

Olodaterol

Indicació avaluada: tractament broncodilatador de manteniment en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica

Comparadors: broncodilatadors beta 2 adrenèrgics de llarga durada (formoterol, salmeterol) i anticolinèrgics de llarga durada (tiotropi)

Punts clau

- Olodaterol és un nou broncodilatador beta 2 adrenèrgic de llarga durada, que s'administra per via inhalada una vegada al dia, per al tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).
- En pacients amb MPOC de moderada a molt greu i en tractament concomitant de base, olodaterol ha mostrat millores modestes en la funció pulmonar comparat amb placebo.
- La seva eficàcia en termes de millora de la simptomatologia no ha estat demostrada i els efectes observats en la qualitat de vida o la tolerància a l'exercici no es consideren prou rellevants.
- No es coneix l'impacte d'olodaterol en les exacerbacions de l'MPOC, ja que no s'han realitzat estudis específics per avaluar-ho.
- Olodaterol és ben tolerat i el seu perfil d'efectes adversos és l'esperat per un LABA.
- Cal tenir precaució amb pacients amb malaltia cardiovascular significativa, ja que no es disposa d'informació en aquests pacients.
- No hi ha evidència suficient d'olodaterol comparat amb altres broncodilatadors de llarga durada beta 2 agonistes o antimuscarínics (LABA, LAMA) de referència que sí han demostrat reduir els símptomes, millorar l'estat de salut i prevenir les exacerbacions.

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

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN OLODATEROL

N.05/2016

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

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

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Clorur de benzalconi

CODI ATC

R03AC19

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Descentralitzat. Estat membre de referència: Holanda

DATA D'AUTORITZACIÓ

Desembre 2013

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica.

DATA D'AVALUACIÓ

Novembre 2015

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 freqüents¹⁻⁴.

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 escalonat 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 tractaments¹⁻⁴.

La primera opció en el tractament de l'MPOC estable són els broncodilatadors inhalats (BD) agonistes beta 2 o anticolinèrgics. En pacients simptomàtics malgrat tractament amb BD d'acció curta, es recomana l'ús d'agonistes beta 2 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, pot ser necessària 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 LAMA + LABA + CSI¹.

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 àmbit es consideren de primera línia, ja que han demostrat proporcionar millores en la funció pulmonar, reduir els símptomes, millorar l'estat de salut i prevenir les exacerbacions⁵.

Olodaterol és un LABA que s'administra un cop al dia per al tractament de manteniment de l'MPOC. En pacients amb MPOC de moderada a molt greu (GOLD II-IV) i tractament de base, ha mostrat millorar de forma modesta la funció pulmonar, així com la qualitat de vida o la tolerància a l'exercici; en canvi, no ha mostrat una reducció en símptomes com la dispnea i es desconeix el seu impacte en la reducció o prevenció de les exacerbacions de l'MPOC. La manca de dades comparatives davant d'altres LABA o LAMA recomanats, sobretot en resultats centrats en el pacient, fa que no es pugui quantificar el seu avantatge terapèutic enfront les alternatives. Olodaterol és ben tolerat i el seu perfil d'efectes adversos sembla similar al d'altres LABA, tanmateix cal remarcar que es van excloure dels estudis pacients amb patologia cardiovascular significativa. Tot i que l'administració una vegada al dia té el potencial de millorar l'adherència al tractament, els beneficis clínics resultants d'una millor adherència amb olodaterol no han estat establerts.

A causa de l'eficàcia modesta que ha mostrat en funció pulmonar i principalment per la manca d'evidència comparada, sobretot quant a la simptomatologia, la qualitat de vida o les exacerbacions, es recomana continuar utilitzant els broncodilatadors amb eficàcia demostrada i més experiència d'ús.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁶

Olodaterol està indicat com a tractament broncodilatador de manteniment en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).

Mecanisme d'acció⁶

Olodaterol és un agonista beta 2 adrenèrgic de llarga durada. Mitjançant l'augment dels nivells de monofosfat d'adenosina cíclic (AMP cíclic), causa relaxació del múscul llis bronquial. A causa de la presència de receptors beta 2 adrenèrgics al cor, pot produir efectes cardíacs.

Dades farmacocinètiques⁶

Després de la inhalació, la biodisponibilitat absoluta d'olodaterol va ser del 30% de la dosi alliberada. 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 en orina.


Posologia i forma d'administració⁶

Olodaterol es presenta en un cartutx que s'ha d'introduir en l'inhalador Respimat.

La dosi recomanada és de 5 mcg administrats en dos pulsacions mitjançant l'inhalador Respimat una vegada al dia a la mateixa hora.

Dispositiu inhalador⁶

Olodaterol s'administra a través d'un dispositiu de boira fina (Respimat®), en què la solució del fàrmac és atomitzada a aerosol de sortida lenta, afavorint la inhalació per part del pacient.

