

TIOTROPIO en EPOC y Asma

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Consorci Hospitalari de Vic

Marzo 2016

Glosario:

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
FEV₁: Volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada
GesEPOC: Guía Española de la EPOC
BODE/BODEx: Body mass index, airflow Obstruction, Dysnea and Exercise capacity index
GINA: Global Initiative for Asthma
LAMA: long-acting muscarinic antagonists
LABA: long-acting beta agonists
SAMA: Short-acting muscarinic antagonists
SABA: Short-acting beta agonists
ICS: Inhaled corticosteroids
AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
EMA: European Medicines Agency
FDA: U.S. Food and Drug Administration
NNT: Number needed to treat
ECA: Ensayo clínico aleatorizado
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
HAS: Haute Autorité de Santé
CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologists in Health
NHS: National Health Service
NNH: Number needed to harm
AVAC: Años de vida ajustados por calidad
RCEI: Relación coste-efectividad incremental

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Tiotropio, bromuro.

Indicación clínica solicitada: Tratamiento del paciente con EPOC / Asma

Autores / Revisores: Javier González Bueno / Daniel Sevilla Sánchez

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: [REDACTED]

Servicio: Medicina Interna

Justificación de la solicitud:

Posicionamiento terapéutico sugerido: Tratamiento de mantenimiento en pacientes con EPOC y Asma en sustitución de ipratropio, bromuro. En pacientes hospitalizados la sustitución se realizaría en las 24 horas previas al alta.

Fecha recepción de la solicitud: 02.12.2015

Petición a título: Ha sido consensuada y además, tiene el visto bueno del Jefe de Servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD**3.1 Área descriptiva del medicamento****Nombre genérico:** Tiotropio, bromuro**Nombre comercial:** Spiriva Respimat® 2,5 microgramos, solución para inhalación.**Laboratorio:** Boehringer Ingelheim International GmbH.**Grupo terapéutico:** Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias. Anticolinérgicos.**Código ATC:** R03BB04**Vía de administración:** Inhalatoria**Tipo de dispensación:** Receta médica.**Información de registro:** Reconocimiento mutuo.**Tabla 1. Presentaciones y precio**

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA (4%)
Solución para inhalación Spiriva Respimat® 2,5µg/inh	30 dosis (60 pulsaciones)	7006077	31,72 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud**3.2.a Descripción estructurada del problema de salud****Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica****Tabla 2. Descripción del problema de salud¹⁻⁴**

Definición	La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo de tabaco. Es una enfermedad prevenible y tratable, que puede cursar con afectación extrapulmonar o sistémica.
Principales manifestaciones clínicas	Los síntomas principales de la EPOC son la disnea, la tos y la expectoración. Tanto la afectación pulmonar como la sistémica presentan una gran heterogeneidad (diversidad fenotípica) que influye de forma diferente en la evolución natural de la enfermedad, sobre todo en formas avanzadas. Entre las manifestaciones extrapulmonares, se encuentran principalmente: pérdida de peso y desnutrición, anemia, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, ansiedad y depresión, miopatía e intolerancia al ejercicio.
Incidencia y prevalencia	La morbimortalidad y prevalencia de la EPOC varían entre países y entre grupos de población diferente dentro de los países. La evolución de la prevalencia de la EPOC depende fundamentalmente de dos factores: los efectos relacionados con la exposición tabáquica acumulada y el envejecimiento paulatino de la población. La prevalencia en España en hombres es de 14,3% (IC 95%: 12,8- 15,9%) y en mujeres de 3,9% (IC 95%: 3,1-4,8%). La elevada prevalencia del tabaquismo en España, junto a la incorporación con fuerza de las mujeres jóvenes a este hábito, hace prever un aumento en el número de personas afectadas de EPOC en el futuro.

