Vall d'Hebron Hospital

Servei de Farmàcia
Centre d'Informació de Medicaments



# Tiotropi

**Manteniment de la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica estable**

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 09/12/2010 Codi 19/10

## 1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

**Facultatiu que efectua la sol·licitud**: XX, XX
**Servei**: Pneumologia
**Justificació de la sol·licitud:** Tractament de manteniment de la Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC)
**Data recepció de la sol·licitud**: 05/05/2010
**Autors:** Jana Vidal Otero, Juan Carlos Jiménez i Lourdes Girona Brumós

## 2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT[1]

**Nom genèric**: Tiotropi
**Nom comercial**: Spiriva®
**Laboratori**: Boehringer Ingelheim
**Grup terapèutic**. Denominació: Antiasmàtics: Anticolinèrgics Codi ATC: R03BB 04
**Via d'administració**: Inhalada
**Dispensació**: Recepta mèdica normal, aportació reduïda
**Via de registre**: Reconeixement mutu

| Presentacions i preu | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Forma farmacèutica i dosis** | **Envàs de x unitats** | **Codi nacional** | **Cost per unitat PVP amb IVA (€)** | **Cost per unitat PVL amb IVA (€)** |
| Càpsules 18 mcg pols inhalat + 1 dispositiu HandiHaler | 30 | 751511.1 | 52.76€ | 33.8€ |
| Cartutx "Respimat" 2.5 mcg/pulsació | 30 | 660496.0 | 52.76€ | 33.8€ |

## 3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

### 3.1 Introducció i mecanisme d'acció

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) suposa un greu problema de salut pública degut a la seva elevada prevalença, morbimortalitat i a l'important consum de recursos sanitaris que genera. La prevalença de l'MPOC a Espanya és del 9.1% entre els 40-69 anys i és responsable del 10-15% dels ingressos en un hospital general.[2]

Per la fase estable de la MPOC moderada o greu el tractament habitual empleat a l'hospital és bromur d'ipratropi inhalat 40mcg/6h, generalment associat a $\beta_2$-adrenèrgic de llarga durada (salmeterol 50mcg/12h). Al tractament de base se suma un $\beta_2$-adrenèrgic de curta durada a demanda (salbutamol) com a rescat en les crisis de dispnea. A més, es pot afegir teofil·lina 200-300mg/12h considerat broncodil·latador de segona línia.

El tiotropi és un antagonista específic dels receptors muscarínics d'acció perllongada. Inhibeix els efectes colinèrgics (broncoconstrictors) de l'acetilcolina alliberada de les terminacions parasimpàtiques de la musculatura llisa bronquial. Té una afinitat similar pels diferents subtipus de receptors muscarínics $M_1$ a $M_5$. En les vies aèries el tiotropi antagonitza, de forma competitiva i reversible, els receptors $M_3$, produint relaxació de la musculatura llisa bronquial amb efecte depenent de la dosi i durada superior a 24 hores degut a la seva dissociació molt lenta dels receptors $M_3$.[3]

### 3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

**AEMPS:** Tractament broncodilatador de manteniment per alleujar els símptomes en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC). [3]

**FDA:** Anticolinèrgic indicat pel tractament de manteniment del broncospasme associat a l'MPOC, a llarg termini i d'administració única diària, incloent bronquitis crònica i emfisema, i per reduir les exacerbacions de l'MPOC.[4]

### 3.3 Posologia, forma de preparació i administració

La pauta recomanada és la inhalació de 18 mcg de tiotropi (una càpsula) mitjançant el dispositiu Handihaler, un cop al dia i sempre a la mateixa hora. [3]
Autoritzada a Espanya des de febrer de 2008 existeix una altra presentació farmacèutica Respimat, amb dosi recomanada de 5 mcg de tiotropi (dues pulsacions) una vegada al dia i a la mateixa hora. Es tracta d'una solució per inhalació amb un dispositiu per l'administració diferent, el mecanisme de funcionament del qual es pot consultar a la fitxa tècnica del medicament. [5]

### 3.4 Farmacocinètica [3, 5]

Per via inhalada, la major part de la dosi alliberada es diposita en el tracte gastrointestinal i, en menor grau, en el pulmó (aproximadament el 40% de la dosi).

Absorció: Amb la inhalació de la *pólvora seca* la biodisponibilitat és del 19,5% i amb la *solució per inhalació* del 33%**.** S'han observat concentracions plasmàtiques màximes de tiotropi cinc minuts després de la inhalació.
Distribució: El fàrmac s'uneix en un 72% a les proteïnes plasmàtiques i el volum de distribució és de 32 l/kg. No travessa la barrera hematoencefàlica en un grau significatiu.
Metabolisme: Baixa taxa ja que presenta una excreció urinària del 74% de substància inalterada després d'una dosi intravenosa. El CYP2D6 i 3A4 estan implicats en la via metabòlica responsable de l'eliminació d'una fracció inferior de la dosi.
Eliminació: El temps de vida mitja de tiotropi és d'entre 5 i 6 dies després de la inhalació. Amb la inhalació de la *pólvora seca*, l'excreció urinària és del 14% de la dosi i amb la *solució per inhalació* del 20,1-29,4%. La resta del fàrmac s'elimina en femta. L'aclariment renal del tiotropi és superior a l'aclariment de creatinina, indicant l'existència d'una secreció en la orina.

L'estat d'equilibri estacionari després d'1inh/24h s'assoleix a les 2-3 setmanes de tractament sense acumulació posterior.

### 3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

| Característiques comparades amb altres medicaments semblants | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nom | **Ipratropi** | **Ipratropi** | **Tiotropi** | **Tiotropi Respimat** |
| Presentació | 20 mcg/puls aeros<br>200 dosis | 500 mcg sol inhal | 18 mcg càps inhal<br>30 càpsules | 2,5 mcg/puls aeros<br>30 dosis |
| Posologia | 40-80 mcg/6h | 500 mcg/6h | 18 mcg/24h | 5 mcg/24h |
| Característiques diferencials | Inici ràpid d'acció<br>Adaptable a càmera | Inici ràpid d'acció<br>Nebulitzat | Acció prolongada<br>Una càpsula | Acció prolongada<br>Dues pulsacions |
| Duració de l'acció | 6-8 hores | 6-8 hores | Més de 24 hores | Més de 24 hores |

## 4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

### 4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

El fàrmac ja havia estat avaluat per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron el Juliol de l'any 2003[6]. En conseqüència, per aquesta avaluació, es realitza una actualització de l'evidència[7,8] a PubMed del 2003 fins l'actualitat i dels assaigs localitzats se seleccionen: 4 estudis comparatius amb placebo, 1 comparatiu amb ipratropi, 2 comparatius amb salmeterol, 2 comparatius i combinats amb salmeterol/fluticasona, 2 comparatius i combinats amb formoterol i, finalment, 1 comparatius amb indacaterol. Al només localitzar-ne un comparatiu amb ipratropi s'analitzen també 2 estudis previs a l'any 2003.