	Dispositiu	Respimat®
	Tipus	Boira fina
	Uni/multidosi	Multidosi
	Flux inspiratori requerit	Baix
	Requereix bona coordinació	No. No es requereix usar amb càmera d'inhalació
	Sistemes de millora de la seguretat	Comptador de dosi i codi de colors per informar del nombre de dosis restants.

Evidència disponible

El programa de desenvolupament clínic d'olodaterol consta d'un total de 5 parells d'assajos clínics fase III⁷ (Taula 1).

Taula 1. Característiques dels assajos clínics

Estudis	Disseny	Durada	Població (N)	Intervenció	Grup control	Variable principal de resultat
Estudis pivots						
1222.13⁸ europeu	ACA, fase III, cegament doble, doble simulació, amb control actiu, grups paral·lels	48 setmanes	FEV < 80% (n = 904)	Olodaterol 5 mcg qd	PBO; Formoterol Aerolizer® 12 mcg bid [¥]	Funció pulmonar i dispnea
1222.14⁸ europeu			FEV < 80% (n = 934)	Olodaterol 10 mcg qd		
Estudis de suport						
1222.11⁹ USA	ACA, fase III, cegament doble, doble simulació, comparat amb placebo, grups paral·lels	48 setmanes**	(n = 624)	Olodaterol 5 mcg qd	PBO	Funció Pulmonar
1222.12⁹ USA			(n = 642)	Olodaterol 10 mcg qd		
1222.24¹⁰	ACA, fase III, cegament doble, comparat amb PBO i control actiu, disseny creuat	6 setmanes	(n = 99)	Olodaterol 5 mcg qd	PBO; Formoterol Aerolizer® 12 mcg bid	Perfil broncodilatador en 24 hores
1222.25¹⁰			(n = 100)	Olodaterol 10 mcg qd		
1222.39¹¹	ACA, fase III, cegament doble, comparat amb PBO i control actiu, disseny creuat	6 setmanes	(n = 108)	Olodaterol 5 mcg qd	PBO; Tiotropi 18 mcg qd	Perfil broncodilatador en 24 hores
1222.40¹¹			(n = 122)	Olodaterol 10 mcg qd		
1222.37⁷	ACA, fase III, cegament doble, comparat amb PBO, grups paral·lels	6 setmanes	(n = 433)	Olodaterol 5 mcg qd	PBO	Temps de resistència a l'exercici
1222.38⁷			(n = 440)	Olodaterol 10 mcg qd		

ACA: assaig clínic aleatoritzat; BID: dues vegades al dia; PBO: placebo; QD: una vegada al dia; USA: Estats Units d'Amèrica.

* L'avaluació de resultats es va fer a les 24 setmanes;

¥ Les comparacions en aquest estudi eren entre els tractaments actius i placebo, no entre olodaterol i formoterol;

** L'avaluació de resultats es va fer a les 12 setmanes.

Els dos estudis pivots són controlats amb placebo i tenen una branca amb formoterol; aquesta branca de formoterol s'introdueix per verificar la sensibilitat de l'assaig però no amb l'objectiu de ser comparador actiu enfront d'olodaterol. En els estudis de 6 setmanes sí que es realitza comparació amb formoterol o tiotropi, però es consideren de durada insuficient per a una patologia crònica i no van valorar variables centrades en el pacient. Per a l'avaluació d'olodaterol es tenen en compte principalment les dades provinents dels estudis de 48 setmanes i més concretament les dels estudis pivots. Així mateix, es consideren solament els resultats referents a la dosi de 5 mcg, que correspon a la dosi autoritzada.

En els estudis de llarga durada la variable principal va ser la millora de la funció pulmonar, mesurada mitjançant el volum expiratori màxim en el primer segon (FEV1) vall i mitjançant l'àrea sota la corba de 0 a 3 hores del FEV1 (AUC 0-3 h). En els estudis pivots la

dispnea valorada amb l'Índex transicional de dispnea (TDI^a) també es va incloure com a variable co-primària. Com a variables secundàries es van valorar la qualitat de vida relacionada amb la salut (valorada mitjançant el Qüestionari respiratori de St. George, SGRQ^b) i l'ús de medicació de rescat.

Es van incloure pacients de > 40 anys amb MPOC de moderada a molt greu (FEV1 < 80%; GOLD II-IV). Es permetia el tractament de manteniment de base amb antagonistes muscarínics i beta 2 adrenèrgics de curta durada, LAMA, corticoides inhalats i xantines. Cal remarcar que no es van incloure pacients amb asma, infart de miocardi durant l'any previ, arítmies cardíques clínicament rellevants, hospitalitzacions per insuficiència cardíaca en l'any previ, ús d'oxigen i pacients en programes de rehabilitació pulmonar. Les característiques basals dels pacients eren comparables entre els grups de tractament en els diferents estudis.

Dades d'eficàcia

Funció pulmonar

Olodaterol va mostrar millores a les setmanes 12 i 24 en les dues variables de funció pulmonar comparat amb placebo (taula 2); aquestes, es van mantenir a les 48 setmanes.