Evolución / Pronóstico	La EPOC no es una enfermedad curable, pero existen tratamientos que pueden retrasar su progresión. La deshabituación del consumo de tabaco es la medida más eficaz para prevenir y frenar su progresión. Un segundo nivel de prevención es la detección precoz de la EPOC en los individuos que presentan síntomas. Las enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores representan la quinta causa de defunción en la población general española (cuarta entre los hombres y décimo primera entre las mujeres). La tasa de mortalidad por EPOC por 100.000 habitantes, ajustada por población mundial, en el año 2006 fue de 450,03 en hombres y 238,47 en mujeres.
Grados de gravedad / Estadiaje	La clasificación más difundida es la recogida en la Guía GOLD.³ En su última versión, propone una clasificación que combina el valor del FEV₁ con el riesgo de futuras exacerbaciones y otras características del paciente. La Guía GesEPOC² propone cuatro fenotipos clínicos que describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte): El tratamiento farmacológico de elección dependerá del fenotipo clínico y la gravedad. La gravedad se establecerá por las escalas multidimensionales BODE/BODEx.
Carga de la enfermedad	La EPOC supone un problema de salud pública de gran magnitud. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada y con una elevada morbimortalidad. Representa un elevado coste sanitario.

Asma

Tabla 3. Descripción del problema de salud⁴

Definición	La Iniciativa Global para el Asma (GINA) considera el asma como una enfermedad heterogénea, que generalmente se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas.																														
Principales manifestaciones clínicas	Se define por las manifestaciones clínicas de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían a lo largo del tiempo y en su intensidad, junto con una limitación variable del flujo aéreo espiratorio. Una parte importante de los pacientes que acuden con síntomas de una enfermedad crónica de las vías aéreas presentan manifestaciones tanto de asma como de EPOC.																														
Incidencia y prevalencia	El asma es una enfermedad crónica de elevada prevalencia, que en nuestro medio afecta aproximadamente al 5% de los adultos. La prevalencia de asma en el adulto difiere en función del método diagnóstico utilizado y de la zona geográfica. Así, en un estudio realizado en distintos puntos geográficos, la prevalencia de asma se cifró en el 4,9% cuando se definía sólo por síntomas, y en el 1,1% cuando se definía como presencia de hiperreactividad bronquial y síntomas.																														
Evolución / Pronóstico	Los síntomas y la limitación del flujo aéreo pueden resolverse espontáneamente o en respuesta a la medicación, y a veces pueden estar ausentes durante periodos continuados de semanas o meses. Sin embargo, los pacientes pueden sufrir también brotes episódicos (exacerbaciones) del asma que pueden poner en peligro la vida y comportar una carga importante para el paciente y para la sociedad.																														
Grados de gravedad / Estadiaje	Clasificación de la gravedad del asma según GINA: Esta clasificación sirve para encuadrar inicialmente la gravedad del asma cuando se estudia inicialmente, antes de iniciar tratamiento de mantenimiento, y es útil para establecer la intensidad del tratamiento inicial. La gravedad del asma no será siempre la misma, y necesitará de revaloraciones periódicas. <table><tr><th>Datos clínicos previos al tratamiento</th><th>Escalón 1 Intermitente</th><th>Escalón 2 Leve persistente</th><th>Escalón 3 Moderada persistente</th><th>Escalón 4 Grave persistente</th></tr><tr><td>Síntomas</td><td>≤ 1 vez por semana</td><td>≥ 2 veces por semana y < 1 vez al día</td><td>Diarios</td><td>Diarios</td></tr><tr><td>Agudizaciones</td><td>Breves</td><td>Pueden afectar a la actividad y el sueño</td><td>Pueden afectar a la actividad y el sueño</td><td>Frecuentes</td></tr><tr><td>Síntomas nocturnos</td><td>≤ 2 veces al mes</td><td>> 2 veces al mes</td><td>> 1 vez a la semana</td><td>Frecuentes</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>Uso diario de agonista-β₂</td><td>Limitación de las actividades físicas</td></tr><tr><td>Función pulmonar</td><td>FEV₁ ó FEM ≥ 80% del valor teórico Variabilidad FEM < 20%</td><td>FEV₁ ó FEM ≥ 80% del valor teórico Variabilidad FEM 20-30%</td><td>FEV₁ ó FEM 60-80% del valor teórico Variabilidad FEM > 30%</td><td>FEV₁ ó FEM ≤ 60% del valor teórico Variabilidad FEM > 30%</td></tr></table>	Datos clínicos previos al tratamiento	Escalón 1 Intermitente	Escalón 2 Leve persistente	Escalón 3 Moderada persistente	Escalón 4 Grave persistente	Síntomas	≤ 1 vez por semana	≥ 2 veces por semana y < 1 vez al día	Diarios	Diarios	Agudizaciones	Breves	Pueden afectar a la actividad y el sueño	Pueden afectar a la actividad y el sueño	Frecuentes	Síntomas nocturnos	≤ 2 veces al mes	> 2 veces al mes	> 1 vez a la semana	Frecuentes				Uso diario de agonista-β ₂	Limitación de las actividades físicas	Función pulmonar	FEV ₁ ó FEM ≥ 80% del valor teórico Variabilidad FEM < 20%	FEV ₁ ó FEM ≥ 80% del valor teórico Variabilidad FEM 20-30%	FEV ₁ ó FEM 60-80% del valor teórico Variabilidad FEM > 30%	FEV ₁ ó FEM ≤ 60% del valor teórico Variabilidad FEM > 30%
Datos clínicos previos al tratamiento	Escalón 1 Intermitente	Escalón 2 Leve persistente	Escalón 3 Moderada persistente	Escalón 4 Grave persistente																											
Síntomas	≤ 1 vez por semana	≥ 2 veces por semana y < 1 vez al día	Diarios	Diarios																											
Agudizaciones	Breves	Pueden afectar a la actividad y el sueño	Pueden afectar a la actividad y el sueño	Frecuentes																											
Síntomas nocturnos	≤ 2 veces al mes	> 2 veces al mes	> 1 vez a la semana	Frecuentes																											
			Uso diario de agonista-β ₂	Limitación de las actividades físicas																											
Función pulmonar	FEV ₁ ó FEM ≥ 80% del valor teórico Variabilidad FEM < 20%	FEV ₁ ó FEM ≥ 80% del valor teórico Variabilidad FEM 20-30%	FEV ₁ ó FEM 60-80% del valor teórico Variabilidad FEM > 30%	FEV ₁ ó FEM ≤ 60% del valor teórico Variabilidad FEM > 30%																											