### 4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Estudis comparatius amb placebo

| Estudi | Criteris inclusió | Variable primària | Tractament | Resultats | Observacions |
|---|---|---|---|---|---|
| **Niewoehner et al.[9] 2005**<br>1829 pacients<br>914 Tiotropi<br>915 Placebo<br><br>Multicèntric, aleatoritzat, doble cec amb placebo, proporció 1:1, de 6 mesos de duració | -pacients d'edat ≥40 anys, fumadors ≥10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 ≤ 60% del valor teòric i FEV1/FVC ≤70%. | -Percentatge de pacients amb exacerbació de l'MPOC.<br><br>-Percentatge d'hospitalització per exacerbació de l'MPOC. | Tiotropi inhalat 18 mcg/24h vs placebo inhalat 1 dosi/24h<br><br>(Permesos altres fàrmacs pel control de l'MPOC excepte anticolinèrgics) | → **% pacients amb exacerbació**:<br>Tiotropi: 27,9%<br>Placebo: 32,3%<br>**(s)**<br>**RAR=** -4,4%<br>**NNT=** 23<br><br>→ **% pacients hospitalitzats per exacerbació:**<br>Tiotropi: 7,0%<br>Placebo: 9,5% | -Limitació: No està justificat el tractament amb placebo per haver un tractament actiu alternatiu.<br><br>-Limitació: El 99% dels pacients eren homes. |
| **Dusser et al. 2006[10]**<br>1010 pacients<br>500 Tiotropi<br>510 Placebo<br><br>Multicèntric, aleatoritzat, doble cec amb placebo proporció 1:1, d'1 any de duració | -pacients d'edat ≥40 anys, fumadors ≥10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 30-65% del valor teòric i FEV1/FVC ≤ 70%, amb ≥1 exacerbació en l'últim any (no en les 6 setmanes prèvies). | -Proporció de pacients amb ≥1 exacerbació durant l'any de tractament. | Tiotropi inhalat 18 mcg/24h vs placebo inhalat 1 dosi/24h<br><br>(Permesos altres fàrmacs pel control de l'MPOC excepte anticolinèrgics, $\beta_2$-adrenèrgics de llarga durada, teofil·lina) | → **% pacients amb ≥1 exacerbació:**<br>Tiotropi: 49,9%<br>Placebo: 60,3%<br>**(s)**<br>**RAR=** -10,4%<br>**NNT=** 10 | -Limitació: No està justificat el tractament amb placebo per haver un tractament actiu alternatiu. |
| **Tonnel et al. 2008[11]**<br>554 pacients<br>266 Tiotropi<br>288 Placebo<br><br>Multicèntric, aleatoritzat, doble cec amb placebo proporció 1:1, de 9 mesos de duració | -pacients d'edat ≥40 anys, fumadors >10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 20-70% del valor teòric i FEV1/FVC ≤ 70%. | -Proporció de pacients amb reducció d'almenys 4 unitats en la puntuació total del qüestionari SGQR (qualitat de vida relacionada amb la salut) al final de l'estudi. | Tiotropi inhalat 18 mcg/24h vs placebo inhalat 1 dosi/24h<br><br>(Permesos altres fàrmacs pel control de l'MPOC excepte anticolinèrgics i $\beta_2$-adrenèrgics de llarga durada) | → **% pacients amb reducció de 4 unitats al qüestionari SGQR:**<br>Tiotropi: 59,1%<br>Placebo: 48,2% **(s)**<br>**RAR=** 10,9%<br>**NNT=** 9 | -Limitació: No està justificat el tractament amb placebo per haver un tractament actiu alternatiu. |
| **UPLIFT 2008[12]**<br>5993 pacients<br>2987 Tiotropi<br>3006 Placebo<br><br>Multicèntric, aleatoritzat, doble cec amb placebo proporció 1:1, de 4 anys de duració | -pacients d'edat ≥40 anys, fumadors ≥10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 ≤70% del valor teòric i FEV1/FVC ≤70%. | -Variable primària: taxa anual de disminució en la mitjana del FEV1 matinal abans de l'ús del fàrmac en estudi més un broncodilatador d'acció curta i després de l'ús | Tiotropi inhalat 18 mcg/24h vs placebo inhalat 1 dosi/24h<br><br>(Permesos altres fàrmacs pel control de l'MPOC excepte anticolinèrgics) | - Variable primària:<br>→ **Mitjana de disminució FEV1/any pre-broncodilatació:**<br>Tiotropi: 30 ml/any<br>Placebo: 30 ml/any<br>→ **Mitjana de disminució FEV1/any post-** | -Limitació: No està justificat el tractament amb placebo per haver un tractament actiu alternatiu.<br><br>-Limitació: Taxa d'abandonaments de 36,2% per |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | del fàrmac en estudi des del dia 30 fins finalitzar el tractament.<br><br>-Variables secundàries: taxa de disminució en la mitjana de la FVC, qualitat de vida relacionada amb la salut (SGRQ), exacerbacions de la MPOC i hospitalitzacions relacionades, taxa de mort per qualsevol causa. | | **broncodilatació:**<br>Tiotropi: 40 ml/any<br>Placebo: 42 ml/any<br><br>-Variables secundàries significatives:<br>**→ Nº exacerbacions per pacient/any:**<br>Tiotropi: 0,73<br>Placebo: 0,85 **(s)**<br>**RAR**= -0,12<br>**NNT**= 8 | tiotropi i 44.6% per placebo, principalment per efectes adversos (el 44% de pacients del grup placebo rebien anticolinèrgics que van interrompre per entrar a l'assaig). |

Taula I. FEV1: Volum màxim espirat en el primer segon d'una espiració forçada; FVC: Capacitat vital forçada; s: significatiu p<0,05; SGQR: St. George's Respiratory Questionnaire

