterol, salmeterol) i anticolinèrgics de llarga durada (tiotropi) sols o en combinació.

Punts clau

- Tiotropi/olodaterol és la quarta associació a dosis fixes d'un anticolinèrgic de llarga durada (LAMA) i un agonista beta₂-adrenèrgic de llarga durada (LABA), que s'administra una vegada al dia, per al tractament broncodilatador de manteniment en pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).
- Ambdós fàrmacs estan comercialitzats en monoteràpia. L'olodaterol va ser avaluat pel Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC), i es va concloure que existeixen alternatives terapèutiques més adequades.
- No s'han realitzat estudis davant d'altres combinacions d'un LAMA i un LABA ni davant d'altres LAMA o LABA no presents en la combinació.
- En pacients amb MPOC de moderada a molt greu, les diferències trobades en la funció pulmonar i la qualitat de vida amb la combinació tiotropi/olodaterol comparada amb els seus components en monoteràpia no arriben a la magnitud considerada clínicament rellevant.
- La informació referent a l'efecte sobre les exacerbacions és escassa i cal interpretar-la amb precaució atès que els estudis no han estat dissenyats amb aquest objectiu.
- El perfil de seguretat de la combinació tiotropi/olodaterol a dosis fixes és concordant amb el perfil conegut per a cada un dels dos fàrmacs utilitzats en monoteràpia.
- Tant tiotropi com olodaterol poden tenir efectes adversos cardiovasculars. A més, la informació és limitada en pacients amb malaltia cardiovascular significativa per la qual cosa cal tenir precaució en aquests pacients.

Paraules clau: malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), broncodilatadors de llarga durada (BDLD), BDL beta-adrenèrgics (LABA), BDL antimuscarínics o anticolinèrgics (LAMA), exacerbacions.

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Spiolto Respimat®, 2,5 mcg/2,5 mcg, solució per a inhalació, 60 pulsacions (30 dosis). Boehringer Ingelheim International GmbH

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Clorur de benzalconi, edetat disòdic

CODI ATC

R03AL06

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Descentralitzat. Estat membre de referència: Holanda

DATA D'AUTORITZACIÓ

Juny 2015

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Setembre 2016

* Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) és un trastorn pulmonar progressiu caracteritzat per una limitació crònica del flux aeri, poc reversible i associada a una reacció inflamatòria exacerbada de les vies aèries i del parènquima pulmonar davant de partícules o gasos nocius. Els símptomes predominants són dispnea, tos crònica, expectoració i infeccions freqüents.¹⁻⁴

Els objectius del tractament farmacològic són la reducció de la simptomatologia, la disminució de la freqüència i de la gravetat de les exacerbacions i la millora de l'estat de salut i de la tolerància a l'exercici. El tractament ha de ser esglaonat i progressiu, i s'ha d'ajustar a la gravetat de l'MPOC, a l'estat clínic del pacient i a la resposta davant dels diferents tractaments.¹⁻⁴ Abans de passar al següent esglauó i/o associar tractaments, és necessari valorar l'adherència al tractament, la tècnica d'inhalació i l'adequació del dispositiu d'inhalació.

La primera opció en el tractament de l'MPOC estable són els broncodilatadors inhalats (BD) agonistes beta₂ o anticolinèrgics. En pacients simptomàtics malgrat tractament amb BD d'acció curta, es recomana l'ús d'agonistes beta₂ de llarga durada (LABA, de l'anglès *long-acting beta-agonists*) o anticolinèrgics de llarga durada (LAMA, de l'anglès *long-acting muscarinic antagonists*). Si no s'aconsegueix una resposta adequada amb BD en monoteràpia, una opció de tractament pot ser la combinació de LABA + LAMA. L'ús de corticoides inhalats (CSI), associats al tractament amb BD de llarga durada, es reserva per a pacients amb MPOC greu o molt greu amb exacerbacions freqüents. En alguns casos, pot ser necessari emprar una triple teràpia a base de la combinació de LABA + LAMA + CSI.¹

En el nostre àmbit, les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en atenció primària i comunitària](#) aconsellen emprar formoterol o salmeterol com a LABA de primera línia i tiotropi en cas que es necessiti tractament amb un LAMA. Aquests fàrmacs amb àmplia experiència d'ús en el nostre entorn es consideren de referència, ja que han demostrat proporcionar millores en la funció pulmonar, reduir els símptomes, millorar l'estat de salut i prevenir les exacerbacions.²

[Olodaterol](#) és un LABA, recentment avaluat pel PHFAPC, que millora de forma modesta la funció pulmonar, la qualitat de vida o la tolerància a l'exercici. En canvi, no ha mostrat una reducció de la dispnea i es desconeix el seu impacte en la reducció o prevenció de les exacerbacions de l'MPOC. Tiotropi és un LAMA amb llarga experiència d'ús que, tal com s'ha comentat anteriorment, ha mostrat millores en la funció pulmonar, la dispnea, la qualitat de vida i les exacerbacions.²

Tiotropi/olodaterol és la quarta combinació a dosis fixes d'un LAMA i un LABA per al tractament de l'MPOC, juntament amb glicopirroni/indacaterol, umeclidini/vilanterol i aclidini/formoterol. Existeixen altres combinacions (en dispositius separats) en les quals tant el LAMA com el LABA es consideren de referència en el tractament de l'MPOC.

La combinació ha estat avaluada principalment en pacients amb MPOC amb una limitació al flux aeri de moderada a greu (grups 2 i 3 de la classificació GOLD) i en pocs pacients amb MPOC molt greu (grup 4 de la GOLD). El grau de simptomatologia i el risc d'exacerbacions basal dels pacients inclosos no es coneix. Tiotropi/olodaterol ha mostrat una millora modesta de la funció pulmonar i de la qualitat de vida comparat amb els seus components en monoteràpia. Es desconeix el seu impacte en la reducció o prevenció de les exacerbacions de l'MPOC.

El seu perfil de seguretat està caracteritzat pels efectes de classe propis dels fàrmacs anticolinèrgics i dels beta₂-adrenèrgics. Els pacients amb alt risc cardiovascular van ser exclosos dels estudis. La combinació dels dos principis actius en un únic dispositiu té l'avantatge teòric d'associar-se a una millor adherència que l'ús de dos dispositius diferents, encara que aquesta no ha estat demostrada.