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

El tratamiento farmacológico de la EPOC tiene por objetivo reducir los síntomas, la frecuencia y severidad de las exacerbaciones así como mejorar la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio de los pacientes. No disponemos hasta la fecha de evidencia robusta que avale el beneficio de las distintas terapias en la interrupción del deterioro progresivo de la función respiratoria.

Existen distintos grupos terapéuticos disponibles (agonistas beta-2, anticolinérgicos, metilxantinas, corticoesteroides e inhibidores de la fosfodiesterasa-4).

El abordaje terapéutico propuesto por la Guía GOLD³ posiciona a los LAMA en primera línea como alternativas a los LABA (Gold B) o a la combinación ICS+LABA (Gold C y D). En los pacientes Gold A, contempla el empleo de LAMA como segunda línea en aquellos pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con SAMA o SABA.

La elección entre un fármaco u otro de un mismo grupo terapéutico dependerá de su disponibilidad y coste así como de la respuesta clínica de cada paciente.

De acuerdo con la Guía GesEPOC² la base del tratamiento farmacológico es la broncodilatación, a la que se añaden diversos fármacos según el fenotipo clínico y la gravedad.

		Fenotipo			
		No agudizador con enfisema o bronquitis crónica	Mixto EPOC asma	Agudizador con enfisema	Agudizador con bronquitis crónica
Nivel de gravedad	I	LAMA o LABA SABA o SAMA	LABA + CI	LAMA o LABA	LAMA o LABA
	II	LAMA o LABA LAMA + LABA	LABA + CI	(LAMA o LABA) + CI LAMA + LABA LAMA o LABA	(LAMA o LABA) + (CI o IPE ₄) LAMA + LABA LAMA o LABA
	III	LAMA + LABA	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + (CI o IPE ₄) (LAMA o LABA) + (CI o IPE ₄) Valorar añadir carbocisteína
	IV	LAMA + LABA + teofilina	LAMA + LABA + CI (valorar teofilina o IPE ₄ si expectoración)	LAMA + LABA + CI (valorar teofilina)	LAMA + LABA + (CI o IPE ₄) LAMA + LABA + CI + IPE ₄ Valorar añadir carbocisteína Valorar añadir teofilina Valorar añadir antibióticos

A continuación se recogen las recomendaciones de la guía del NICE.⁵ La elección de uno u otro fármaco dependerá la respuesta individual del paciente y sus preferencias así como el beneficio potencial del fármaco en la reducción de las exacerbaciones, sus efectos adversos y coste.

In people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite using short-acting bronchodilators as required, offer the following as maintenance therapy:

- if FEV₁ ≥ 50% predicted: either LABA or LAMA
- if FEV₁ < 50% predicted: either LABA with an ICS in a combination inhaler, or LAMA.