Les diferències d'olodaterol comparat amb placebo en el FEV1 vall són entre 47 ml i 91 ml. Aquests resultats són inferiors als 100 ml considerats habitualment la mínima diferència de rellevància clínica però cal tenir en compte que en els dos parells d'estudis aproximadament

un 20% dels pacients rebia tractament concomitant amb tiotropi i un 40 % amb corticoides inhalats i el llindar de significació clínica en aquests casos no està tan ben establert; aquest fet a més, dificulta extreure conclusions sobre l'efecte d'olodaterol en monoteràpia. Segons l'informe públic d'avaluació⁷, l'anàlisi del subgrup de pacients sense tractament de base amb tiotropi (dades no publicades), mostra resultats més comparables a estudis previs en pacients amb MPOC.

Taula 2. Resultats de les variables principals de funció pulmonar (FEV1 vall i AUC 0-3h) a les 24 setmanes (estudis 1222.13/14⁸) i a les 12 setmanes (estudis 1222.11/12⁹)

Estudi		FEV1 AUC 0-3 h* ml (DE)	FEV1 vall* ml (DE)
1222.13	Olodaterol 5 mcg/dia vs. PBO	151 (21)	78 (21)
	Formoterol 12 mcg/12 h vs. PBO	177 (21)	54 (21)
1222.14	Olodaterol 5 mcg/dia vs. PBO	129 (19)	53 (19)
	Formoterol 12 mcg/12 h vs. PBO	150 (19)	42 (19)
1222.11	Olodaterol 5 mcg/dia vs. PBO	172 (19)	91 (19)
1222.12	Olodaterol 5 mcg/dia vs. PBO	151 (17)	47 (19)

DE: desviació estàndard; PBO: placebo.

* Totes les diferències van ser estadísticament significatives.

^a Índex transicional de dispnea: 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 severitat de la dispnea. S'ha proposat com a clínicament significativa una diferència mínima d'un punt.

^b Qüestionari Respiratori de St. George: 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.

En els assajos de curta durada (6 setmanes) olodaterol va presentar efecte broncodilatador durant les 24 hores de l'interval posològic (FEV1 AUC 0-12h i AUC 0-24h), sense diferències amb formoterol i tiotropi^{10,11}.

Simptomatologia, qualitat de vida i tolerància a l'exercici

L'anàlisi primari en el TDI del parell d'estudis per l'autorització europea no va mostrar diferències estadístiques dels tractaments actius comparats amb placebo. Es va observar que els pacients del braç placebo de l'estudi 1222.13 tenien una millora inesperada i aquest fet va motivar la realització d'una segona anàlisi post hoc tenint en compte els abandonaments. En aquesta segona anàlisi sí que es van trobar diferències entre olodaterol i placebo, encara que no clínicament rellevants (0,5)⁸.

Els resultats obtinguts en la mesura de la qualitat de vida relacionada amb la salut mitjançant l'SGRQ no van ser clínicament rellevants (diferència vs. placebo -2,8

unitats). No es van trobar diferències entre formoterol i placebo⁸.

Finalment, en dos estudis controlats amb placebo de només 6 setmanes de durada, olodaterol no va demostrar que millorés la resistència a l'exercici davant de placebo, amb unes diferències entorn de 27 - 42 segons, que es troba per sota del clínicament rellevant (46 segons)⁷.

Exacerbacions

Segons l'informe públic d'avaluació,⁷ les exacerbacions es van avaluar com una variable secundària en l'estudi pivot (informació no disponible en l'article de Koch et al.⁸). Els estudis no estaven dissenyats per mesurar aquest efecte, i destaquen per exemple que els pacients no estaven seleccionats pel fet d'haver tingut una exacerbació en l'any previ. Ni olodaterol ni formoterol van reduir el nombre d'exacerbacions ni van prolongar el temps fins a la primera exacerbació comparat amb placebo.

Dades de seguretat

Les dades de seguretat sobre olodaterol procedeixen dels assajos realitzats durant el seu desenvolupament clínic ja sigui amb la dosi de 5 mcg o 10 mcg, encara que només es troba autoritzada la dosi més baixa. Un total de 3.152 pacients s'han tractat amb olodaterol en estudis fase III. Uns 800 pacients han estat tractats aproximadament entre 282 i 337 dies, i uns 500 pacients han estat tractats durant més de 338 dies⁷.

La majoria d'efectes adversos (EA) van ser de lleus a moderats i són els esperats per un LABA (arítmies, hipertensió, insomni, mareig, bocaseca, hipopotassèmia, hiperglucèmia). Els que es van descriure amb major freqüència amb l'ús d'olodaterol van ser: nasofaringitis, mareig, erupció cutània (reacció d'hipersensibilitat) i artràlgia⁶.