No s'han dut a terme estudis que comparin la combinació amb altres possibles associacions d'un LABA i un LAMA, per la qual cosa no pot establir-se que existeixin diferències d'eficàcia i seguretat. Té un cost superior a les associacions aclidini/formoterol i umeclidini/vilanterol i inferior a glicopirroni/indacaterol.

Tiotropi/olodaterol és una combinació fixa més d'un LAMA i un LABA per al tractament de l'MPOC de moderada a molt greu. No ha mostrat ser clínicament superior al tractament amb els monocomponents en la millora de la funció pulmonar ni de la qualitat de vida. No ha demostrat reduir les exacerbacions.

No hi ha dades comparatives davant d'altres associacions LABA + LAMA i existeixen diferents combinacions possibles en dispositius separats en què tant el LABA com el LAMA han mostrat, separatament, ser eficaços en la reducció de les exacerbacions.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

L'associació a dosis fixes tiotropi/olodaterol està indicada com a tractament broncodilatador de manteniment per alleugerir els símptomes en pacients adults amb MPOC.

Mecanisme d'acció⁵

L'olodaterol és un LABA. Mitjançant l'augment dels nivells de monofosfat d'adenosina cíclic (AMP cíclic) produeix relaxació del múscul llis bronquial. A causa de la presència de receptors beta₂-adrenèrgics al cor, pot produir efectes cardíacs.

El tiotropi és un LAMA. Actua blocant l'acció broncoconstrictora de l'acetilcolina a les cèl·lules del múscul llis de les vies respiratòries i en produeix la dilatació.

Dades farmacocinètiques⁵

Després de la inhalació, la biodisponibilitat absoluta d'olodaterol va ser del 30% de la dosi alliberada, i la del tiotropi, aproximadament, del 33%. Les concentracions plasmàtiques màximes s'assoleixen entre 10-20 minuts després de la inhalació.

Olodaterol es metabolitza principalment mitjançant desmetilació (sobretot a través del CYP2C9 i CYP2C8) i reaccions de glucuronidació. Olodaterol i els seus metabòlits, sense acció farmacològica, s'eliminen principalment a través de les femtes i en menor grau per l'orina. El grau de metabolisme de tiotropi és petit i, aproximadament, un 74% del fàrmac s'excreta per via urinària de forma inalterada.


Posologia i forma d'administració⁵

La dosi recomanada és de 5 mcg de tiotropi i 5 mcg d'olodaterol administrats en dues pulsacions mitjançant l'inhalador Respimat® una vegada al dia a la mateixa hora.

Tiotropi/olodaterol es presenta en un cartutx que s'ha d'introduir a l'inhalador Respimat®. Cada cartutx conté 30 dosis (60 pulsacions).

Dispositiu inhalador⁵

Tiotropi/olodaterol s'administra a través d'un dispositiu de boira fina (Respimat®), en el que la solució del fàrmac és atomitzada a aerosol de sortida lenta, la qual cosa afavoreix la inhalació per part del pacient. El medicament es presenta en un cartutx multidosi que ha d'introduir-se a l'inhalador Respimat®.

	Dispositiu	Respimat®
	Tipus	Boira fina
	Unidosi/multidosi	Multidosi
	Flux inspiratori requerit	Baix
	Requereix bona coordinació?	No. No requereix càmera d'inhalació.
	Sistemes de millora de la seguretat	Comptador de dosis i codi de colors per informar del nombre de dosis restants. Bloqueig automàtic quan s'utilitzen totes les dosis.

Evidència disponible

El programa de desenvolupament clínic de tiotropi/olodaterol consta d'un total de 6 assaigs clínics aleatoritzats (ACA) de fase III:⁶ un parell d'ACA pivots de 52 setmanes que comparen la combinació davant dels monocomponents (TONADO 1 i 2),⁷ un ACA de suport de 6 setmanes per caracteritzar el perfil broncodilatador de 24 h de la combinació⁸ i 3 ACA de suport per valorar la tolerància a l'exercici. Els estudis de suport no s'incorporen a l'informe.

Recentment, s'ha publicat un ACA que compara l'eficàcia de tiotropi/olodaterol davant de la combinació salmeterol/fluticasona (ENERGITO)⁹ i dos ACA replicats enfront de tiotropi i placebo (OTEMTO 1 i 2).¹⁰

A la taula 1, es mostren els assaigs considerats per a l'avaluació de tiotropi/olodaterol. Solament s'analitzen els resultats referents a la dosi de tiotropi (5 mcg) i a la de tiotropi/olodaterol (5 mcg/5 mcg) autoritzades.

Taula 1. Característiques dels assaigs clínics inclosos

Estudi	Disseny	Durada	Població	Intervenció	Control	Variable principal
1237.5⁷ TONADO-1	ACA, fase III, cegament doble, amb control actiu, grups paral·lels de 5 braços	52 setmanes (24 setmanes)*	N = 2.624 (GOLD 2: 50%; 3: 39%; 4: 11%)	Tio/olo 2,5/5 mcg/ dia	Tio 2,5 mcg/dia	Funció pulmonar i qualitat de vida
1237.6⁷ TONADO-2			N = 2.539 (GOLD 2: 50%; 3: 38%; 4: 12%)	Tio/olo 5/5 mcg/ dia	Tio 5 mcg/dia Olo 5 mcg/dia	
ENERGITO ⁹	ACA, fase IIIb, creuat, cegament doble, doble simulació, amb control actiu	33 setmanes** (períodes de tractament de 6 setmanes)	N = 229 (GOLD 2: 72,1%; 3: 27,9%)	Tio/olo 2,5/5 mcg/ dia Tio/olo 5/5 mcg/ dia	Salm/fluti 50/500 mcg/bid Salm/fluti 50/250 mcg/bid	Funció pulmonar
1237.25¹⁰ OTEMTO 1	ACA, cegament doble, grups paral·lels, controlat amb placebo	12 setmanes	N = 814 (GOLD 2: 5,1%; 3: 34,3%; 4: 0,5%)	Tio/olo 2,5/5 mcg/ dia	Tio 5 mcg/dia	Funció pulmonar i qualitat de vida
1237.26¹⁰ OTEMTO 2			N = 809 (GOLD 2: 63,3%; 3: 36,1; 4: 0,5%)	Tio/olo 5/5 mcg/ dia	PBO	

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **bid:** dos cops al dia; **Olo:** olodaterol; **PBO:** placebo; **Salm/fluti:** combinació dosis fixes de salmeterol i fluticasona en dispositiu Accuhaler®; **Tio:** tiotropi; **Tio/olo:** combinació dosis fixes de tiotropi i olodaterol en dispositiu Respimat®.

