

OLODATEROL / TIOTROPIO, Bromuro de EPOC

2016; (9)
<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2016-09>



<http://www.cadime.es>

NUEVA ASOCIACIÓN	GRUPO TERAPÉUTICO
Olodaterol (DCI) / Tiotropio, Bromuro de (DCI)	R03AL: Adrenérgicos inh.en combinación con anticolinérgicos
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Spiolto® Respiamat®, ▼ Yanimo® Respiamat® (Boehringer)	30 dosis (2,5mcg/2,5mcg): 60 pulsaciones.
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Octubre, 2016	Receta médica

PUNTOS CLAVE

- El olodaterol/tiotropio es una nueva asociación a dosis fija de dos broncodilatadores inhalados de acción larga: un agonista beta-2 (LABA), el olodaterol; y, un anticolinérgico (LAMA), el tiotropio. Se ha autorizado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con EPOC. Se administra por vía inhalatoria, una vez al día, mediante el inhalador Respiamat®.
- Los resultados de los ensayos pivotaes realizados con esta nueva asociación han mostrado mejoría estadísticamente significativa de la función pulmonar y calidad de vida, en pacientes con EPOC de moderada a muy grave (GOLD 2-4), frente a olodaterol y tiotropio administrados en monoterapia, aunque de relevancia clínica dudosa en la función pulmonar e irrelevante en la calidad de vida. En relación a las exacerbaciones, los ensayos no estaban diseñados para detectar las diferencias al ser ésta una variable secundaria. No se dispone de estudios comparativos frente a otras asociaciones LABA/LAMA.
- Su perfil de seguridad se corresponde con el esperado para cada uno de sus componentes y en general es similar al observado para otras asociaciones LABA/LAMA autorizadas.
- A la vista de las evidencias disponibles de eficacia y seguridad, **la asociación a dosis fijas olodaterol/tiotropio no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la EPOC.**



**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

**Olodaterol / tiotropio,
otra asociación más
LABA/LAMA para el
tratamiento de la
EPOC.**

QUÉ ES

El olodaterol/tiotropio (OL/TI) es una nueva asociación a dosis fijas de dos broncodilatadores inhalados de acción larga: un agonista beta-2 (LABA), el olodaterol (OL); y, un anticolinérgico (LAMA), el tiotropio (TI). Se ha autorizado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con EPOC (1).

Se administra por vía inhalatoria una vez al día (a la misma hora), mediante el inhalador Respiamat® (dosis: 5mcg/5mcg). En España se encuentran disponibles otras asociaciones a dosis fija LABA/LAMA para el tratamiento de la EPOC como [indacaterol/glicopirronio](#), [umeclidinio/vilanterol](#), y [aclidinio/formoterol](#) (2).

TRATAMIENTO DE LA EPOC

La EPOC se asocia a una limitación progresiva del flujo aéreo y a una respuesta inflamatoria anormal a partículas nocivas y gases (humo de tabaco). Cursa con disnea, tos y expectoración, siendo la disnea el síntoma principal. En la EPOC, enfermedad prevenible y tratable, la deshabituación tabáquica es la medida más eficaz. La base del tratamiento de la EPOC estable son los broncodilatadores inhalados. En pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con broncodilatadores inhalados de acción corta se inicia el tratamiento de mantenimiento en monoterapia con un broncodilatador de acción larga ya sea LABA o LAMA. Las guías de práctica clínica no indican cuál de ellos es el de elección pero se consideran de referencia formoterol, salmeterol y tiotropio por su mayor experiencia de uso. Cuando la monoterapia es insuficiente, se recomiendan -tras comprobar adherencia, técnica inhalatoria y adecuación del dispositivo- las combinaciones de tratamientos inhalados tipo LABA+CI (corticoesteroide inhalado), LABA+LAMA o LABA+LAMA+CI, según clasificación clínico-funcional del paciente (3-6). [Ver algoritmo](#).