In people with stable COPD and an FEV₁ ≥ 50% who remain breathless or have exacerbations despite maintenance therapy with a LABA:

- consider LABA + ICS in a combination inhaler
- consider LAMA in addition to LABA where ICS is declined or not tolerated.

Offer LAMA in addition to LABA + ICS to people with COPD who remain breathless or have exacerbations despite taking LABA + ICS, irrespective of their FEV₁.

Consider LABA + ICS in a combination inhaler in addition to LAMA for people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite maintenance therapy with LAMA irrespective of their FEV₁.

Asma

De acuerdo con la última versión de la guía GINA⁴ el abordaje terapéutico del paciente asmático adulto debe tener un carácter escalonado, iniciándose con el empleo de dosis bajas de ICS y continuando con dosis medias/altas de ICS o dosis bajas de ICS+LABA.

Dicho algoritmo para el control sintomático del paciente adulto asmático no contempla el empleo de LAMA y sí de otras alternativas terapéuticas como tratamiento coadyuvante, siendo el caso de la teofilina, antagonistas del receptor de leucotrienos o el empleo de corticosteroides orales.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Tabla 4. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Tiotropio, bromuro	Ipratropio, bromuro	Salmeterol
Presentación	Spiriva Respimat 2,5 µg/inh; solución para inhalación 30 dosis (60 inhalaciones)	Ipratropio 20 µg/inh; solución para inhalación	Salmeterol 25µg/inh, Suspensión para inhalación
Posología (adultos)	5 µg/24h	40 µg/6h Dosis máxima diaria: 240 µg	50 µg/12h Dosis máxima diaria: 100 µg
Indicación aprobada en FT	<u>EPOC</u> Tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con EPOC. <u>Asma</u> Spiriva Respimat® está indicado como tratamiento broncodilatador adicional de mantenimiento en pacientes adultos con asma que estén siendo tratados con la combinación de mantenimiento de corticosteroides inhalados y agonistas β ₂ de acción prolongada y que hayan experimentado una o más exacerbaciones graves en el último año.	Tratamiento de mantenimiento del broncoespasmo asociado a enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y enfisema	Salmeterol está indicado en el tratamiento regular a largo plazo de la obstrucción reversible de vías respiratorias causada por asma y bronquitis crónica (EPOC). En el <u>asma</u> , salmeterol está indicado en aquellos pacientes tratados con corticoides que requieran además un agonista beta de larga duración, atendiendo a las recomendaciones vigentes sobre el tratamiento del asma.
Efectos adversos	Muchas de las reacciones adversas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio, destacando la sequedad de boca por su mayor incidencia.	Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, tos, faringitis, broncoespasmo paradójico, sequedad de boca y trastornos de la motilidad gastrointestinal.	Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, temblor, palpitaciones y calambres musculares.
Conveniencia	Administración en dosis única diaria	Administración cada 6 horas	Administración cada 12 horas.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**4.1 Mecanismo de acción.**

El bromuro de tiotropio es un antagonista específico de los receptores muscarínicos de acción prolongada. Tiene una afinidad similar por los diferentes subtipos M1 a M5. En las vías aéreas, el bromuro de tiotropio se une, de forma competitiva y reversible a los receptores M3 de la musculatura lisa bronquial, antagonizando el efecto colinérgico (broncodilatador) de la acetilcolina, provocando relajación de la musculatura lisa bronquial. El efecto fue dependiente de la dosis y duró más de 24 horas. Como anticolinérgico N-cuaternario, el bromuro de tiotropio es tópicamente (bronco-) selectivo cuando se administra por inhalación, demostrando un rango terapéutico aceptable antes de que aparezcan efectos anticolinérgicos sistémicos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.^{6,7}AEMPS:**EPOC**

Tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

[Fecha de aprobación]: Febrero 2008.

Asma

Spiriva Respimat® está indicado como tratamiento broncodilatador adicional de mantenimiento en pacientes adultos con asma que estén siendo tratados con la combinación de mantenimiento de corticosteroides inhalados (≥ 800 μ g budesonida/día o equivalente) y agonistas β_2 de acción prolongada y que hayan experimentado una o más exacerbaciones graves en el último año.

[Fecha de aprobación]: Noviembre 2014.