* Estudi de 52 setmanes de durada. Les variables principals s'avaluen a les 24 setmanes.

** Estudi creuat: períodes de tractament de 6 setmanes i períodes de rentat de 3 setmanes.

Dades d'eficàcia

TONADO 1 i 2 són dos ACA replicats de 52 setmanes de durada, l'objectiu dels quals va ser demostrar la superioritat de tiotropi/olodaterol enfront dels monocomponents. L'eficàcia es va valorar amb tres variables coprimàries a la setmana 24: volum expiratori màxim en el primer segon (FEV1) vall, àrea sota la corba de 0 a 3 hores del FEV1 (AUC₀₋₃), i qualitat de vida relacionada amb la salut avaluada mitjançant el Qüestionari respiratori de St. George (SGRQ).^a Els estudis OTEMTO van avaluar les mateixes variables coprimàries enfront de tiotropi i placebo a la setmana 12. La variable principal de l'estudi ENERGITO, que compara amb salmeterol/fluticasona, és l'AUC de 0 a 12 h del FEV1 (AUC₀₋₁₂).

Com a variables secundàries es van incloure: diferents mesures de funció pulmonar, l'índex transicional de dispnea (TDI),^b l'ús de medicació de rescat i les exacerbacions.

Característiques basals de la població

Els criteris d'inclusió van ser pacients ≥ 40 anys amb història de tabaquisme (≥ 10 paquets/any) i amb diagnòstic d'MPOC segons la classificació GOLD² (relació FEV1/capacitat vital forçada [FVC] postbroncodilatador $< 0,7$), amb un grau de gravetat en la limitació al flux aeri moderada-molt greu (FEV1 $< 80\%$) als estudis pivots i de moderada-greu (FEV1 $\geq 30\%$ i $< 80\%$) en els estudis ENERGITO i OTEMTO. La informació sobre símptomes i història prèvia d'exacerbacions no va ser recollida en el cribatge.^{7,9,10}

Els principals criteris d'exclusió són: pacients amb asma, infart de miocardi durant l'any previ, arrítmies cardíques clínicament rellevants, hospitalitzacions per insuficiència cardíaca l'any previ, ús d'oxigen i pacients en programes de rehabilitació pulmonar. Es permetia l'ús de broncodilatadors de curta durada a demanda. En els estudis pivots es permetia, també, l'ús de corticoides inhalats i els increments de dosis temporals de corticoides orals i teofil·lina.⁷

Tal com es mostra a la taula 2, les característiques dels pacients inclosos en els estudis pivots van estar ben balancejades entre grups. La majoria de pacients eren homes (72,9%) i, aproximadament, un terç fumadors. La majoria eren de classes GOLD 2/3 (88,6%) i la resta (11,3%) eren de la classe GOLD 4.

Funció pulmonar

La combinació tiotropi/olodaterol va mostrar diferències estadísticament significatives en les dues variables coprimàries de funció pulmonar respecte als monocomponents (taula 3).⁷ Els resultats en el FEV1 vall són inferiors als 100 mL considerats habitualment la mínima diferència de rellevància clínica.¹¹ Actualment, no està clar si aquesta diferència és apropiada quan es comparen dos tractaments actius i es reconeix que els beneficis afegits de l'addició d'un tractament sobre un altre no són de la mateixa magnitud que quan es comparen amb placebo.¹²

Tiotropi/olodaterol comparat amb placebo va mostrar una millora del FEV1 vall a les 12 setmanes de 162 mL a l'estudi OTEMTO 1 i de 166 mL a l'estudi OTEMTO 2 ($p < 0,0001$). Les diferències davant de tiotropi van ser solament de 28 i 39 mL als estudis OTEMTO 1 i 2, respectivament, i es va obtenir la significació estadística només a l'OTEMTO 2.¹⁰

A l'estudi ENERGITO,⁹ que va incloure 229 pacients amb MPOC de moderada (72%) a greu (28%), a les 6 setmanes de tractament tiotropi/olodaterol va mostrar una millora estadísticament significativa en el FEV1 AUC 0-12 h enfront de salmeterol/fluticasona 50/500 mcg dos cops al dia (129 mL [IC 95% 107 a 150; $p < 0,0001$]). També va mostrar diferències en la millora del FEV1 vall (variable secundària) de 58 mL (IC 95% 34 a 82; $p < 0,0001$).

^a **Qüestionari respiratori de St. George (SGRQ):** qüestionari de mesura de la qualitat de vida en pacients amb malalties pulmonars cròniques. Puntuacions que van de 0 a 100. Les puntuacions superiors indiquen més limitacions. S'ha proposat com a clínicament significativa una diferència de -4 punts.

^b **Índex transicional de dispnea (TDI):** qüestionari de mesura de dispnea que va de -9 a +9. S'utilitza per mesurar el canvi en la dispnea respecte de la situació basal. Com més baixa la puntuació, major és el deteriorament en la gravetat de la dispnea. S'ha proposat com a clínicament significativa una diferència mínima d'1 punt.

Taula 2. Característiques basals dels pacients dels estudis TONADO 1 i TONADO 2 (dades agregades)

Característiques	Tiotropi/olodaterol 5/5 mcg (n = 1.029)	Tiotropi 5 mcg (n = 1.033)	Olodaterol 5 mcg (n = 1.038)
Mitjana d'edat	63,8 ± 8,3	63,9 ± 8,6	64,2 ± 8,2
Homes	71,2%	73,1%	73,6%
<i>Hàbit tabàquic</i>			
Exfumador	61,1%	64,2%	63,6%
Fumador	38,9%	35,8%	36,4%
<i>Comorbiditats</i>	86,5%	87,3%	86,4%
FEV1 % predit	49,3 ± 15,3	49,7 ± 15,7	50,3 ± 15,6
FEV1/FVC %	45,1 ± 11,6	45,0 ± 12,0	45,0 ± 11,6
<i>Estadi GOLD</i>			
1 (FEV1 ≥ 80%)	0%	0,1%	0%
2 (FEV1 50 < 80%)	48,8%	50,0%	51,3%
3 (FEV1 30 < 50%)	39,7%	37,5%	36,4%
4 (FEV1 < 30%)	11,6%	12,4%	12,3%
<i>Medicació de base</i>			
SAMA	12,1%	12,7%	12,9%
SABA	38,9%	38,8%	40,8%
LABA	47,2%	43,6%	47,3%
LAMA	36,7%	33,5%	35,2%
CSI*	49,2%	45,1%	48,7%
Xantines	10,5%	10,6%	9,2%

CSI: corticoide inhalat; **LABA:** agonista beta₂ de llarga durada; **LAMA:** anticolinèrgic de llarga durada; **SABA:** agonista beta₂ de curta durada; **SAMA:** anticolinèrgic d'acció curta.