## Estudis comparatius amb ipratropi

| Estudi | Criteris inclusió | Variable primària | Tractament | Resultats | Observacions |
|---|---|---|---|---|---|
| **Van Noord et al. 2000**[13]<br>288 pacients<br>191 Tiotropi<br>97 Ipratropi<br><br>Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, doble emmascarat, de 13 setmanes de duració | -pacients d'edat ≥40 anys, fumadors ≥10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 < 65% del valor teòric i FEV1/FVC < 70%. | -Variació del FEV1 i del FVC després de la primera dosi i als dies 8, 50 i 92. | Tiotropi inhalat 18 mcg/24h Handihaler + MDI placebo/6h vs Ipratopi inhalat 40 mcg/6h MDI + Handihaler placebo/24h<br><br>(Permesos altres fàrmacs pel control de l'MPOC excepte anticolinèrgics, $\beta_2$-adrenèrgics de llarga durada i cromoglicat disòdic) | **→ Variació mitjana de FEV1 (L) els dies 8, 50 i 92 :**<br>Tiotropi: 0,15-0,16<br>Ipratropi: 0,01-0,03 **(s)**<br><br>**→ Variació mitjana de FVC (L) els dies 8, 50 i 92 :**<br>Tiotropi: 0,34-0,39<br>Ipratropi: 0,08-0,18 **(s)** | -Limitació: Sense significació estadística però s'observa que la situació basal del grup d'ipratropi és lleugerament pitjor que la de tiotropi (FEV1 (L) basals: Tiotropi: 1,21 Ipratropi: 1,15)<br><br>-Limitació: El càlcul del valor mig de FEV1 no és equitativa ja que s'utilitza el valor del FEV1 a les 6h post-inhalació i coincideix amb el final d'acció de l'ipratropi. |
| **Vincken et al.**[14] **2002**<br>535 pacients<br>356 Tiotropi<br>179 Ipratropi<br><br>Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec tiotropi vs ipratropi en proporció 2:1, doble emmascarat, d'1 any de duració | -pacients d'edat ≥40 anys, fumadors ≥10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 ≤ 65% del valor teòric i FEV1/FVC ≤70%. | -Variació del FEV1.<br><br>-Proporció de pacients amb ≥1 exacerbació durant l'any de tractament.<br><br>-Percentatge d'hospitalització per exacerbació de l'MPOC.<br><br>-Proporció de pacients amb reducció d'almenys 4 unitats en la puntuació total del qüestionari SGQR al final de l'estudi. | Tiotropi inhalat 18 mcg/24h amb inhalador de pólvora seca vs ipratropi inhalat 40 mcg/6h amb inhalador multidosi<br><br>(Permesos altres fàrmacs pel control de l'MPOC excepte anticolinèrgics i $\beta_2$-adrenèrgics -a excepció de salbutamol de rescat-) | **→ Variació mitjana de FEV1 (L) a l'any:**<br>Tiotropi: 0,12<br>Ipratropi: 0,03 **(s)**<br><br>**→ % pacients amb ≥1 exacerbació:**<br>Tiotropi: 35%<br>Ipratropi: 46% **(s)**<br>**RAR=** -11%<br>**NNT=** 9<br><br>**→ % pacients hospitalitzats per exacerbació:**<br>Tiotropi: 7,3%<br>Ipratropi: 11,7%<br><br>**→ % pacients amb reducció de 4 unitats al qüestionari** | -Limitació: Sense significació estadística però s'observa que la situació basal del grup d'ipratropi és lleugerament pitjor que la de tiotropi (FEV1 (L) basals: Tiotropi: 1,25 Ipratropi: 1,18).<br><br>-Limitació: El FEV1 mínim es va mesurar a les 23h de l'administració de la dosi de tiotropi i a les 8-9h de la dosi d'ipratropi, quan la seva durada d'acció és inferior.<br><br>-Limitació: El 13% |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **SGQR:**<br>Tiotropi: 52%<br>Ipratropi: 35% **(s)**<br>**RAR=** 17%<br>**NNT=** 6 | dels pacients de cada grup abandonen l'estudi per caducitat de la medicació als 9 mesos i no obstant això es consideren pacients complets. |
| **Voshaar et al.[15] 2008**<br>719 pacients<br>180 Tiotropi 5 mcg<br>180 Tiotropi 10 mcg<br>178 Ipratropi 36 mcg<br>181 Placebo<br><br>Multicèntric, aleatoritzat, doble cec, doble emmascarat, controlat, de 12 setmanes de duració | -pacients d'edat ≥40 anys, fumadors ≥10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 ≤ 60% del valor teòric i FEV1/FVC ≤70%. | -Variació en el valor de FEV1 (pre-dosi al matí) després de 12 setmanes de tractament. | Dispositiu de Tiotropi utilitzat **Spiriva Respimat®**<br><br>Tiotropi inhalat 5 mcg/24h vs Tiotropi inhalat 10 mcg/24h vs Ipratropi inhalat 36 mcg/6h vs placebo inhalat DOBLEMENT EMMASCARAT amb placebo<br><br>(Permesos altres fàrmacs pel control de l'MPOC excepte anticolinèrgics i $\beta_2$-adrenèrgics -a excepció de salbutamol de rescat-) | **→ Variació de FEV1 (L):**<br>Tiotropi 5 mcg-Placebo: 0,118 **(s)**<br><br>Tiotropi 10 mcg-Placebo: 0,149 **(s)**<br><br>Tiotropi 5 mcg-Ipratropi: 0,064 **(s)**<br><br>Tiotropi 10 mcg-Ipratropi: 0,095 **(s)** | -Els resultats recolzen l'eficàcia i la seguretat en l'ús del nou dispositiu d'administració Spiriva Respimat®. |

Taula II. FEV1: Volum màxim espirat en el primer segon d'una espiració forçada; FVC: Capacitat vital forçada; s: significatiu p<0,05; MDI: Metered Dose Inhaler; SGQR: St. George's Respiratory Questionnaire

## Estudis comparatius o en combinació amb $\beta_2$-adrenèrgics de llarga durada amb o sense corticoids inhalats associats

- **Comparatiu amb salmeterol**

| Estudi | Criteris inclusió | Variable primària | Tractament | Resultats | Observacions |
|---|---|---|---|---|---|
| **Brusasco et al.[16] 2003**<br>1207 pacients<br>402 Tiotropi<br>405 Salmeterol<br>400 Placebo<br><br>Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, doble emmascarat, de 6 mesos de duració | -pacients d'edat >40 anys, fumadors >10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 ≤ 65% del valor teòric i FEV1/FVC ≤ 70%. | -Proporció de pacients amb ≥1 exacerbació.<br><br>-Percentatge d'hospitalització per ≥1 exacerbació de l'MPOC.<br><br>-Nombre d'exacerbacions per pacient-any.<br><br>-Proporció de pacients amb reducció d'almenys 4 unitats en la puntuació total del qüestionari SGQR al final de l'estudi. | Tiotropi inhalat 18 mcg/24h + MDI placebo/12h vs salmeterol inhalat 50 mcg/12h + Handihaler placebo/24h vs combinació de placebo | **→ % pacients amb ≥1 exacerbació:**<br>Tiotropi: 32%<br>Salmeterol: 35%<br>Placebo: 39%<br><br>**→ % pacients amb ≥ 1 hospitalització per exacerbació:**<br>Tiotropi: 3%<br>Salmeterol: 5%<br>Placebo: 5%<br><br>**→ Nombre d'exacerbacions per pacient-any:**<br>Tiotropi: 1,07<br>Salmeterol: 1,23<br>Placebo: 1,49<br><br>**→ Proporció de pacients amb reducció d'almenys 4 unitats en SGQR**:<br>Tiotropi: 48,9% | -Existeixen diferències significatives entre tiotropi i placebo pel % de pacients amb almenys 1 hospitalització per exacerbació i en el nº d'exacerbacions per pacient-any **(s)**.<br><br>-La millora de qualitat de vida és significativa entre tiotropi i la resta **(s)**.<br><br>-Diferències basals en els valors de FEV1 dels 3 grups. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Salmeterol: 43,2%<br>Placebo: 39,3% | |
| **Briggs et al.[17] 2005**<br>653 pacients<br>325 Tiotropi<br>328 Salmeterol<br><br>Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, doble emmascarat, de 12 setmanes de duració | -pacients d'edat ≥40 anys, fumadors ≥10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 ≤ 60% del valor teòric i FEV1/FVC ≤70%. | -Millora post-dosi de FEV1 durant 12h i resposta pic de FEV1. | Tiotropi inhalat 18 mcg/24h + MDI placebo/12h vs salmeterol inhalat 50 mcg/12h + Handihaler placebo/24h<br><br>(Permesos altres fàrmacs pel control de l'MPOC excepte anticolinèrgics i $\beta_2$-adrenèrgics -a excepció de salbutamol de rescat-) | **→ Mitjana FEV1 post-dosi durant 12h:**<br>Tiotropi: 167 ml<br>Salmeterol: 130 ml **(s)**<br><br>**→ Resposta pic de FEV1:**<br>Tiotropi: 262 ml<br>Salmeterol: 216 ml **(s)** | -La mesura del FEV1 post-dosi durant 12h no és equitativa ja que pels $\beta_2$-adrenèrgics de llarga durada coincideix amb el seu final d'acció.<br><br>-El grup de tiotropi va utilitzar més el salbutamol com a rescat sent estadísticament significatiu a partir de la setmana 3. |