FDA:**EPOC**

Spiriva Respimat® está indicado en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del broncoespasmo asociado a la EPOC y para reducir las exacerbaciones de la EPOC. [Fecha de aprobación]: Septiembre 2015.

Asma

Spiriva Respimat® está indicado en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo y una vez al día del asma en pacientes mayores de 12 años. [Fecha de aprobación]: Septiembre 2015.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.⁶

La dosis recomendada para adultos es de 5 microgramos de tiotropio administrados en dos pulsaciones del inhalador Respimat® una vez al día y a la misma hora.

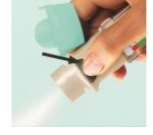
Instrucciones de uso y manipulación para el paciente

1) Introducción del cartucho

Antes de la primera utilización son necesarios los pasos del 1 al 6:

 1	1. Con la tapa verde (A) cerrada, presionar el cierre de seguridad (E) mientras se retira la base transparente (G).
 2a  2b	2. Sacar el cartucho (H) de la caja. Empujar el extremo estrecho del cartucho dentro del inhalador hasta que haga clic. El cartucho debe empujarse firmemente contra una superficie firme para asegurar que se ha introducido completamente (2b). El cartucho no estará a ras del inhalador, verá la anilla plateada del extremo inferior del cartucho. No sacar el cartucho una vez se ha introducido en el inhalador.
 3	3. Colocar nuevamente la base transparente (G). No volver a retirar la base transparente.

2) Preparación del inhalador Spiriva Respimat para la primera utilización

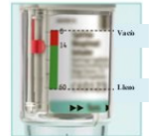
 4	4. Sujetar el inhalador Spiriva Respimat en posición vertical, con la tapa verde (A) cerrada. Girar la base (G) en la dirección de las flechas negras de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).
 5	5. Abrir completamente la tapa verde (A).
 6	6. Dirigir el inhalador Spiriva Respimat hacia el suelo. Presionar el botón de liberación de dosis (D). Cerrar la tapa verde (A). Repetir los pasos 4, 5 y 6 hasta observar una nube. Después, repetir los pasos 4, 5 y 6 tres veces más para asegurar que el inhalador está listo para ser utilizado. Ahora su inhalador Spiriva Respimat está listo para ser utilizado. Estos pasos no afectan al número de dosis disponibles. Después de la preparación, su inhalador Spiriva Respimat podrá liberar 60 pulsaciones (30 dosis).

Utilización diaria de su inhalador Spiriva Respimat

Necesitará usar este inhalador SÓLO UNA VEZ AL DÍA.
Cada vez que lo use, realice DOS PULSACIONES.

 I	I Sujetar el inhalador Spiriva Respimat en posición vertical, con la tapa verde (A) cerrada, para evitar la liberación accidental de dosis. Girar la base (G) en la dirección de las flechas negras de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).
 II	II Abrir completamente la tapa verde (A). Espirar lenta y profundamente, luego cerrar los labios alrededor del final de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire (C). Dirigir el inhalador Spiriva Respimat hacia la parte posterior de la garganta. Presionar el botón de liberación de dosis (D) mientras inspira lenta y profundamente a través de la boca y continuar inspirando lentamente tanto tiempo como pueda. Mantener la respiración durante 10 segundos o hasta que le sea posible. III Repetir los pasos I y II para completar la dosis. Necesitará usar este inhalador sólo UNA VEZ AL DÍA. Cierre la tapa verde hasta que vuelva a utilizar su inhalador Spiriva Respimat. Si no ha utilizado el inhalador Spiriva Respimat durante más de 7 días, libere una pulsación hacia el suelo. Si no ha utilizado el inhalador Spiriva Respimat durante más de 21 días, repita los pasos del 4 al 6 hasta que observe una nube. Entonces repita los pasos del 4 al 6 tres veces más.

Cuándo cambiar el inhalador Spiriva Respimat

	El inhalador Spiriva Respimat contiene 60 pulsaciones (30 dosis). El indicador de dosis marca, aproximadamente, cuánta medicación queda. Cuando el indicador alcance la zona roja de la escala, aproximadamente queda medicación para 7 días (14 pulsaciones). En este momento necesita una nueva receta médica de Spiriva Respimat. Una vez el indicador de dosis ha alcanzado el final de la zona roja (es decir, se han utilizado las 30 dosis), el inhalador Spiriva Respimat se bloquea automáticamente (no se pueden liberar más dosis). En este punto la base ya no puede girarse más. Como máximo, tres meses después de haber sido utilizado, el inhalador Spiriva Respimat debe desecharse aunque no haya sido utilizado todo el medicamento.
---	--