* Inclou CSI en monoteràpia i CSI combinat amb un LABA.

Taula 3. Resultats de les variables principals de funció pulmonar (FEV1 vall i AUC 0-3 h) a les 24 setmanes dels estudis pivot

Estudi	Tractaments	Diferència entre tractaments	
		FEV1 AUC 0-3 h mL ± DE (IC 95%)	FEV1 vall mL ± DE (IC 95%)
1237.5 TONADO 1	Tio/olo 5/5 mcg/dia vs. tio 5 mcg	117 ± 12 (94-140)*	71 ± 12 (47-94)*
	Tio/olo 5/5 mcg/dia vs. olo 5 mcg	123 ± 12 (100-146)*	82 ± 12 (59-106)*
1237.6 TONADO 2	Tio/olo 5/5 mcg/dia vs. tio 5 mcg	103 ± 12 (78-127)*	50 ± 13 (24-75)*
	Tio/olo 5/5 mcg/dia vs. olo 5 mcg	132 ± 13 (108-157)*	88 ± 13 (63-113)*

AUC 0-3 h: àrea sota la corba de 0 a 3 hores; **DE:** desviació estàndard; **FEV1:** volum expiratori màxim en el primer segon; **olo:** olodaterol; **tio:** tiotropi; **Tio/olo:** combinació a dosis fixes de tiotropi i olodaterol.

* p < 0,0001.

Qualitat de vida i simptomatologia

La diferència a les 24 setmanes en l'SGRQ (dades combinades de TONADO 1 i 2) de tiotropi/olodaterol enfront de tiotropi va ser de -1,233 punts (±0,551; p < 0,05) i comparat amb olodaterol de -1,693 punts (±0,553; p < 0,01). Es considera que una diferència és clínicament rellevant a partir d'una variació de 4 punts. En els estudis OTEMTO la diferència en l'SGRQ a les 12 setmanes de tiotropi/olodaterol (n = 393) comparat amb tiotropi (n = 384) va ser de -2,10 punts i comparat amb placebo (n = 370) de -4,67 punts.¹⁰

En els estudis pivots, un major nombre de pacients amb tiotropi/olodaterol van mostrar una millora en la puntuació total de l'SGRQ. Les diferències en el percentatge de responedors (definit com una reducció en l'SGRQ de 4 punts o més a les 24 setmanes) són estadísticament significatives, concretament, el 57,7% amb la combinació en comparació amb tiotropi (48,7%) i olodaterol (44,8%).⁷

Quant a la dispnea, valorada com a variable secundària en els estudis pivots mitjançant el TDI, tiotropi/olodaterol va mostrar una diferència de 0,356 ($\pm 0,135$) punts respecte a tiotropi i de 0,420 ($\pm 0,135$) punts enfront d'olodaterol després de 24 setmanes de tractament.⁷ Tots els tractaments van mostrar una variació del TDI > 1 punt.

Exacerbacions

Els estudis pivots no es van dissenyar específicament per avaluar les exacerbacions i la informació disponible és limitada. Segons l'informe públic d'avaluació,⁶ en el conjunt de les dades combinades, el percentatge de pacients amb almenys una exacerbació greu (que requereix hospitalització) va ser de 5,9%, 4,5% i 5,4% per tiotropi/olodaterol, tiotropi i olodaterol, respectivament. Aquest informe assenyala que el risc de tenir una exacerbació greu amb la combinació aprovada va ser inconsistent entre ambdós estudis (dades no disponibles).

Es disposa d'una revisió sistemàtica amb **metanàlisi** en xarxa, finançada per Boehringer Ingelheim, que va incloure 27 ACA, amb un total de 30.361 pacients, amb l'objectiu d'avaluar el benefici clínic relatiu de les 4 combinacions a dosis fixes comercialitzades fins al moment (tiotropi/olodaterol, aclidini/formoterol, glicopirroni/indacaterol, umeclidini/vilanterol). Aquesta metanàlisi conclou que les diferents combinacions són similars en eficàcia (funció pulmonar, simptomatologia) i seguretat.¹³

Dades de seguretat

Les dades de seguretat de la combinació tiotropi/olodaterol procedeixen de 2.664 pacients amb MPOC tractats amb el fàrmac. L'informe públic d'avaluació⁶ conclou que el programa de desenvolupament clínic no ha evidenciat un efecte additiu en termes de reaccions adverses quan es combinen els dos fàrmacs en un sol inhalador.

Per les propietats anticolinèrgiques i beta-adrenèrgiques, les reaccions adverses descrites a la fitxa tècnica com a freqüents o poc freqüents són la sequedat de boca, l'estrenyiment, les palpitations, la taquicàrdia, la hipertensió arterial, els mareigs, la cefalea i l'insomni.

Els esdeveniments adversos (EA) en els estudis TONADO⁷ van estar equilibrats entre grups i la majoria van ser de lleus a moderats. La incidència d'EA va ser del 74%, 73,3% i 76,6% en els grups tiotropi/olodaterol, tiotropi i olodaterol, respectivament. Els abandonaments per EA van ser menors amb la combinació (7,4%) que amb tiotropi (9%) i olodaterol (9,9%). Els EA greus van ser del 16,4%. En global, un 6,4% dels pacients va tenir un EA relacionat amb el tractament. Els més freqüents van ser les exacerbacions i les infeccions respiratòries. La pneumònia es va presentar en un 3,3% dels pacients amb tiotropi/olodaterol comparat amb un 2,5% amb tiotropi i 3,5% amb olodaterol.