Taula III. FEV1: Volum màxim espirat en el primer segon d'una espiració forçada; FVC: Capacitat vital forçada; s: significatiu p<0,05; MDI: Metered Dose Inhaler; SGQR: St. George's Respiratory Questionnaire

- **Comparatiu i combinat amb salmeterol/fluticasona**

| Estudi | Criteris inclusió | Variable primària | Tractament | Resultats | Observacions |
|---|---|---|---|---|---|
| **Aaron et al.[18] 2007**<br>449 pacients<br>156 Tiotropi+ Placebo<br>148 Tiotropi+ Salmeterol<br>145 Tiotropi+ Fluticasona/ Salmeterol<br><br>Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, de 3 grups, doble cec, controlat amb placebo, d'1 any de duració | -pacients d'edat >35 anys, fumadors >10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 < 65% del valor teòric i FEV1/FVC < 70%, amb ≥1 exacerbació (tractada amb esteroids sistèmics o antibiòtics) en els 12 mesos previs a la randomització. | -Proporció de pacients amb ≥1 exacerbació en les 52 setmanes de randomització. | Tiotropi inhalat 18 mcg/24h + MDI placebo 2puffs/12h vs tiotropi inhalat 18 mcg/24h + salmeterol inhalat 2puffs de 25 mcg/12h vs tiotropi inhalat 18 mcg/24h + fluticasona-salmeterol 2puffs de 250/25 c/12h.<br><br>(Permesos altres fàrmacs pel control de l'MPOC excepte anticolinèrgics i $\beta_2$-adrenèrgics -a excepció de salbutamol de rescat-) | **→ % pacients amb ≥1 exacerbació:**<br>Tiotropi+ Placebo: 62,8%<br><br>Tiotropi+ Salmeterol: 64,8%<br><br>Tiotropi + Salmeterol/ Fluticasona: 60% | -La **combinació de tiotropi amb salmeterol/ fluticasona** és la que produeix major millora en la funció pulmonar, la qualitat de vida i redueix el nombre d'hospitalitzacions per exacerbació (variables secundàries). **(s)**<br><br>-Limitació: >40% de pacients que reben tiotropi+ placebo i tiotropi + salmeterol abandonen l'assaig prematurament. |
| **INSPIRE[19] 2008**<br>1323 pacients<br>665 Tiotropi<br>658 Salmeterol/ Fluticasona<br><br>Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, doble emmascarat, de 2 anys de duració | -pacients d'edat entre 40-80 anys, fumadors ≥10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 post-broncodilatador < 50% del valor teòric, reversibilitat amb 400 mcg de salbutamol d'almenys 10% del FEV1 teòric i una puntuació ≥ 2 en l'escala de dispnea MMRC. | -taxa d'utilització de serveis sanitaris (per exacerbacions que hagin requerit tractament amb corticosteroids orals i / o antibiòtics o que hagin requerit hospitalització. | Tiotropi inhalat 18 mcg/24h + Diskus/ Accuhaler placebo/12h vs salmeterol 50 mcg/fluticasona 500 mcg inhalats/12h + Handihaler placebo/24h<br><br>(Permesos $\beta_2$-adrenèrgics de curta durada) | **→ Nombre d'exacerbacions per pacient-any:**<br><br>Tiotropi: 1,32<br><br>Salmeterol/ Fluticasona: 1,28 | -El tractament amb **salmeterol/ fluticasona** millora la qualitat de vida en major grau que amb tiotropi.<br><br>-En el braç de triotropi abandonen més pacients. **(s)**<br><br>-La taxa de mortalitat és inferior en el grup salmeterol/ fluticasona. **(s)**<br>No es pot determinar que el tiotropi augmenti la mortalitat per falta de braç placebo (raons ètiques). |

Taula IV. FEV1: Volum màxim espirat en el primer segon d'una espiració forçada; FVC: Capacitat vital forçada; s: significatiu p<0,05; MDI: Metered Dose Inhaler; MMRC: Modified Medical Research Council

- **Comparatiu i combinat amb formoterol**

| Estudi | Criteris inclusió | Variable primària | Tractament | Resultats | Observacions |
|---|---|---|---|---|---|
| **Van Noord et al.[20] 2005**<br>71 pacients<br><br>Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, de 3 períodes de 6 setmanes de duració | -pacients d'edat ≥40 anys, fumadors ≥10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 ≤ 60% del valor teòric i FEV1/FVC ≤70%.<br>. | -Mitjana de FEV1 en les primeres 12h (0-12h) i durant el període complet de 24h d'observació (0-24h) en l'últim dia de tractament per cada període de 6 setmanes. | Tiotropi 18 mcg/24h (6 setmanes) vs Formoterol 12mcg/12h (6 setmanes) vs Tiotropi + Formoterol/24h (administrats amb 12h de diferència- 6 setmanes)<br><br>(Permesos altres fàrmacs pel control de l'MPOC excepte teofil·lina, anticolinèrgics i $\beta_2$-adrenèrgics -a excepció de salbutamol de rescat-) | **→ Mitjana de FEV1 (L) en les primeres 12h (0-12h) l'última dia de tractament:**<br>Tiotropi: 0,127<br>Formoterol: 0,086<br>Tiotropi+ Formoterol: 0,234 **(s)**<br><br>**→ Mitjana de FEV1 (L) durant les 24h (0-24h) l'última dia de tractament:**<br>Tiotropi: 0,085<br>Formoterol: 0,062<br>Tiotropi+ Formoterol: 0,160 **(s)** | -Els efectes més prominents es donen amb la teràpia combinada sent estadísticament significativa la diferència vs les teràpies individuals.<br><br>-Limitació: En la pràctica clínica no s'utilitza la pauta formoterol/24h sinó c/12h. |
| **Vogelmeier[21] 2008**<br>847 pacients<br>210 Formoterol<br>221Tiotropi<br>207 Tiotropi+ Formoterol<br>209 Placebo<br><br>Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, controlat, parcialment cec, de 24 setmanes de duració | -pacients d'edat ≥40 anys, fumadors ≥10 paquets/any, diagnosticats d'MPOC amb FEV1 < 70% del valor teòric i FEV1/FVC <70%, simptomàtics almenys 4-7 dies abans de la randomització. | -Mesura de FEV1 2h post-dosi després de 24 setmanes de tractament. | Formoterol 10 mcg/12h MDDPI vs Placebo/12h MDDPI vs Tiotropi 18 mcg/24h + Formoterol 10 mcg/12h MDDPI vs Tiotropi 18 mcg/24h + Placebo/12h MDDPI<br><br>(Permesos altres fàrmacs pel control de l'MPOC) | **→ FEV1 (L) 2h post-dosi després de 24 setmanes de tractament:**<br><br>Diferències a favor de la combinació vs Formoterol (0.07L **(s)**) o tiotropi (0.06L **(s)**). Els tres tractament són superiors a placebo **(s)**, | -Especifiquen l'equivalència dels 10 mcg de formoterol utilitzats en l'estudi amb els 12 mcg estàndards que s'utilitzen en terapèutica.<br><br>-Limitació: Estudi parcialment cec, el placebo de tiotropi no estava disponible i la compracació formoterol vs tiotropi és oberta.<br><br>-Limitació: Randomització no estratificada.<br><br>-Limitació: 6 mesos de duració són pocs per valorar fiablement les exacerbacions (variable secundària) |