4.4 Utilización en poblaciones especiales.⁶

Pediatría: EPOC: No existe un uso relevante de Spiriva Respimat[®] en niños y adolescentes menores de 18 años. Asma: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Spiriva Respimat[®] en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes geriátricos pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. En pacientes con insuficiencia de moderada a grave sopesar riesgo/beneficio, ya que la concentración plasmática se ve aumentada.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

4.5 Farmacocinética.⁶

Absorción: Después de la inhalación en voluntarios jóvenes sanos, los datos de excreción urinaria sugieren que aproximadamente el 33% de la dosis inhalada alcanza la circulación sistémica. Se observaron concentraciones plasmáticas máximas de tiotropio 5-7 minutos después de la inhalación. La exposición sistémica a tiotropio tras la inhalación de tiotropio a través del dispositivo Respimat[®] fue similar a la de tiotropio inhalado a través del dispositivo HandiHaler[®].

Distribución: El fármaco tiene una unión a proteínas plasmáticas del 72% y un volumen de distribución de 32 L/kg. Se desconocen las concentraciones locales en el pulmón pero la forma de administración sugiere concentraciones sustancialmente superiores en este órgano. Los estudios en ratas han mostrado que de tiotropio no atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado significativo.

Biotransformación: El grado de biotransformación es bajo. Ello se hace evidente por una excreción urinaria del 74% de la sustancia inalterada. Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos revelan que la vía enzimática puede ser inhibida por los inhibidores del CYP 2D6 (y 3A4), quinidina, ketoconazol y gestodeno.

Eliminación: La semivida efectiva de tiotropio oscila entre 27 y 45 h en pacientes con EPOC. La semivida efectiva fue de 34 horas en pacientes con asma. El aclaramiento total fue de 880 ml/min después de la administración de una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos. El tiotropio administrado intravenosamente se excreta inalterado principalmente en la orina (74%). Después de una inhalación una vez al día por pacientes con EPOC en tratamiento crónico, se alcanzó el estado de equilibrio farmacocinético al cabo del día 7, sin que se produjera una acumulación posterior.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Se dispone de los informe CDER de la FDA para cada una de las dos indicaciones aprobadas: EPOC (2014)⁸ y asma (2015).⁹

En el primero de ellos (**pacientes EPOC estables**) se hace referencia a múltiples ensayos clínicos pivotaes resumidos en la tabla siguiente. El análisis de la eficacia se realizará en base al estudio 205.372¹⁰ por ser el ECA de mayor tamaño muestral y tiempo de seguimiento que evalúa la eficacia del dispositivo Respima[®] en base a variables clínicamente relevantes. El estudio 205.452 será analizado en el apartado de seguridad dado que fue diseñado con objeto de detectar un posible incremento del riesgo cardiovascular y/o mortalidad asociados a tiotropio Handihaler[®] o Respimat[®].