A causa del seu mecanisme d'acció, tant tiotropi com olodaterol tenen efectes adversos cardíacs. Els pacients d'alt risc cardiovascular van ser exclosos dels estudis. En el subgrup de pacients amb antecedents de malaltia cardíaca es va observar una major incidència d'arrítmies cardíques per a la combinació enfront dels monocomponents en un dels estudis. No obstant això, no es va poder demostrar aquest increment del risc. Els esdeveniments cardiovasculars majors (MACE) van ser comparables entre grups. La incidència de prolongació del QT va ser similar entre olodaterol i la combinació.⁶

Quan s'utilitza tiotropi/olodaterol s'han de tenir en compte les precaucions associades a l'ús dels beta₂-agonistes (pacients amb trastorns convulsius, tirotoxicosi, risc d'hipopotassèmia i augment de la glucosa plasmàtica) i dels anticolinèrgics (pacients amb glaucoma d'angle estret, hiperplàsia prostàtica o obstrucció de coll de bufeta).⁵

Tiotropi/olodaterol no ha estat estudiat en asmàtics, ja que van ser exclosos dels estudis. Tampoc no s'hauria d'utilitzar per tractar episodis aguts de broncoespasme. De la mateixa manera que amb altres medicaments inhalats, es pot produir un broncoespasme paradoxal que fa necessària la suspensió del tractament.⁵

Interaccions amb aliments i medicaments⁶

- Es recomana precaució en l'administració de tiotropi/olodaterol amb altres **agents anticolinèrgics i adrenèrgics**.
- Els **blocadors beta-adrenèrgics** poden atenuar o antagonitzar l'efecte d'olodaterol. Es podria considerar l'administració de betabloquejadors cardioselectius, encara que aquests han de ser administrats amb precaució.
- L'administració simultània de **tractaments associats amb una reducció del potassi sèric**, com ara **derivats de la metilxantina, corticoides o diürètics no estalviadors de potassi** poden incrementar els efectes hipopotassèmics de l'olodaterol.
- Els **fàrmacs que causen prolongació de l'interval QT** (per exemple, **inhibidors de la monoaminoxidasa [IMAO], antidepressius tricíclics**) poden potenciar l'efecte de tiotropi/olodaterol en el sistema cardiovascular.

Utilització en grups especials⁶

- **Pacients d'edat avançada.** No cal realitzar cap ajust de dosi en pacients d'edat avançada.
- **Pacients pediàtrics.** No s'ha estudiat en població pediàtrica (< 18 anys).
- **Insuficiència renal.** No cal realitzar cap ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal (IR) lleu. En IR moderada-greu (FG < 50 mL/min), s'ha d'administrar amb precaució, ja que la concentració de tiotropi augmenta quan la funció renal està disminuïda. L'experiència a llarg termini en IR greu és limitada.
- **Insuficiència hepàtica.** Es pot utilitzar a les dosis habituals en pacients amb insuficiència hepàtica (IH) de lleu a moderada. No es disposa de dades en pacients amb IH greu.
- **Embaràs.** Hi ha dades molt limitades respecte a l'ús de tiotropi/olodaterol en dones embarassades. Com altres agonistes beta₂-adrenèrgics, l'olodaterol pot inhibir el part mitjançant l'efecte relaxant sobre el múscul llis uterí, per la qual cosa s'ha de valorar individualment el balanç benefici-risc de la seva utilització. Com a mesura de precaució es recomana evitar-ne l'ús.
- **Lactància.** No es disposa de dades sobre l'excreció en la llet materna en humans. Les dades toxicològiques en animals mostren que tiotropi i olodaterol s'excreten en la llet, encara que l'exposició sistèmica a la dosi autoritzada és insignificant i no s'espera que hi hagi efectes rellevants en els nounats.

Costos

Cost incremental

A la taula 4, es presenten els costos del tractament anual amb tiotropi/olodaterol davant dels seus comparadors de referència salmeterol, formoterol i tiotropi, i les seves combinacions lliures (salmeterol + tiotropi i formoterol + tiotropi).

Taula 4. Comparativa del cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2016

	Tiotropi/ olodaterol	Tiotropi + olodaterol	Salmeterol	Formoterol	Tiotropi	Salmeterol + tiotropi	Formoterol + tiotropi
Presentació	Spiolto Respimat® 2,5 mcg/2,5 mcg, solució per a inhalació 60 pulsacions	Spiriva Respimat® 2,5 mcg 60 puls**	Beglan®, Betamican®, Inspir® i Serevent® 25 mcg/puls 120 dosis	Diferents presentacions de formoterol 12 mcg en pols per a inhalació*	Spiriva® 18 mcg/dosi 30 càps	Mateixes presentacions tingudes en compte per a salmeterol i tiotropi en monoteràpia indicades a les seves respectives columnnes	Mateixes presentacions tingudes en compte per a formoterol i tiotropi en monoteràpia indicades a les seves respectives columnnes
Preu envàs^a (PVP)[†]	81,49	47,61	35,84	27,97	49,06	83,45 a 86,59	70,62 a 77,03
Preu unitari	1,36	41,68	37,53	23,01	47,61		
		0,79	0,30	0,47	1,64	1,09 a 2,27	1,17 a 2,11
		0,69	0,63	0,38	0,79		
Posologia	5/5 mcg/24h	5 mcg/24 h + 5 mcg/24 h	50-100 mcg/12h	12-24 mcg/12 h 9 mcg c/ 24-12h	18 mcg/24 h (Handihaler) 5 mcg/24 h (Respimat)	Mateixes posologies de cada monoteràpia separadament	Mateixes posologies de cada monoteràpia separadament
Cost dia	2,72	2,98	1,19 a 2,39 1,25 a 2,50	0,93 a 1,86 0,38 a 0,77	1,64 1,59	2,77 a 4,14	1,96 a 3,52
Cost tractament anual	991,46	1.086,36	435,96 a 871,91 456,54 a 913,08	340,29 a 680,58 139,98 a 279,96	596,90 579,26	1.011,05 a 1.511,1 [†]	715,4 a 1.284,8 [‡]
Cost incremental anual (cost referència- cost comparador)[§]	REF	-94,90 €	+337,53 € (+119,55 a +555,50) +306,65 € (+78,38 a +534,92)	+481,03 € (+310,88 a +651,17) +781,49 € (+711,50 a +851,48)	+394,56 € +412,20 €	-269,62 € (-519,64 a -19,59)	-8,64 € (-293,34 a +276,06)

càps: càpsules; **inh:** inhalació; **puls:** pulsacions.

* Presentacions de formoterol: Broncoral i Foradil Aerolizer®, Formatrix Novolizer®, Formoterol Stada®, Formoterol Aldounion® i Neblik® 12 mcg/inh, 60 càps.

** Cada cartutx proporciona 60 pulsacions que equivalen a 30 dosis.

^a En cas de més d'una presentació disponible, correspon a la mitjana del preu de les presentacions.