En els estudis pivots la taxa de reaccions adverses relacionades amb el tractament van ser d'aproximadament el 7%. La majoria dels esdeveniments adversos emergents (aparició o empitjorament durant el tractament) en els grups de tractament van ser esdeveniments respiratoris tals com exacerbacions, tos i dispnea⁸. En les dades agregades⁷, els efectes adversos greus eren entorn del 15% i estaven balancejats en els grups de tractament. La taxa de morts també va ser comparable entre grups (1,5% placebo, 1,5% olodaterol 5 mcg, 2,2% formoterol).

La freqüència d'arítmies cardíques en els grups de tractament estaven entre 4,2% i 5,6%, i van ser més

freqüents en el grup olodaterol. Es va dur a terme una anàlisi d'esdeveniments majors cardíacs amb les dades a 48 setmanes agregades i no es van trobar diferències entre olodaterol i placebo o formoterol. A les dosis autoritzades no es va observar un major nombre de pacients amb prolongació del QT. Tanmateix, s'ha de tenir precaució perquè és un efecte de classe conegut dels beta 2 agonistes⁷.

En la utilització d'olodaterol s'han de tenir en compte les precaucions associades a l'ús dels beta 2 agonistes. Això inclou pacients amb malaltia cardiovascular, trastorns convulsius i tirotoxicosi. Cal recordar a més que la majoria d'aquests pacients van ser exclosos dels estudis. També, a causa del seu mecanisme d'acció es pot presentar hipopotassèmia, que en pacients amb MPOC severa pot ser potenciada per hipòxia i incrementar la susceptibilitat a arítmies cardíques. Caldrà vigilar els pacients diabètics atesa la possibilitat de produir un augment de la glucosa.

Olodaterol no ha estat estudiat en asmàtics que van ser exclosos dels estudis i no s'hauria d'utilitzar per tractar episodis aguts de broncospasme.

De la mateixa manera que amb altres medicaments inhalats es pot produir un broncospasme paradoxal que fa necessària la suspensió del tractament.

Interaccions amb medicaments i aliments⁶

- No s'ha d'administrar junt amb blocadors beta adrenèrgics (col·liris inclosos), llevat que el seu ús estigui clarament justificat, ja que aquests poden atenuar o antagonitzar l'efecte d'olodaterol.
- L'ús d'olodaterol, en alguns casos, pot induir hipopotassèmia. S'ha d'usar amb precaució en pacients que ja estiguin rebent tractaments associats a una reducció del potassi sèric, com ara derivats de la metilxantina, corticoides o diürètics no estalviadors de potassi.
- Els fàrmacs que causen prolongació de l'interval QT (p. ex: inhibidors de la monoamina-oxidasa [IMAO], antidepressius tricíclics) poden potenciar l'efecte d'olodaterol en el sistema cardiovascular.
- Es requereix precaució en cas d'intervenció quirúrgica electiva amb anestèsics d'hidrocarburs halogenats per augment de la susceptibilitat als efectes cardíacs dels broncodilatadors.

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 lleu o moderada. L'experiència d'ús en insuficiència renal greu és limitada
- **Insuficiència hepàtica.** Es pot utilitzar a les dosis habituals en pacients amb insuficiència hepàtica de lleu a moderada. No es disposa de dades en pacients amb insuficiència hepàtica greu.
- **Embaràs.** Encara que els efectes observats en animals no suggereixen efectes perjudicials, no es disposa de dades en humans. Com altres agonistes beta 2 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.
- **Lactància.** No es disposa de dades sobre l'excreció en la llet materna en humans. Les dades toxicològiques en animals mostren que olodaterol s'excreta 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 3 es presenten els costos del tractament anual amb olodaterol davant dels comparadors de referència (salmeterol, formoterol i tiotropi).

Taula 3. Comparativa del cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2015

	Olodaterol	Salmeterol	Formoterol	Tiotropi
Presentació	- Striverdi Respimat® 2,5 mcg, 60 pulsacions*	- Beglan®, Betamican®, Inaspir® i Serevent® 25 mcg/puls. 120 dosis - Beglan®, Betamican®, Inaspir® i Serevent® Accuhaler 50 mcg/puls. 60 al·vèols.	- Oxis Turbuhaler® 9 mcg/ inh 60 inh. - Broncoral i Foradil aerolizer®, Formatrix novolizer®, Formoterol Stada®, Formoterol Aldounion® i Neblik® 12 mcg/inh. 60 càp.	- Spiriva® 18 mcg/dosi 30 càp. - Spiriva Respimat® 2,5 mcg/dosis. 60 pulsacions*
Preu envàs** (PVP)†	41,68 €	35,84 € 37,53 €	25,48 € 28,73 €	49,06 € 52,76 €
Preu unitari	0,69 €	0,30 € 0,63 €	0,42 € 0,48 €	1,63 € 0,88 €
Posologia	5 mcg/24h	50 mcg/12 h 100 mcg/12 h	9 mcg/12-24 h 12-24 mcg/12 h	18 mcg/24 h (Handihaler) 5 mcg/24 h (Respimat)
Cost dia	1,39 €	1,19 a 2,39 € 1,25 a 2,50 €	0,42 a 0,84 € 0,96 a 1,92 €	1,63 € 1,76 €
Cost tractament anual	507,35 €	436,02 a 872,05 € 456,55 a 913,11 €	153,30 a 306,60 € 349,59 a 699,18 €	596,9 € 642,4 €
Cost incremental anual (cost olodaterol - cost comparador)§	—	-146,85 € (-364,7 a +71,33) -177,78 € (-405,76 a +50,8)	+277,4 € (+200,75 a +354,05) -17,035 € (-191,83 a + 157,76)	-89,55 € -135,05 €