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

Las Fichas de Evaluación de Medicamentos, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco. Para más información http://www.cadime.es/es/procedimiento_de_evaluacion_de_nuevos_medicamentos.cfm
 Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

OLODATEROL / BROMURO DE TIOTROPIO (OL/TI) FRENTE A SUS COMPARADORES EN EPOC

Comparadores de referencia	SALMETEROL/FLUTICASONA (SA/FL)	TIOTROPIO (TI)	OLODATEROL (OL)	Otras asociaciones a dosis fija LABA/LAMA: INDACATEROL/GLICOPIRRONIO, UMECLIDINIO/VILANTEROL, ACLIDINIO/FORMOTEROL
Eficacia	Función pulmonar: OL/TI superior (significación estadística) a SA/FL pero sin relevancia clínica	Función pulmonar y calidad de vida: OL/TI superior (significación estadística) a TI sin relevancia clínica	Función pulmonar y calidad de vida: OL/TI superior (significación estadística) a OL sin relevancia clínica	Ausencia de ensayos comparativos
Seguridad	similar	similar	similar	Ausencia de ensayos comparativos
Pauta	OL/TI 1 vez/día vs. SA/FL 2 veces/día	OL/TI 1 vez/día (similar a OL, TI, indacaterol/glicopirronio y umeclidinio/vilanterol) vs. aclidinio/formoterol 2 veces/día		
Coste	OL/TI mayor que SA/FL	OL/TI mayor que TI	OL/TI mayor que OL	OL/TI: mayor que umeclidinio/vilanterol y que aclidinio/formoterol; y, menor que indacaterol/glicopirronio

EFICACIA

El desarrollo clínico (fase III) de OL/TI incluyó 10 ensayos (7-9), 2 de ellos pivotaes, TONADO 1 y 2 (10) (duración: 52 sem; medición de variables principales: 24 sem), en los que se evaluó su eficacia y seguridad frente a sus componentes administrados en monoterapia en pacientes (N=3.100 a dosis autorizadas) con EPOC de moderada a muy grave (GOLD 2-4). Son ensayos multicéntricos, doble ciego y de grupos paralelos, en los que las variables primarias fueron: la función pulmonar, mediante el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) en el valor valle y en el área bajo la curva de 0-3 horas (FEV₁ AUC₀₋₃); y, la calidad de vida, mediante el cuestionario respiratorio St. George (SGRQ). Los ensayos no estaban diseñados para detectar diferencias en las exacerbaciones, ya que se trataba de una variable secundaria.

Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de OL/TI 5mcg/5mcg en la función pulmonar y la calidad de vida frente a sus componentes administrados en monoterapia, siendo de relevancia clínica dudosa en función pulmonar e irrelevante en calidad de vida (se necesita 100 ml en el FEV₁ valle y 4 puntos en el SGRQ para alcanzar la relevancia clínica).

		OL/TI vs. OL	OL/TI vs. TI
FEV ₁ valle	TONADO 1	82 ml (IC95%: 59-106 ml) p<0,0001	71 ml (IC95%: 47-94 ml) p<0,0001
	TONADO 2	88 ml (IC95%: 63-113 ml) p<0,0001	50 ml (IC95%: 24-75 ml) p<0,0001
SGRQ	TONADO 1 y 2	-1,69 (IC95%: -2,77 a -0,61) p=0,002	-1,23 (IC95%: -2,31 a -0,15) p=0,025

OL/TI mostró una menor incidencia de exacerbaciones de moderadas a graves respecto a OL solo (HR=0,81; p=0,0091) pero no frente a TI solo. No mostró diferencias en exacerbaciones graves con ninguno de los comparadores (7,10). En otro ensayo de escasa duración (6 sem.) (11) se evaluaron las diferencias en el FEV₁ AUC₀₋₁₂ entre OL/TI y salmeterol/fluticasona. OL/TI mostró una mejora estadísticamente significativa en la variable principal, siendo la diferencia entre ambos de 129 ml (IC95% 107-150, p<0,0001). No se han realizado ensayos comparativos de OL/TI frente a otras asociaciones LABA/LAMA.