[†] PVP IVA en €, consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), juliol de 2016.

[‡] Cost calculat considerant les combinacions de presentacions que ofereixen el cost menor i major, respectivament.

[§] Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Adicionalment es presenten, a la taula 5, els costos farmacològics de les diferents combinacions disponibles de LABA/LAMA en un mateix dispositiu.

Taula 5. Comparativa del cost del tractament avaluat davant d'altres combinacions LABA/LAMA. Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2016

	Tiotropi/ olodaterol	Aclidini/ formoterol	Glicopirroni/ indacaterol	Umeclidini/ vilanterol
Presentació	Spiolto Respimat® 2,5 mcg/2,5 mcg, solució per a inhalació 60 pulsacions	Duaklir Genuair® Brimica Genuair® 340 /12 mcg, pols per a inhalació 60 dosis	Ultibro Breezhaler® Xoterna Breezhaler® Ulnar Breezhaler® 85 mcg/43 mcg, pols per a inhalació 30 càpsules	Anoro 55 mcg/22 mcg, pols per a inhalació 30 dosis
Preu envàs (PVP)†	81,49	70,25	86,02	70,25
Preu unitari	1,36	1,17	2,87	2,34
Posologia	5/5 mcg/24 h	340/12 mcg/12 h	85/43 mcg/24 h	55/22 mcg/24 h
Cost dia	2,72	2,34	2,87	2,34
Cost tractament anual	991,46	854,71	1.046,58	854,71

† PVP IVA en €, consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), juliol de 2016.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 6, es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de tiotropi/olodaterol en la indicació avaluada.

Taula 6. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre tiotropi/olodaterol en la indicació avaluada

Institució	Àmbit	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)¹⁴	Escòcia	S'accepta l'ús de tiotropi/olodaterol com a tractament broncodilatador de manteniment en pacients amb MPOC en els quals tant tiotropi com olodaterol es considerin alternatives apropiades.
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)¹⁵	Alemanya	Considera que hi ha un petit benefici en dones amb MPOC moderada. Considera que el benefici és menor comparat amb LABA/LAMA + CSI en pacients amb MPOC greu o molt greu i ≥ 2 exacerbacions a l'any.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)¹⁶	Austràlia	El PBAC recomana l'ús de tiotropi/olodaterol per al tractament de pacients amb MPOC estabilitzats amb la combinació d'un LAMA i un LABA. El PBAC basa la recomanació en base a una anàlisi de minimització de costos enfront d'altres combinacions comercialitzades (umeclidini/vilanterol i glicopirroni/indacaterol).
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)¹⁷	Canadà	Es recomana l'ús de tiotropi/olodaterol per al tractament a llarg termini de l'MPOC, incloent-hi bronquitis crònica i emfisema, amb els criteris següents: - MPOC de moderada a greu definida per espirometria. - Resposta inadequada a un LABA o un LAMA. - El cost del pla terapèutic amb tiotropi/olodaterol no hauria de superar el cost amb altres combinacions LABA/LAMA.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa es realitza entre tiotropi/olodaterol i els tractaments considerats de referència: tiotropi, salmeterol o formoterol, sols o en combinació.

1. Eficàcia comparada

No es disposa d'assaigs comparatius directes enfront d'altres possibles combinacions d'un LAMA i un LABA, ni amb altres LABA amb més experiència d'ús.

Tiotropi/olodaterol ha mostrat millores en funció pulmonar i qualitat de vida davant dels seus components en monoteràpia en pacients amb MPOC de moderada a molt greu. La magnitud de les diferències és petita i es qüestiona la rellevància d'aquests resultats. L'aportació d'olodaterol a la combinació sembla ser inferior a la de tiotropi. Actualment, no es disposa d'estudis adequadament dissenyats per avaluar l'eficàcia del tractament en la reducció de les exacerbacions.

En pacients amb MPOC de moderada a greu, s'ha comparat davant de salmeterol/fluticasona i ha mostrat millorar variables espiromètriques. Cal tenir en compte que els CSI tenen un efecte limitat en la millora de la funció pulmonar, que la població inclosa no estava ben caracteritzada en funció de la història prèvia d'exacerbacions i la simptomatologia i que la majoria eren pacients amb MPOC moderada en els quals en general no es recomana el tractament amb CSI.

Conclusió: **inferior** a tiotropi; **no conclouent** davant d'altres LABA i combinacions de LAMA/LABA.

2. Seguretat comparada

El seu perfil de seguretat és similar al de cada principi actiu per separat i no s'ha observat cap efecte additiu quan es combinen els fàrmacs en un sol inhalador. Les dades de seguretat a llarg termini d'olodaterol són limitades.

En un dels estudis, en el subgrup de pacients amb malaltia cardíaca, es va observar una incidència major d'arítmies amb la combinació enfront dels monocomponents tot i que no s'ha pogut demostrar aquest increment del risc. Els pacients amb malaltia cardiovascular no controlada no van ser inclosos en els estudis per la qual cosa es recomana precaució quan s'utilitzi en aquest tipus de pacients.

Conclusió: **similar**.

3. Pauta comparada

L'associació tiotropi/olodaterol s'administra una vegada al dia amb el dispositiu de boira fina Respimat®. Tiotropi s'administra una vegada al dia amb un dispositiu de boira fina Respimat® o de pols seca Handihaler®. Formoterol i salmeterol s'administren habitualment dues vegades al dia i estan disponibles en diferents dispositius inhaladors de pols seca (Accuhaler®, Turbuhaler®, Novolizer®) i de cartutx pressuritzat.

El dispositiu Respimat® requereix un flux inspiratori baix. Així mateix, comporta la dificultat que el cartutx ve per separat i s'ha d'introduir en el dispositiu inhalador.

La combinació dels dos principis actius en un únic dispositiu té l'avantatge teòric d'associar-se a una millora del compliment terapèutic en pacients tractats amb els principis actius administrats separatament. No obstant això, no s'han realitzat estudis específicament dissenyats per determinar la millora en termes d'adherència de cada una d'aquestes posologies o dels diferents dispositius.

Conclusió: **similar**.

4. Cost comparat

El cost de l'associació de tiotropi/olodaterol és superior al cost del tractament amb tiotropi, salmeterol i formoterol en monoteràpia. El cost és similar al cost mitjà de la combinació en dispositius separats de formoterol + tiotropi i inferior a salmeterol + tiotropi i als seus principis actius per separat.