CAP.: càpsules; **INH.:** inhalació; **PULS.:** pulsacions.

* Cada cartutx proporciona 60 pulsacions (l'equivalent a 30 dosis).

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

† PVP IVA, consultat en el Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut (gener 2015).

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

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 4 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització d'olodaterol en la indicació avaluada.

Taula 4. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre olodaterol en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC) ¹²	Escòcia	S'accepta l'ús d'olodaterol com a tractament broncodilatador de manteniment en pacients amb MPOC.
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) ^{13,14}	Gal·les	Olodaterol es recomana en el sistema nacional de salut gal·lès com una opció de tractament broncodilatador de manteniment en pacients amb MPOC.
Haute Autorité de Santé (HAS) ¹⁵	França	El HAS aprova l'ús d'olodaterol tot i que conclou que el benefici d'olodaterol és moderat i que no proporciona valor clínic afegit.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ¹⁶	Austràlia	El PBAC no recomana l'ús d'olodaterol per al tractament de l'MPOC, basant-se en una comparació indirecta amb indacaterol, únic LABA en monoteràpia comercialitzat a Austràlia.

Adicionalment s'ha identificat un informe breu emès pel National Institute for Clinical Excellence (NICE)¹⁷ que considera que olodaterol es podria usar en pacients amb MPOC moderada que requereixen tractament amb LABA o LAMA, particularment aquells que prefereixen el dispositiu Respimat® enfront d'altres

dispositius. Malgrat això, el NICE no el recomana en primera línia com una opció entre altres LABA o LAMA de referència, ja que és necessari disposar de comparacions directes en termes de resultats orientats als pacients, tals com dispnea, exacerbacions i qualitat de vida.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre olodaterol i els DBLD actualment considerats com a tractaments d'elecció: salmeterol, formoterol i tiotropi.

1. Eficàcia comparada

Actualment no s'han publicat resultats d'eficàcia en estudis de llarga durada que comparin de manera directa olodaterol amb un comparador actiu LABA o LAMA.

En els estudis pivots de 48 setmanes el braç actiu inclòs no permetia realitzar comparacions formals entre els dos grups actius. En els estudis en què sí que es realitzava una comparació directa (formoterol o tiotropi) en variables de funció pulmonar, la durada (6 setmanes) és insuficient per poder extreure conclusions fermes sobre l'eficàcia comparada d'olodaterol enfront d'aquests fàrmacs.

A diferència d'olodaterol, els medicaments de referència han demostrat millorar la qualitat de vida, la dispnea i també tenir un impacte en les exacerbacions de l'MPOC⁵.

Conclusió: Informació insuficient.

2. Seguretat comparada

El seu perfil d'efectes adversos sembla similar a formoterol i l'esperat per un LABA. Tanmateix pocs pacients han estat tractats durant més d'un any.

Cal tenir precaució amb pacients amb malaltia cardiovascular significativa, ja que aquests pacients no van ser inclosos en els estudis. Olodaterol tampoc no ha estat estudiat en pacients amb asma.

Conclusió: Inferior.

3. Pauta comparada

Olodaterol s'administra una vegada al dia mitjançant el dispositiu de boira fina Respimat®. El formoterol i el 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 tiotropi s'administra una vegada al dia, i com olodaterol es troba disponible en dispositiu Respimat®, però també amb un dispositiu de pols seca Handihaler®.

No s'han realitzat estudis específicament dissenyats per determinar la millora en termes d'adherència d'olodaterol, que s'administra un cop al dia.

Conclusió: Similar.

4. Cost comparat

El cost anual d'olodaterol de mitjana és superior a dosis baixes de formoterol i inferior al tractament amb

tiotropi i salmeterol; tanmateix hi ha molta variabilitat en funció de la dosi administrada dels comparadors i en alguns casos el cost d'olodaterol és superior al de salmeterol.

Conclusió i dictamen

DICTAMEN

A

El seu ús és adequat a l'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 conclouent.