Taula V. FEV1: Volum màxim espirat en el primer segon d'una espiració forçada; FVC: Capacitat vital forçada; s: significatiu p<0,05; MDDPI: Multi-dose Dry Powder Inhaler

- **Comparatiu i combinat amb indacaterol**

A l'estudi INHANCE[22] (2010) de 26 setmanes de duració es van assignar aleatòriament 1683 pacients a rebre: doble cec indacaterol 150 o 300 mcg/24h o placebo/24h amb inhalador de pólvora seca o tiotropi 18 mcg/24h amb inhalador Handihaler (parcialment obert). La variable principal va ser veure si almenys una dosi d'indacaterol era més efectiva que el placebo en les 24h post-dosi pel valor de FEV1 (vall) a la setmana 12. Tots els tractaments van ser superiors a placebo i l'indacaterol superior a tiotropi amb diferències estadísticament significatives.

## 4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Segons les dades de l'evidència científica recollida es pot deduir que:

- **Tiotropi és superior a Ipratropi** en l'increment dels valors de FEV1 i FVC, en la reducció del nombre de pacients que pateixen una o més exacerbacions i en la millora de la qualitat de vida. Però cal tenir el compte les limitacions dels estudis, ja que en dos d'ells la mesura del FEV1 es realitza coincidint amb el final d'acció de l'ipratropi, fet que possiblement afavoreix els resultats pel tiotropi.
- **Tiotropi és superior a Salmeterol** en l'increment dels valors de FEV1 i en la millora de la qualitat de vida del pacient. De totes maneres, com a limitació també s'observa que les mesures dels valors de FEV1 es realitzen coincidint amb el final d'acció del salmeterol, afavorint els resultats pel tiotropi.
- És controvertida la superioritat de Tiotropi versus la combinació de salmeterol/ fluticasona, formoterol i indacaterol.

## 4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

**Barr et al.[23] (COCHRANE) 2005:** De les 69 referències identificades, 9 assaigs controlats aleatoritzats (6584 pacients) van complir criteris d'inclusió. El tiotropi redueix les probabilitats d'una exacerbació de la MPOC (OR= 0,74, IC 95%= 0,66-0,83) i les hospitalitzacions relacionades (OR= 0,64, IC 95%= 0,51-0,82) en comparació amb placebo o amb ipratropi. Quan s'aplica a un risc inicial anual de 45% per a les exacerbacions i un 10% per l'hospitalització, el nombre de pacients necessari a tractar amb tiotropi durant un any van ser 14 (95%= 11 a 22) per prevenir una exacerbació i 30 (CI 95%= 22-61) per prevenir una hospitalització en comparació amb el placebo i el ipratropi. Les reduccions d'aquests paràmetres en comparació a amb agonistes ß2 d'acció perllongada no van ser estadísticament significatives. Van ser evidents patrons similars de la qualitat de vida i les escales de símptomes. Els augments del FEV1 i la FVC respecte al valor basal van ser significativament majors amb tiotropi que amb placebo, ipratropi i agonistes ß2 d'acció perllongada durant 6-12 mesos. La disminució del FEV1 mínim a l'estat estable va de ser 30 mL (IC 95%= 7-53) menor amb tiotropi que amb placebo o ipratropi durant 1 any. La sequedat bucal va ser major en el grup de tiotropi.

**Rodrigo et al.[24] 2007:** Metaanàlisi de 13 assaigs controlats aleatoritzats (n = 6078). La qualitat dels estudis oscil·la entre 2 i 5 en l'escala de Jadad, la majoria tenen una puntuació de 3. La mida de les mostres varia de 31 a 1829 pacients. En els assaigs vs placebo, tiotropi va reduir significativament les exacerbacions de la MPOC (OR= 0,76; IC= 0,66-0,87, p = 0,0001; NNT= 21). Els ingressos hospitalaris també es van reduir amb tiotropi (OR= 0,59, p = 0,0001; NNT = 20). La diferència en totes les causes de mortalitat entre tiotropi i placebo no van ser estadísticament significativa i no es va detectar heterogeneïtat estadísticament significativa en aquests resultats. En els assaigs tiotropi vs ipratropi, tiotropi va millorar la mitjana del canvi del FEV1 i FVC des del valor basal comparat amb ipratropi. Tiotropi va incrementar la mitjana del canvi en el FEV1 pic i en la FVC en comparació amb ipratropi. En comparació amb salmeterol, tiotropi va reduir significativament els ingressos hospitalaris (OR= 0,67; IC= 0,46-0,98, p = 0,04, NNT = 33). No hi va haver diferències en quant a les exacerbacions de la MPOC entre els grups. Hi va haver molta heterogeneïtat entre els estudis.

**Welsh et al.[25] (COCHRANE) 2010:** En la recerca d'assaigs paral·lels, randomitzats i controlats que comparin combinació de $\beta_2$-adrenèrgics sols o amb corticoids inhalats vs tiotropi es troba 1 assaig de grans dimensions (INSPIRE) i dos més petits, els resultats dels quals no es van agrupar. El nombre d'abandonaments en cada braç de l'estudi INSPIRE va ser gran i desequilibrat i les dades dels pacients que es van retirar no es van recol·lectar (baixa fiabilitat de les dades de l'estudi). En l'estudi INSPIRE, hi va haver més morts en tiotropi que en

fluticasona/salmeterol (OR= 0,55, IC 95%= 0,33-0,93). Aquesta va ser una diferència estadísticament significativa, però el nombre d'abandonaments de cadascun dels braços era 11 vegades major que el nombre de morts dels pacients de fluticasona/salmeterol i 7 vegades més gran que les morts dels pacients de tiotropi. Els intervals de confiança per tots els resultats de l'assaig INSPIRE no reflecteixen la incertesa addicional derivada de les dades de resultats desconeguts pels pacients que es van retirar. Com la proporció de resultats que falten en comparació amb els resultats observats és suficient per induir un biaix clínicament rellevant, l'eficàcia i la seguretat relativa dels inhaladors combinats vs tiotropi continua sent incerta.

## 4.4 Avaluació de fonts secundàries

Guies de Pràctica clínica

**CANADIAN THORACIC SOCIETY[26] 2008:** Els anticolinèrgics de llarga durada (Tiotropi) tenen efectes més persistents en la funció pulmonar, la dispnea associada a l'exercici i l'estat de salut comparats amb dosis regulars d'ipratropi o placebo en pacients amb MPOC moderada-severa.

**GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)[27] 2009:** Els broncodilatadors són bàsics pel maneig simptomàtic de la MPOC. S'administren en pautes de rescat o fixes per prevenir o reduir els símptomes i les exacerbacions. Els principals tractaments broncodilatadors són els $\beta_2$-adrenèrgics, anticolinèrgics i metilxantines utilitzats sols o en combinació. El tractament regular amb broncodilatadors de llarga durada és més efectiu i convenient que el tractament amb broncodilatadors de curta durada.

**VETERANS HEALTH ADMINISTRATION USA[28] 2009:** Si no es controlen els símptomes amb teràpia de rescat amb $\beta_2$-adrenèrgics de curta durada recomanen un esquema regular amb anticolinèrgics de curta durada sols o en combinació amb $\beta_2$-adrenèrgics de curta durada. Si tot i així, no es controlen els símptomes es recomana l'ús combinat d'anticolinèrgics de curta durada més $\beta_2$-adrenèrgics de llarga durada o anticolinèrgics de llarga durada sols. Si tampoc s'aconsegueixen controlar, utilitzar teràpia combinada d'anticolinèrgics i $\beta_2$-adrenèrgics de llarga durada. Finalment considerar afegir corticoids inhalats si apareix més d'una exacerbació a l'any i la severitat de la malaltia augmenta.

**GUIA NICE 2010[29]:** En MPOC moderada-severa amb exacerbacions i dificultat respiratòria persistent recomana l'ús, segons els valors de FEV1, de $\beta_2$-adrenèrgics de llarga durada sols o amb corticosteroids inhalats o anticolinèrgics de llarga durada.

**UPTODATE 2010[30]:** Pels pacients en que el tractament a demanda amb broncodilatadors de curta durada és insuficient pel control dels símptomes, es recomana addicionar un esquema regular de broncodilatadors de llarga durada per millorar els símptomes, la funció pulmonar i reduir la freqüència d'exacerbacions. Segons la seva pràctica clínica, recomanen preferiblement anticolinèrgics inhalats de llarga durada perquè la majoria dels efectes d'una administració diària d'anticolinèrgic són superiors als efectes dels $\beta_2$-adrenèrgics dos cops al dia.

En conclusió, només la *Canadian Thoracic Society* i la revisió de l'*UpToDate* recomanen explícitament l'ús preferible d'anticolinèrgics de llarga durada (Tiotropi) pel maneig de la MPOC moderada-severa.

## 5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

### 5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)[3, 5]

La gran majoria de efectes adversos que presenta el bromur de tiotropi són deguts al seu efecte anticolinèrgic sobre el Sistema Nerviós Perifèric (SNP).

La sequedat de boca és el **més freqüent (≥ 1/10)**, amb una incidència aproximada del 3% dels casos estudiats. Generalment es presenta de forma lleu entre la tercera i cinquena setmana d'iniciar el tractament i a la llarga sol remetre. Només entre un 0,1% i 0,3% abandonen el tractament amb tiotropi a causa d'aquest efecte advers.

La presència d'estrenyiment, obstrucció intestinal incloent ili paralític, retenció urinària i glaucoma són efectes adversos **freqüents (≥1/100 a < 1/10)**. Estan relacionats amb els efectes anticolinèrgics, però no s'han pogut atribuir al tiotropi.
Amb **poca freqüència (≥1/1000 a <1/100)** es presenten efectes com: mareig, cefalea, alteracions del gust, broncoespasmes, tos, epistaxi, faringitis i irritació local, disfonia, candidiasi oral, disfàgia, nàusees, fibrilació auricular, palpitacions, taquicàrdia, taquicàrdia supraventricular, erupció de la pell, pruïja, retenció urinària i disúria.

### 5.2. Estudis de seguretat

**Singh et al.[31] 2008:** Revisió sistemàtica i metaanàlisi de 17 assaigs clínics amb anticolinèrgics inhalats, amb una durada mínima de 30 dies, en pacients amb MPOC de qualsevol grau de gravetat clínica, i que presentaran dades d'incidència d'infart de miocardi (IAM), ictus isquèmic (AVC) i mort cardiovascular. La variable principal analitzada va ser una combinada d'IAM, AVC i mort cardiovascular. L'anàlisi dels 17 assaigs clínics va mostrar un major risc d'IAM, AVC o mort cardiovascular per als anticolinèrgics (p <0,001). En relació amb els components de la variable composta, es va observar un augment significatiu del risc d'IAM i mort cardiovascular amb anticolinèrgics però no es van observar diferències significatives en el risc d'ACV.

**Rodrigo et al.[32] 2009:** Revisió sistemàtica i metanàlisi de 19 assaigs controlats aleatoritzats que comparen tiotropi inhalat amb $\beta_2$-adrenèrgics o placebo o $\beta_2$-adrenèrgics d'acció prolongada més corticoids inhalats amb una durada mínima de 30 dies, en pacients amb MPOC de qualsevol grau de gravetat clínica. La variable principal analitzada va ser una combinada d'IAM no fatal, AVC i mort cardiovascular, encara que també s'analitzen per separat. No hi va haver diferències significatives en la incidència de la variable composta (grup de tiotropi 3,6% i grup control 4%). Una tendència més alta es va observar en pacients amb antecedents de tabaquisme ≥ 55 paquets/any. Tampoc hi va haver diferències significatives entre els grups analitzant la variable composta per components individuals.

**UPLIFT[12] 2009:** En aquest estudi (n = 5993) no hi va haver diferències estadísticament significatives en el risc d'IAM (RR= 0,73 IC= 0,53-1) o ictus (RR= 0,95 IC= 0,70 -1,29) en comparació amb placebo. Encara que aquests resultats tranquil·litzen en relació amb la seguretat cardiovascular de tiotropi, cal prendre'ls amb certa prudència, ja que l'estudi no va ser dissenyat per a valorar variables cardiovasculars.

**Celli et al.[33] 2009 (UPLIFT):** L'objectiu va ser descriure més profundament que l'estudi UPLIFT l'efecte del tiotropi sobre la supervivència i analitzar les diferències entre la mortalitat durant el tractament i un cop és interromput. Dels 5993 pacients inclosos a l'estudi, hi van haver 792 morts mentre rebien tractament, amb un risc menor en el grup de tiotropi amb significació estadística al final del període de tractament (p< 0,034), però no 30 dies després

(p< 0,086). Les causes més comunes de mort van ser càncer de les vies respiratòries menors (HR= 0,86 IC= 0,68-1,09), trastorns generals i trastorns cardíacs (HR= 0,86 IC= 0,75-0,99). Conclouen que el tractament amb tiotropi més de 4 anys s'associa amb disminució de la mortalitat, especialment a nivell cardíac i respiratori.

## 5.3. Fonts secundàries sobre seguretat

-Avaluacions prèvies d'organismes independents:

**PRESCRIRE[34] (Febrer de 2010):** Els anticolinèrgics inhalats utilitzats en la MPOC tenen un efecte simptomàtic modest i no alenteixen el declivi de la funció pulmonar. Un metanàlisi de qualitat ha mostrat que augmenten el risc d'infart de miocardi i la mort d'origen cardiovascular. El tractament més eficaç de MPOC moderada és parar l'hàbit tabàquic i una eventual exposició professional de risc. La parada del tabac en els grans consumidors que tenen MPOC moderada s'associa a una disminució neta de la mortalitat 15 anys després. La utilització dels anticolinèrgics inhalats cal discutir-la cas per cas valorant els beneficis modestos i els riscos cardiovasculars preocupants.