Conclusió: **superior** a la monoteràpia; **similar** a formoterol + tiotropi; **inferior** a salmeterol + tiotropi.

CONCLUSIÓ I DICTAMEN

Tiotropi/olodaterol és una combinació fixa més d'un LAMA i un LABA per al tractament de l'MPOC de moderada a molt greu. No ha mostrat ser clínicament superior al tractament amb els monocomponents en la millora de la funció pulmonar ni de la qualitat de vida. No ha demostrat reduir les exacerbacions.

No hi ha dades comparatives davant d'altres associacions LABA + LAMA i existeixen diferents combinacions possibles en dispositius separats en què tant el LABA com el LAMA han mostrat, separatament, ser eficaços en la reducció de les exacerbacions.

DICTAMEN	
A	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
B	El seu ús és adequat en situacions concretes.
C	Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.
D	Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME TIOTROPI/OLODATEROL. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats [§]	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad [#]
<p>Buhl et al. Eur Respir J 2015;45(4):869-871</p> <p>Ref 7</p> <p>Estudi TONADO 1 (1237.5) Núm. reg. a Clinicaltrials.gov NCT01431274</p> <p>TONADO 2 (1237.6) Núm. reg. a Clinicaltrials.gov NCT01431287</p> <p>Finançat per: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co</p>	<p>Disseny: ACA, cegament doble, multicèntric, amb control actiu.</p> <p>Durada: 52 setmanes.</p> <p>Objectiu primari: Millora de la funció pulmonar i qualitat de vida de diferents dosis de tiotropi/olodaterol vs. tiotropi i vs. olodaterol, a la setmana 24.</p> <p>Tres variables coprimàries: FEV1 vall, FEV1 AUC 0-3 h i puntuació total del SGRQ.</p>	<p>Criteris d'inclusió: pacients d'edat ≥ 40 anys amb MPOC estable moderada a molt greu (estadis 2 a 4, d'acord amb els criteris GOLD) i consum de tabac ≥ 10 paquets/any, proporció FEV1/FVC postbroncodilatador en el cribratge < 0,70, FEV1 postbroncodilatador en el cribratge < 80%.</p> <p>Principals criteris d'exclusió: pacients amb asma; infart de miocardi en l'any del cribratge, arrítmies cardíques clínicament rellevants, hospitalització per insuficiència cardíaca en l'últim any; tuberculosi activa, fibrosi quística; bronquièctasi o tirototoxicosi taquicàrdia paroxística; toracotomia amb resecció pulmonar prèvia; ús d'oxigen; pacients recentment inclosos en programes de rehabilitació.</p>	<p>TONADO 1 N = 2.624</p> <p>TIO/OLO 2,5-5 mcg / 5 mcg/dia (n = 522)</p> <p>TIO 5 mcg/dia (n = 527)</p> <p>TIO 2,5 mcg/dia (n = 525)</p> <p>OLO 5 mcg/dia (n = 528)</p> <p>TONADO 2 N = 2.539</p> <p>TIO/OLO 5/5 mcg/dia (n = 507)</p> <p>TIO/OLO 2,5/5 mcg/dia (n = 508)</p> <p>TIO 5 mcg/dia (n = 506)</p> <p>TIO 2,5 mcg/dia (n = 507)</p> <p>OLO 5 mcg/dia (n = 510)</p>	<p>EFICÀCIA Variable principal a la setmana 24: -Diferència FEV1 vall vs. TIO i OLO. -Diferència FEV1 AUC 0-3 h vs. TIO i OLO. - Estat de salut: diferència puntuació SGRQ vs. TIO i OLO (dades combinades).</p> <p>Variables secundàries d'interès: -Dispnea; diferència TDI vs. TIO i OLO.</p> <p>SEGURETAT -Esdeveniments adversos. -Esdeveniments adversos greus. -Reaccions adverses relacionades amb el tractament.</p>	<p>Diferència FEV1 vall Mitjana, mL (DE); valor de p TONADO 1 vs. OLO: 82 (12); p < 0,0001 vs. TIO: 71 (12); p < 0,0001 TONADO 2 vs. OLO: 88 (13); p < 0,0001 vs. TIO: 50 (13); p = 0,0001 Diferència FEV1 AUC 0-3 h Mitjana, mL (DE); valor de p TONADO 1 vs. OLO: 123 (12); p < 0,0001 vs. TIO: 117 (12); p < 0,0001 TONADO 2 vs. OLO: 132 (13); p < 0,0001 vs. TIO: 103 (12); p < 0,0001 Diferència puntuació SGRQ (dades combinades) Mitjana (DE); valor de p vs. OLO: -1,69 (0,55); p < 0,01 vs. TIO: -1,23 (0,55); p < 0,05 TDI: índex transicional de dispnea (dades combinades) Mitjana (DE); valor de p vs. OLO: 0,420 (0,135); p < 0,005 vs. TIO: 0,356 (0,135); p < 0,05 Esdeveniments adversos, n (%) TIO/OLO: 761 (74%); OLO: 795 (76,6%); TIO: 757 (73,3%) Esdeveniments adversos greus, n (%) TIO/OLO: 169 (16,4%); OLO: 181 (17,4%); TIO: 172 (16,7%) Reaccions adverses relacionades amb el tractament, n (%) TIO/OLO: 73 (7,1%); OLO: 69 (6,6%); TIO: 63 (6,1%)</p>	<p>Comparador: el comparador d'aquests ACA són els monocomponents. Seria desitjable la comparació amb una altra combinació d'un LAMA + LABA i també la comparació amb altres broncodilatadors diferents als inclosos en la combinació.</p> <p>Variables de mesura: adequades. Encara que l'estudi és de 52 setmanes, l'anàlisi primària es va realitzar a les 24 setmanes.</p> <p>Criteris d'inclusió i exclusió dels pacients: s'exclouen pacients amb asma i malaltia cardiovascular significativa.</p> <p>Altres biaixos o limitacions: estava permès l'ús de corticoides inhalats com a teràpia de manteniment</p>	<p>Total: 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; DE: desviació estàndard; FEV1: volum expiratori forçat en el primer segon; FVC: capacitat vital forçada; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; OLO: olodaterol; SGRQ: Qüestionari respiratori de St. George; TDI: índex transicional de dispnea; TIO: tiotropi; TIO/OLO: combinació a dosis fixes de tiotropi i olodaterol.