A causa de l'eficàcia modesta que ha mostrat en funció pulmonar i principalment per la manca d'evidència comparada, sobretot quant a la simptomatologia, la qualitat de vida o les exacerbacions, es recomana continuar utilitzant els broncodilatadors amb eficàcia demostrada i més experiència d'ús.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME OLODATEROL. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Koch <i>et al.</i></p> <p><i>International Journal of COPD</i>, 2014;9:697–714.</p> <p>Número de registre en Clinicaltrials.gov NCT00793624. (Study 1222.13)</p> <p>Ref. 8.</p> <p>Finançat per: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.</p>	<p>ACA, cegament doble, multicèntric, comparat amb placebo i comparador actiu.</p> <p>Durada: 48 setmanes.</p> <p>Objectiu primari: Millora de la funció pulmonar i dispnea d'olodaterol una vegada al dia vs. placebo, a la setmana 24, mitjançant 3 variables co-primàries: FEV1 vall, FEV1 AUC 0 – 3 h i Índex transicional de dispnea (TDI).</p> <p>Objectius secundaris: FEV1 vall a les 48 setmanes FEV1 AUC 0 - 3 h a les 48 setmanes Puntuació total SGRQ.</p>	<p>Criteris d'inclusió: Pacients d'edat \geq 40 anys amb MPOC estable moderada a molt greu (estadis II a IV, d'acord amb els criteris Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD]) i consum de tabac \geq 10 paquets/any, proporció FEV1/FVC post-broncodilatador en el cribratge $<$ 0,70, FEV1 postbroncodilatador en el cribratge $<$ 80%.</p> <p>Criteris d'exclusió: Pacients amb asma; infart de miocardi en l'any del cribratge, arítmies cardíques clínicament rellevants, hospitalització per insuficiència cardíaca en l'últim any; tuberculosi activa, fibrosi quística; bronquiectasi o tirotoxicosi o taquicàrdia paroxismal; toracotomia amb resecció pulmonar prèvia; ús d'oxigen; pacients recentment inclosos en programes de rehabilitació pulmonar.</p>	<p>N = 904 (Estudi 1222.13)</p> <p>OLO (n = 227) Olodaterol 5 mcg una vegada al dia.</p> <p>OLO (n = 225) Olodaterol 10 mcg una vegada al dia.</p> <p>FOR (n = 227) Formoterol 12 mcg dos vegades al dia</p> <p>PBO (n = 225)</p>	<p>EFICÀCIA Variable principal a la setmana 24: -Diferència FEV1 vs. PBO. -Diferència FEV1 AUC 0 - 3 h vs. PBO. -Dispnea; diferència TDI PBO.</p> <p>Variables secundàries d'interès: -Estat de salut; diferència puntuació SGRQ vs. PBO</p> <p>SEGURETAT -Reaccions adverses -Reaccions adverses serioses -Morts</p>	<p>Diferència FEV1 vall Mitjana, ml (DE); valor de p. OLO 5: 78 (21) p $<$ 0,001 OLO 10: 85 (21) p $<$ 0,0001 FOR: 54 (21) p $<$ 0,01</p> <p>Diferència FEV1 AUC 0 – 3 h Mitjana, ml (DE); valor de p. OLO 5: 151 (21) OLO 10: 165 (21) FOR: 177 (21) p $<$ 0,0001 per a les tres comparacions</p> <p>Índex transicional de dispnea (anàlisi primari). Dades combinades (1222.13/14) Mitjana (DE); valor de p. OLO 5: 0,3 (0, 2); p = 0,1704 OLO 10: 0,2 (0, 2) p = 0,3115 FOR: 0,2 (0, 2); p = 0,3718</p> <p>Diferència puntuació SGRQ Mitjana (DE); valor de p OLO 5: -2,8 (1,0); p = 0,0034 OLO 10: -3,4 (1,0) p = 0,0004 FOR: -1,2 (1,0); p = 0,2009</p>	<p>Comparador: El comparador d'aquest ACA és el PBO i no es considera adequat. Els seus comparadors actius són els BDL (salmeterol, formoterol, tiotropi); aquest ACA va incloure un braç amb formoterol.</p> <p>Variables de mesura: Adequades. Encara que l'estudi és de 48 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 medicació de manteniment, per tant les dades d'olodaterol en monoteràpia són limitades.</p>	<p>Total 5 punts:</p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització apropiada: 1. Cegament apropiat: 1.</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **DE:** Desviació estàndard; **FEV1:** volum expiratori forçat en el primer segon; **FOR:** formoterol; **FVC:** capacitat vital forçada; **L:** litres; **MPOC:** malaltia pulmonar obstructiva crònica; **OLO:** olodaterol; **PBO:** placebo; **SGRQ:** Qüestionari respiratori de St. George; **TDI:** index transicional de dispnea.

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació $<$ 3.