SEGURIDAD

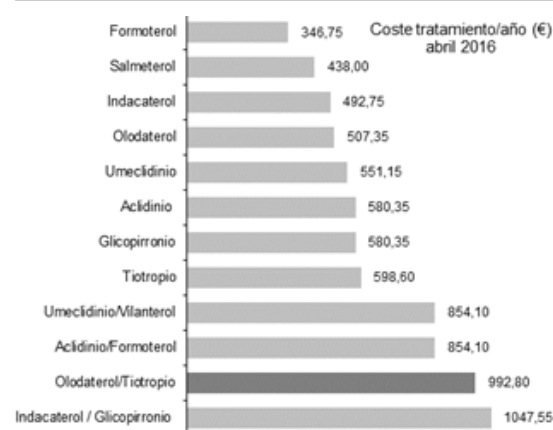
El perfil de efectos adversos de OL/TI se corresponde con el esperado para cada uno de sus componentes; siendo nasofaringitis y exacerbaciones de EPOC los descritos con mayor frecuencia en los ensayos clínicos (8). En relación a los efectos adversos cardiovasculares (graves o leves) no se han detectado diferencias significativas entre OL/TI y sus componentes individuales; sin embargo los pacientes con mayor riesgo cardiovascular se excluyeron de los ensayos clínicos (9,10). Los efectos adversos de OL/TI parecen similares a los de otras asociaciones LABA/LAMA, por lo que la elección de una de ellas no podría basarse en el perfil de seguridad (12).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- [Ficha Técnica de Spiolto Respimat®](#). 2015.
- 2- BOT Plus 2.0 - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2016.
- 3- [GOLD](#). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2016.
- 4- [PAI](#): Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. 2015.
- 5- Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con EPOC. GPC [SNS](#): UETS N° 2011/6. 2012
- 6- Atención integral al paciente con EPOC. [SEPAR y SemFYC](#); 2010.
- 7- [CBG-MEB](#). PAR Spiolto Respimat 2.5 mcg/2.5 mcg, inhalation solution: tiotropium and olodaterol. NL/H/3157/001/DC. 2015.
- 8- [CADTH](#). Tiotropium/olodaterol. CDEC Final Recommendation. Common Drug Review. 2015
- 9- [PBM](#). Tiotropium-Olodaterol (Stiolto) Respimat. 2015.
- 10- Buhl R et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). [Eur Respir J](#). 2015; 45: 969-979.
- 11- Beeh KM 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 COPD](#). 2016. 11: 193-205.
- 12- Matera MG et al. Safety Considerations with Dual Bronchodilator Therapy in COPD: An Update. [Drug Saf](#). 2016; 39(6):501-508.
- 13- Tiotropium/olodaterol (*Stiolto Respimat*) for COPD. [Med Lett](#). 2015; 57(1482) 161-163.
- 14- [NICE](#). Chronic obstructive pulmonary disease: tiotropium/olodaterol (Spiolto Respimat) (ESNM72). 2016.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional ▼, para detectar nueva información de seguridad.

COSTE



Subdirección de Prestaciones, Servicio Andaluz de Salud
Calculado con la DDD de las diferentes formulaciones

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La asociación LABA/LAMA estaría indicada en: pacientes con EPOC del grupo B como alternativa al tratamiento en monoterapia con un LABA o un LAMA si persiste la disnea; pacientes del grupo C como alternativa a LABA+CI o LAMA en monoterapia si no hay control o hay contraindicación o rechazo a los CI; o en pacientes del grupo D como alternativa a LABA+CI y/o LAMA, atendiendo al perfil de efectos adversos y efectividad clínica y en asociación a CI si hay mal control y exacerbaciones frecuentes (3-6).

En los ensayos clínicos OL/TI ha mostrado una mejoría estadísticamente significativa en función pulmonar y en la calidad de vida en pacientes con EPOC de moderada a muy grave (GOLD 2-4) frente a sus componentes en monoterapia, si bien las diferencias son de relevancia clínica dudosa en la función pulmonar e irrelevantes en la calidad de vida. No se ha comparado frente a otras asociaciones a dosis fija LABA/LAMA (13,14). El OL, componente de esta asociación, se ha calificado como no supone avance terapéutico.

Se dispone de otras combinaciones en las que el LABA y el LAMA han demostrado, separadamente, ser eficaces en la reducción de exacerbaciones. La elección entre OL/TI y sus alternativas se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia. Por todo lo anterior, **la asociación a dosis fijas olodaterol/tiotropio no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la EPOC.**