[§] Només es mostren els resultats per a les dosis autoritzades: tiotropi 5 mcg/dia i tiotropi/olodaterol 5 mcg/5 mcg/dia.

[#] Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA				
		TIOTROPI/OLODATEROL	OLODATEROL	TIOTROPI
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	74%	76,6%	73,3%
	EA relacionats amb el tractament	7,1%	6,1%	6,6%
	EA greus	16,4 %	17,4%	16,7%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	7,4%	9,9%	9,0%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No existeix una recomanació d'ús específica per a menors de 18 anys.		
	Ancians	No és necessari ajustar la dosi.		
	Embaràs	No es disposa de dades.		
	Lactància	No es disposa de dades.		
	Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari ajustar la dosi en IH lleu o moderada. No es disposa de dades en IH greu.		No és necessari ajustar la dosi.
	Insuficiència renal (IR)	No cal ajust amb IR lleu. En IR moderada-greu (FG < 50 mL/min) administrar amb precaució, ja que la concentració de tiotropi augmenta. L'experiència a llarg termini en IR greu és limitada.	No és necessari ajustar la dosi en IR lleu o moderada. No es disposa de dades en IR greu.	En pacients amb IR de moderada a greu (aclarament de creatinina ≤ 50 mL/min), només s'ha d'usar si el benefici supera el risc.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	Es recomana precaució en l'administració de tiotropi/olodaterol amb altres agents anticolinèrgics i adrenèrgics. No s'ha d'administrar junt amb bloquejadors beta-adrenèrgics (col·liris inclosos), llevat que el seu ús estigui clarament justificat, ja que aquests poden atenuar o antagonitzar l'efecte d'olodaterol. La hipototassèmia pot ser potenciada per derivats de xantina, esteroides i diürètics. Els fàrmacs que causen prolongació de l'interval QT poden potenciar l'efecte d'olodaterol en el sistema cardiovascular.	No s'ha d'administrar junt amb bloquejadors beta-adrenèrgics (col·liris inclosos), llevat que el seu ús estigui clarament justificat, ja que aquests poden atenuar o antagonitzar l'efecte d'olodaterol. La hipototassèmia pot ser potenciada per derivats de xantina, esteroides i diürètics. Els fàrmacs que causen prolongació de l'interval QT poden potenciar l'efecte d'olodaterol en el sistema cardiovascular.	No es recomana el seu ús conjuntament amb altres fàrmacs anticolinèrgics.
EFFECTE DE CLASSE		Activitat beta ₂ i activitat anticolinèrgica.	A causa de la seva activitat beta ₂ -adrenèrgica, pot produir efectes cardiovasculars, com augment de la pressió sistòlica i de la freqüència cardíaca. Pot produir hipototassèmia i hiperglucèmia.	Atesa la seva activitat anticolinèrgica, s'ha d'usar amb precaució en pacients amb glaucoma d'angle estret o amb retenció urinària.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	No descrits.			
PLA DE RISC	No			
SEGURETAT A LLARG TERMINI		No establerta. Es disposa d'assaigs clínics de 52 setmanes d'exposició a la dosi terapèutica recomanada.	No establerta. Es disposa d'assaigs clínics de 48 setmanes d'exposició a la dosi terapèutica recomanada.	Sí

EA: esdeveniment advers; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal.

Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en l'atenció primària i comunitària. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articulos/malaltia-pulmonar-obstructiva-cronica>
2. Global initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Actualització; 2016 [citad octubre 2016]. Disponible a: <http://www.goldcopd.org>
3. Anguera C, Caula JJ, Castillo JA, Gaitano A, Llauger MA, Pastor E, et al. Malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2009 [citad octubre 2016]. Disponible a: http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/guia_mpop.pdf
4. Atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) desde la atención primaria a la especializada. Barcelona: Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2010 [citad octubre 2016]. Disponible a: http://www.quiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf
5. Ficha técnica Spiolto Respimat®. Boehringer Ingelheim International GmbH Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2015 [citad octubre 2016]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/79967/FichaTecnica_79967.html
6. Spiolto Respimat 2.5 microgram/2.5 microgram, inhalation solution. (tiotropium and olodaterol). Public Assessment Report. NL/H/3157/001/DC. Amsterdam (The Netherlands): Medicines Evaluation Board in The Netherlands; 2015 [citad octubre 2016]. Disponible a: <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h115528.pdf>
7. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). Eur Respir J. 2015;45(4):969-79.
8. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, Hebert J, Gronke L, Hamilton A, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther. 2015;32:53-9.
9. Beeh KM, Derom E, Echave SJ, Gronke L, Hamilton A, Zhai D, et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® (ENERGITO® study). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:193-205.
10. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Gronke L, Hallmann C, Bennett N, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. Respir Med. 2015;109(10):1312-9.
11. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF. Outcomes for COPD pharmacological trials: From lung function to biomarkers. Rev Port Pneumol. 2008;14(4):579-83.
12. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(3):250-5.
13. Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, Groenke L, Voss F, Reason T. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting beta2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. Ther Adv Respir Dis. 2016;10(2):89-104.
14. Tiotropium/olodaterol 2.5 mcg/2.5 mcg inhalation solution (Spiolto® Respimat®). No: 1099/15. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2015. [citad octubre 2016]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1099_15_tiotropium_plus_olodaterol_Spiolto_Respimat_Abbreviated
15. Tiotropium/olodaterol: Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Commission no. A15-31. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2015. [citad octubre 2016]. Disponible a: https://www.iqwig.de/download/A15-31_Tiotropium-olodaterol_Extract-of-dossier-assessment.pdf
16. Tiotropium bromide plus olodaterol hydrochloride solution for inhalation, 2.5 mcg plus 2.5 mcg per puff, 60 actuations, Spiolto® Respimat®. Boehringer Ingelheim. Public Summary Document 5.11. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; July 2015. [citad octubre 2016]. Disponible a: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/tiotropium-with-olodaterol-psd-july-2015.pdf>
17. Tiotropium/olodaterol. In Spiolto Respimat. CDATH Canadian Drug Expert Committee final recommendation. Ottawa (Canada): Canadian Agency for drugs and technologies in health (CADTH); December 2015. [citad octubre 2016]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0436_complete_Inspiolto-Respimat-Dec_21-15-e.pdf

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC) del Servei Català de la Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Tiotropi/olodaterol en el tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.

© 2017, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Servei Català de la Salut.

1a edició: febrer 2017. Barcelona.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>



www.gencat.cat/catsalut