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME OLODATEROL. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
					Reaccions adverses, n (%). OLO 5: 160 (70,5%) OLO 10: 164 (72,9%) FOR: 149 (65,6%) PBO: 153 (68%) Reaccions adverses serioses, n (%). OLO 5: 33 (14,5%) OLO 10: 26 (11,6%) FOR: 33 (14,5%) PBO: 31 (13,8%) Morts, n (%). OLO 5: 3 (1,3%) OLO 10: 6 (2,7%) FOR: 4 (1,8%) PBO: 4 (1,8%)		

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **DE:** Desviació estàndard; **FEV1:** volum expiratori forçat en el primer segon; **FOR:** formoterol; **FVC:** capacitat vital forçada; **L:** litres; **MPOC:** malaltia pulmonar obstructiva crònica; **OLO:** olodaterol; **PBO:** placebo; **SGRQ:** Qüestionari respiratori de St. George; **TDI:** index transicional de dispnea.

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME OLODATEROL. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Koch <i>et al.</i></p> <p><i>International Journal of COPD</i>, 2014;9:697–714.</p> <p>Número de registre en Clinicaltrials.gov NCT00796653 (Study 1222.14)</p> <p>Ref. 8.</p> <p>Finançat per: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.</p>	<p>ACA, cegament doble, multicèntric, comparat amb placebo i comparador actiu.</p> <p>Durada: 48 setmanes.</p> <p>Objectiu primari: Ídem estudi 1222.13</p> <p>Objectius secundaris: Ídem estudi 1222.13</p>	<p>Criteris d'inclusió: Ídem estudi 1222.13</p> <p>Criteris d'exclusió: Ídem estudi 1222.13</p>	<p>N = 934 (Estudi 1222.14)</p> <p>OLO (n = 232) Olodaterol 5 mcg una vegada al dia.</p> <p>OLO (n = 234) Olodaterol 10 mcg una vegada al dia.</p> <p>FOR (n = 233) Formoterol 12 mcg dos vegades al dia</p> <p>PBO (n = 235)</p>	<p>EFICÀCIA</p> <p>Variable principal a la setmana 12: Ídem estudi 1222.13</p> <p>Variables secundàries d'interès: Ídem estudi 1222.13</p> <p>SEGURETAT Ídem estudi 1222.13</p>	<p>Diferència FEV1 vall Mitjana, ml (DE); valor de p.</p> <p>OLO 5: 53 (19); p < 0,01 OLO 10: 69 (19); p < 0,001 FOR: 42 (19); p < 0,01</p> <p>Diferència FEV1 AUC 0 – 3 h Mitjana, ml (DE); valor de p.</p> <p>OLO 5: 129 (19); OLO 10: 154 (19); FOR: 150 (19); p < 0,0001 per les tres comparacions</p> <p>Índex transicional de dispnea (anàlisi primària). Dades combinades estudi 122.13/14. Mitjana (DE); valor de p.</p> <p>OLO 5: 0,3 (0,2); p = 0,1704 OLO 10: 0,2 (0,2) p = 0,3115 FOR: 0,2 (0,2); p = 0,3718</p> <p>Diferència puntuació SGRQ. Dades combinades 1222.13/14 Mitjana (DE); valor de p</p> <p>OLO 5: -2,8 (1,0); p = 0,0034 OLO 10: -3,4 (1,0) p = 0,0004 FOR: -1,2 (1,0); P = 0,2009</p>	<p>Comparador: Ídem estudi 1222.13</p> <p>Variables de mesura: Ídem estudi 1222.13</p> <p>Criteris d'inclusió i exclusió dels pacients: Ídem estudi 1222.13</p> <p>Altres biaixos o limitacions: Ídem estudi 1222.13</p>	<p>Total 5 punts: Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització apropiada: 1. Cegament apropiat: 1.</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **DE:** Desviació estàndard; **FEV1:** volum expiratori forçat en el primer segon; **FOR:** formoterol; **FVC:** capacitat vital forçada; **L:** litres; **MPOC:** malaltia pulmonar obstructiva crònica; **OLO:** olodaterol; **PBO:** placebo; **SGRQ:** Qüestionari respiratori de St. George; **TDI:** index transicional de dispnea.

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME OLODATEROL. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
					Reaccions adverses, n (%). OLO 5: 169 (72,8%) OLO 10: 169 (72,2%) FOR: 169 (72,5%) PBO: 173 (73,6%) Reaccions adverses serioses, n (%). OLO 5: 34 (14,7%) OLO 10: 41 (17,5%) FOR: 36 (15,5%) PBO: 40 (20,4%) Morts, n (%). OLO 5: 7 (3%) OLO 10: 6 (2,6%) FOR: 6 (2,6%) PBO: 6 (2,6%)		

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **DE:** Desviació estàndard; **FEV1:** volum expiratori forçat en el primer segon; **FOR:** formoterol; **FVC:** capacitat vital forçada; **L:** litres; **MPOC:** malaltia pulmonar obstructiva crònica; **OLO:** olodaterol; **PBO:** placebo; **SGRQ:** Qüestionari respiratori de St. George; **TDI:** índex transicional de dispnea.