-Altres fonts: Alertes de la AEM, Centres de Farmacovigilància, FDA, EMEA...

**Fundació Institut Català de Farmacologia e-Butlletí groc[35] (25 de Setembre de 2008):** El tractament amb anticolinèrgics inhalats (ipratropi o tiotropi) en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) s'associa a un augment del risc d'esdeveniments cardiovasculars, segons els resultats del metanàlisi de *Singh et al.*[31]

**FDA[36] (7 d'Octubre de 2008):** Al Març de 2008 s'emet una comunicació sobre seguretat degut a que Boehringer Ingelheim havia portat a terme un anàlisi conjunt de 29 assajos que suggerien un petit excés de risc d'accident cerebrovascular (2 casos per 1000) amb bromur de tiotropi versus placebo. L'FDA ara rep els resultats preliminars de l'estudi UPLIFT que mostren que no hi havia més risc d'accident cerebrovascular amb bromur de tiotropi en comparació amb placebo. A més es tenen les dades dels estudis *Singh et al*.[31] i *Lee et al*.[37] que reporten un major risc de mortalitat i/o esdeveniments cardiovasculars en pacients que van rebre tiotropi o anticolinèrgics inhalats. La FDA espera rebre l'informe complet de l'estudi UPLIFT el novembre de 2008 per aclarir les qüestions plantejades ens els estudis esmentats anteriorment.

**FDA[38] (14 de Gener de 2010):** Es tracta del seguiment de l'anterior comunicació emesa que descrivia un possible augment en el risc d'accident cerebrovascular, infart agut de miocardi o mort per causa cardiovascular relacionats amb l'ús de tiotropi. La FDA conclou la seva revisió i creu que **les dades disponibles no donen suport a una associació entre l'ús d'Spiriva® Handihaler i un major risc d'aquests esdeveniments adversos greus**, motivats principalment pels resultats de seguretat de l'estudi UPLIFT.

## 5.4. Precaucions d'ús en casos especials[1, 3, 5]

Precaucions especials:
Els medicaments inhalats poden produir broncoespasme induït per inhalació.

El tiotropi com a broncodilatador de manteniment no s'hauria d'utilitzar pel tractament inicial dels episodis aguts de broncoespasme, és a dir, com a rescat.

Per la seva activitat anticolinèrgica, el tiotropi ha d'utilitzar-se en precaució en pacients amb glaucoma d'angle estret, hiperplàsia prostàtica o obstrucció del coll de la bufeta.

S'ha d'advertir als pacients que evitin la introducció de la pólvora seca o d'una pulsació de la solució del medicament als ulls ja que pot produir o empitjorar símptomes o malalties oftalmològiques.

- EMBARÀS: Categoria C de la FDA.
- LACTÀNCIA: Es desconeix si el bromur de tiotropi s'excreta en la llet materna, encara que si que ho fa en petites quantitats en la de rata. Es recomana evitar l'administració d'aquest medicament o suspendre la lactància materna.
- POBLACIÓ PEDIÀTRICA: No s'ha avaluat la seguretat i eficàcia en nens i adolescents menors de 18 anys, i per això no es recomana la seva utilització.
- ANCIANS: Solen ser més sensibles als efectes anticolinèrgics i poden presentar malalties que poguessin veure's afectades negativament per aquest fàrmac. No cal ajust de dosi però es recomana extremar les precaucions i suspendre el tractament en cas que aparegui un empitjorament de malalties de l'ancià com hipertensió arterial, diabetis o hipertròfia prostàtica.
- INSUFICIÈNCIA RENAL: Els pacients amb insuficiència renal de moderada a greu (ClCr <50 ml/min) es recomana utilitzar tiotropi només si el benefici esperat supera el risc potencial.
- INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA: Es pot utilitzar a la dosi recomanada.

Contraindicacions:
Hipersensibilitat a qualsevol component del medicament, inclosos els pacients al·lèrgics a derivats atropínics, o a l'excipient lactosa monohidrat en el cas d'Spiriva Handihaler®.

Interaccions:
L'administració de bromur de tiotropi juntament amb altres fàrmacs anticolinèrgics (antiparkinsonians, antidepressius tricíclics, IMAO, neurolèptics), podria potenciar els efectes anticolinèrgics. Malgrat que després de l'administració inhalada no és molt previsible una gran absorció del tiotropi, es recomana precaució.

## 6. ÀREA ECONÒMICA

**6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental**. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals

| **Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives** | | |
|---|---|---|
| | **Medicament** | |
| | **Ipratropi**<br>**Atrovent®**<br>20mcg/puls aer. 200 dosis | **Tiotropi**<br>**Spiriva HandiHaler®** 18 mcg càps inhal, 30 càps<br>**Spiriva Respimat®** 2,5 mcg/puls aeros 30 dosis |
| **Preu unitari (PVL+IVA) *** | 4,36€ | 33,8€ |
| **Preu unitari (PVP+IVA) **** | 6,96€ | 52,76€ |
| **Posologia** | 40-80 mcg/6h | 18 mcg/24h |
| **Cost dia (hospital) *** | 0,17- 0,35€ | 1,13€ |
| **Cost dia (domicili) **** | 0,32 - 0,64€ | 1,76€ |
| **Cost tractament hospital (<25 dies)*** | 4,36 - 8,72€ | 33,8€ |
| **Cost tractament anual **** | 116,8 - 233,6€ | 642,4€ |
| **Costs associats al tractament ***** | 6,96€ | - |
| **Cost global** ******<br>o cost global tractament/any | 123,76 - 240,56€ | 642,4€ |
| **Cost incremental (hospital) respecto a la teràpia de referència (cost mensual)** | **-** | **25 – 29€** |

| | | |
|---|---|---|
| **Cost incremental (domicili) respecto a la teràpia de referència (cost anual)** | **-** | **402 - 519€** |
| *** Cost referent a la utilització a l'hospital**<br>**** Cost referent a la utilització en domicili**<br>*****Costs associats: Cambra d'inhalació Aeroscopic® (només en ipratropi)**<br>******Suma del cost del tractament complet + costos associats.** | | |

El cost incremental que suposaria la utilització de tiotropi a nivell hospitalari seria de 25 a 29€ per inhalador utilitzat, segons la dosi d'ipratropi utilitzada (1 ó 2 inhaladors d'ipratropi per 1 de tiotropi). Tenint en compte que durant l'any 2010 a l'hospital s'han comprat 10.204 inhaladors d'Atrovent® per un cost total de 44.489€, si s'hagués utilitzat Spiriva® el cost hauria estat de 344.895€.

### 6.2.Estimació de l'impacte econòmic sobre la prescripció d'atenció primària

A nivell d'atenció primària a Catalunya, durant els últims 12 mesos s'han dispensat 495.770 unitats d'Spiriva® (Tiotropi), 595.820 d'Atrovent inh® (Ipratropi) i 19.889 d'Atrovent càps inh® (Ipratropi). La despesa pel sistema sanitari, incloent l'aportació dels pacients, ha estat de 26.156.825, 4.146.907 i 153.941€ respectivament. Si tot l'ipratropi es substituís per tiotropi, la despesa hauria estat de 58.641.632€.