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taules de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA					
		OLODATEROL		FORMOTEROL	
		Estudi 1222.13	Estudi 1222.14	Estudi 1222.13	Estudi 1222.14
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	70,5 %	72,8 %	65,6 %	72,5 %
	EA relacionats amb el tractament	7,0 %	5,2 %	11,0 %	11,2 %
	EA greus	14,5 %	14,7 %	14,5 %	15,5 %
TAXA D'ABONAMENTS	Abandonaments per EA	6,6 %	6,5 %	8,4 %	7,3 %
		OLODATEROL		FORMOTEROL	
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No existeix una recomanació d'ús específica per a menors de 18 anys		Nens > 5 anys	
	Ancians	No és necessari ajustar la dosi		No és necessari ajustar la dosi	
	Embaràs	No es disposa de dades		No es disposa de dades	
	Lactància	No es disposa de dades		Es desconeix si FOR passa a la llet materna.	
	Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari ajustar la dosi en IH lleu o moderada. No es disposa de dades en IH greu		No s'ha estudiat en pacients amb malaltia hepàtica	
	Insuficiència renal (IR)	No és necessari ajustar la dosi en IR lleu o moderada. No es disposa de dades en IR greu		No s'ha estudiat en pacients amb malaltia renal	
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<p>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.</p> <p>La hipopotassèmia pot ser potenciada per derivats de xantina, esteroides i diürètics.</p> <p>Els fàrmacs que causen prolongació de l'interval QT poden potenciar l'efecte d'olodaterol en el sistema cardiovascular.</p>		<p>Evitar l'administració concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4 (ketoconazole, itraconazole, etc.), atès que pot generar augment de l'exposició sistèmica de FOR.</p> <p>La hipopotassèmia pot ser potenciada per derivats de xantina, esteroides i diürètics.</p> <p>No es recomana el seu ús conjuntament amb altres agonistes beta 2 de llarga durada.</p>	
EFFECTE DE CLASSE	Sí/No	A causa de la seva activitat beta 2 adrenèrgica, pot produir efectes cardiovasculars, com augment de la pressió sistòlica i freqüència cardíaca. Poden produir hipopotassèmia i hiperglucèmia.		Degut a la seva activitat beta 2 adrenèrgica, pot produir efectes cardiovasculars, com augment de la pressió sistòlica i freqüència cardíaca. Poden produir hipopotassèmia i hiperglucèmia.	
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits.		No descrits.	
PLA DE RISC		No		No	
SEGURETAT A LLARG TERMINI		No establerta. Es disposa d'assajos clínics de 48 setmanes d'exposició a la dosi terapèutica recomanada.		—	

Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en l'atenció primària i comunitària. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2014. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/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: 2014 [citats novembre 2015]. 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 [citats novembre 2015]. Disponible a: http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/docs/guia_mpoc.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 [citats novembre 2015]. Disponible a: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, management, and prevention of chronic pulmonary disease. Updated; 2015.
6. Olodaterol. Fitxa tècnica autoritzada. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2013 [citats novembre 2015]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78253/FT_78253.pdf
7. Striverdi Respimat 2.5 micrograms, solution for inhalation. Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany. Olodaterol. Public Assessment report. NL/H/2498/001/DC. Amsterdam (The Netherlands): Medicines Evaluation Board in The Netherlands; 2014 [citats novembre 2015]. Disponible a: <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h112058.pdf>
8. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:697-714.
9. Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, Hamilton A, Allen L, Korducki L, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat® in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:629-45.
10. Feldman JG, Bernstein JA, Hamilton A, Nivens MC, Korducki L, LaForce C. The 24-h FEV1 time profile of olodaterol once daily via Respimat® and formoterol twice daily via Aerolizer® in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two 6-week crossover studies. Springerplus. 2014;3:419.
11. Lange P, Aumann JL, Hamilton A, Tetzlaff K, Ting N, Derom E. The 24 hour lung function time profile of Olodaterol once daily versus placebo and tiotropium in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. J Pulm Respir Med. 2014;4:196.
12. Re-Submission: olodaterol 2.5 microgram solution for inhalation (Striverdi® Respimat®). No: 974/14. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); December 2014.
13. Final Appraisal Recommendation-3614: Olodaterol (as hydrochloride) (Striverdi® Respimat®) 2.5 microgram solution for inhalation. Penarth (Wales, United Kingdom): All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG); November 2014.
14. Assessment Report. Olodaterol (as hydrochloride) (Striverdi® Respimat®) 2.5 microgram solution for inhalation. Reference number: 1537. Penarth (Wales, United Kingdom): All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG; October 2014.
15. Brief Summary of the Transparency Committee Opinion: Striverdi Respimat (olodaterol), bronchodilator (CT-13785). Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); March 2014.
16. Olodaterol, 2.5 microgram/actuation inhalation: solution for, 60 actuations, Striverdi® Respimat® Boehringer Ingelheim Pty Ltd. Public Summary Document 5.11. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; July 2014.
17. Evidence Summary: New Medicine: Chronic obstructive pulmonary disease. Olodaterol. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); February 2015.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

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: Olodaterol en el tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

© 2016, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, maig 2016. 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>