## 7. ÀREA DE CONCLUSIONS

### 7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Segons l'evidència científica, el tiotropi demostra superioritat versus ipratropi per variables que mesuren l'increment dels valors de FEV1 i FVC, la reducció del nombre de pacients que pateixen una o més exacerbacions i la millora de la qualitat de vida. En la comparació amb altres broncodilatadors de llarga durada amb diferent mecanisme d'acció, el tiotropi també es mostra superior a salmeterol per l'augment del valor de FEV1 i per la millora de qualitat de vida dels pacients. Aquests resultats, però, han de valorar-se tenint en compte les limitacions metodològiques dels estudis ja que s'utilitzen uns temps de mesura per la variable principal (valor de FEV1) que podrien afavorir uns resultats beneficiosos per tiotropi. En quant a comparacions amb altres tractaments actius, els resultats dels estudis són controvertits.

En relació amb ipratropi, la principal avantatge de tiotropi és la comoditat d'administració, però al ser un tractament per la MPOC estable, la seva utilitat a l'hospital és reduïda podent ser substituït per Ipratropi 40-80 mcg/6h durant l'ingrés hospitalari.

Hi ha dubtes per incloure aquest fàrmac a la Guia Farmacoterapèutica, ja que la relació cost-efectivitat és desfavorable, sobre tot perquè a nivell hospitalari el cost addicional que es generaria es podria assumir però l'impacte que tindria sobre la despesa d'atenció primària no és justificable.

## 8. BIBLIOGRAFIA

[1] Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. Disponible a: http://www.portalfarma.com/Home.nsf/Home?OpenForm [Accés: 15/11/2010]

[2] Fisterra. Atención primaria en la red. Disponible a: http://www.fisterra.com/guias2/epoc.asp. [Accés: 15/11/2010]

[3] Ficha técnica de Spiriva®. Boehringer Ingelheim. Junio 2009. Disponible a: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64796&formato=pdf&formulario=FICHAS [accés:15/11/2010].

[4] Spiriva HandiHaler. Disponible a: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021395s029lbl.pdf [Accés: 15/11/2010]

[5] Ficha técnica de Spiriva Respimat®. Boehringer Ingelheim. Agosto 2010. Disponible a: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69589&formato=pdf&formulario=FICHAS [accés:15/11/2010].

[6] Tiotropi. Informe a la Comissió Farmacoterapèutica. Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. Juliol de 2003.

[7] Nora Izco García. Tiotropio y EPOC estable. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llàtzer- 01/12/2005. Disponible a: http://genesis.sefh.es/Documents/tiotropio_hsll_03_06.doc [Accés:15/11/2010].

[8] Tiotropio y EPOC estable. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del C.H. La Mancha Centro. Mayo de 2010. Disponible a: http://genesis.sefh.es/ [Accés:15/11/2010].

[9] Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L, Cassino C, Kesten S. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005;143(5):317-26.

[10] Dusser, D., M. L. Bravo, et al. (2006). "The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD." Eur Respir J 27(3): 547-55.

[11] Tonnel, A. B., T. Perez, et al. (2008). "Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD." Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 3(2): 301-10.

[12] Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M;UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359(15):1543-54.

[13] J A van Noord, Th A Bantje, M E Eland, L Korducki, P J G Cornelissen, on behalf of the Dutch Tiotropium Study Group. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease *Thorax* 2000;55:289-294.

[14] Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L,Cornelissen PJ; Dutch/Belgian Tiotropium Study Group.Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J. 2002 Feb;19(2):209-16.

[15] Voshaar, T., R. Lapidus, et al. (2008). "A randomized study of tiotropium Respimat Soft Mist inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD." Respir Med 102(1): 32-41.

[16] Brusasco V, Hodder R, Miravitlles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. Thorax. 2003;58(5):399-404.

[17] Briggs, D. D., Jr., H. Covelli, et al. (2005). "Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD." Pulm Pharmacol Ther 18(6): 397-404

[18] Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol,or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146(8):545-55.

[19] Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(1):19-26.

[20] van Noord, J. A., J. L. Aumann, et al. (2005). "Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD." Eur Respir J 26(2): 214-22.

[21] Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. Respir Med. 2008 Nov;102(11):1511-20.

[22] Donohue, J. F., C. Fogarty, et al. "Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium." Am J Respir Crit Care Med 182(2): 155-62.

[23] Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002876. DOI: 10.1002/14651858.CD002876.pub2

[24] Rodrigo GJ, Nannini LJ. Tiotropium for the tet of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther 2007;20(5):495-502.

[25] Welsh, E. J., C. J. Cates, et al. "Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease." Cochrane Database Syst Rev(5): CD007891.

[26] O'Donnell DE, Hernández P, Kaplan A et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2008 update-highlights for primary care. C Respir J 2008;15(Suppl A):1A-8A. Disponible en http://www.copdguidelines.ca/home-accueil_e.php [Accés: 25/11/2010].

[27] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). National Heart, Lung, and Blood Institute & World Health Organization executive summary. Updated December 2009. http://www.goldcopd.com/ [Accés: 25/11/2010].

[28] Veterans Health Administration. VA/DoD clinical practice guideline for management of outpatient chronic obstructive pulmonary disease 2007. Disponible a: http://www.guideline.gov/content.aspx?id=12925 [Accés: 25/11/2010].

[29] Nacional Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of Chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Issue date: June 2010. Disponible a: http://www.cks.nhs.uk/ [Accés: 25/11/2010].

[30] Ferguson GT, Make B. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease. In: UpToDate. Stoller JK, Hollingsworth H (Ed), Waltham MA; Consultat Novembre 2010.

[31] Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulnonary disease. JAMA 2008;300(12):1439-50.

[32] Rodrigo, G. J., J. A. Castro-Rodriguez, et al. (2009). "Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis." Respir Med 103(10): 1421-9.

[33] Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT StudyInvestigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit

Care Med. 200915;180(10):948-55.

[34] Atropiniques inhalés: effets indésirables cardiovasculaires parfois mortels?. Prescrire. Février 2010; Nº 316 – page 116.

[35] Fundació Institut Català de Farmacologia e-Butlletí groc (25 de Setembre de 2008): Els anticolinèrgics inhalats augmenten el risc cardiovascular en la MPOC. Disponible a: http://w3.icf.uab.es/notibg/item/613 [Accés: 29/11/2010].

[36] Follow-Up to the October 2008 Updated Early Communication about an Ongoing Safety Review of Tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler) Disponible : http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm197429.htm [Accés: 29/11/2010]

[37] Lee TA, Wilke C, Joo M, et al. Outcomes associated with tiotropium use in chronic obstructive pulmonary disease patients. Effective Health Care Research Report No. 15. (Prepared by Chicago-Area DEcIDE Center Under Contract No. HSA29020050038I TO4). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2009. Disponible en: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. [Acceso:29/11/2010]

[38] Early communication about an Ongoig Safety Review of Tiotropium (marketed as Spiriva HandiHaler). Disponible a: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm070651.htm [Accés: 29/11/2010]