ID Year*	Study Characteristics † - Patient age - Patient characteristics - Study objective, design - Study duration	Treatment groups ‡	N §	Primary efficacy endpoint ¶	Regions and Countries //
Submitted with the initial NDA					
<i>Comparability assessment to Spiriva HandiHaler</i>					
205.127 [1999]	- ≥ 40 yr - COPD by ATS criteria - Dose-ranging, PG - 3 weeks	SR 1.25 mcg QD SR 2.5 mcg QD SR 5.0 mcg QD SR 10 mcg QD SR 20 mcg QD SH 18 mcg QD Pbo R QD Pbo H QD	25 28 25 26 26 25 24 23	FEV ₁ trough at day 21	France
205.249 [2004]	- ≥ 40 yr - COPD - Efficacy and safety, XO - 4 weeks	SR 5 mcg QD SR 10 mcg QD SH 18 mcg QD Pbo QD	131 131 131 131	FEV ₁ trough at end of each 4-week treatment period	US (92%), Canada
205.250 [2003]	- ≥ 40 yr - COPD by ATS criteria - Efficacy and safety, XO - 4 weeks	SR 5 mcg QD SR 10 mcg QD SH 18 mcg QD Pbo QD	76 76 76 76	FEV ₁ trough at end of each 4-week treatment period	Belgium, Netherlands
<i>Stand alone pivotal efficacy and safety studies for Spiriva Respimat</i>					
205.251 [2003]	- ≥ 40 yr - COPD by ATS criteria - Efficacy and safety, PG - 12 weeks	SR 5 mcg QD SR 10 mcg QD A 36 mcg QID Pbo	88 93 89 91	ΔFEV ₁ trough baseline to wk 12	Germany, Italy, Switzerland, South Africa
205.252 [2003]	- ≥ 40 yr - COPD by ATS criteria - Efficacy and safety, PG - 12 weeks	SR 5 mcg QD SR 10 mcg QD A 36 mcg QID Pbo	92 87 89 90	ΔFEV ₁ trough baseline to wk 12	US (57%), Canada
205.254 [2003]	- ≥ 40 yr - COPD by ATS criteria - Efficacy and safety, PG - 48 weeks	SR 5 mcg QD SR 10 mcg QD Pbo QD	332 332 319	ΔFEV ₁ trough baseline to week 48 SGRQ at week 48 TDI at week 48 Number of COPD exacerbations	US (16%), Canada, Europe
205.255 [2005]	- ≥ 40 yr - COPD by ATS criteria - Efficacy and safety, PG - 48 weeks	SR 5 mcg QD SR 10 mcg QD Pbo QD	338 335 334	ΔFEV ₁ trough baseline to week 48 SGRQ at week 48 TDI at week 48 COPD exacerbation	US (16%), Canada, Europe
205.392 [2005]	- ≥ 40 yr - COPD by ATS criteria - Follow up from 254, 255 - 48+ weeks	SR 5 mcg QD SR 10 mcg QD Pbo	456		US (16%), Canada, Europe, Africa, Australia
Submitted with this NDA resubmission					
205.372 [2009]	- ≥ 40 yr - COPD by ATS criteria - Efficacy and safety, PG - 48 weeks	SR 5 mcg QD Pbo QD	1952 1965	ΔFEV ₁ trough baseline to week 48 Time to 1 st COPD exacerbation	US (14.7%), Canada, Europe, Asia, Africa, Australia, Non- U.S. Americas
205.452 [2013]	- ≥ 40 yr - COPD by ATS criteria - Safety - 3.5+ years	SR 2.5 mcg QD SR 5 mcg QD SH 18 mcg QD	5724 5705 5687	All cause mortality Time to 1 st COPD exacerbation	US (20.9%), Canada, Europe, Asia, Africa, Australia, Non- U.S. Americas, Israel
205.458 [2011]	- ≥ 40 yr - COPD by ATS criteria - Comparative PK PD, XO - 4 weeks	SR 2.5 mcg QD SR 5 mcg QD SH 18 mcg QD Placebo	154 154 154 154	PK parameters	Europe

De acuerdo con el informe CDER,⁹ la eficacia de tiotropio en **pacientes asmáticos adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA** ha sido evaluada en los siguientes estudios confirmatorios:

ID Year*	Study Characteristics † - Patient age - Patient characteristics - Study design, objective - Study duration	Treatment groups ‡	N §	Efficacy Variables ¶	Regions and Countries //
Adult patients, age 18 years and older					
<i>Pivotal bronchodilator (or lung function) efficacy and safety studies</i>					
442 [04/11 to 04/12]	- 18 to 74 yr - Mild Asthma, symptomatic on low-dose ICS, FEV ₁ ≥60 to ≤90%, bronchodilator reversibility by ≥12% and ≥200 mL - Parallel arm, DB - 12 weeks	TioR 5 mcg QD PM TioR 2.5 mcg QD PM Placebo	155 154 155	1°: ΔFEV ₁ 0-3 hr baseline to week 12 2°: ΔFEV ₁ trough baseline to week 24	12 countries: USA and Canada (00%) Europe (73%) Others (27%)
418 [09/10 to 11/12]	- 18 to 75 yr - Moderate Asthma, symptomatic on mid-dose ICS, FEV ₁ ≥60 to ≤90%, bronchodilator reversibility by ≥12% and ≥200 mL - Parallel arm, DB - 24 weeks	TioR 5 mcg QD PM TioR 2.5 mcg QD PM Sal 50 mcg BID Placebo	264 262 275 269	1°: ΔFEV ₁ 0-3 hr baseline to week 24 1°: ΔFEV ₁ trough baseline to week 24 2°: Time to first severe asthma exacerbation	11 countries: USA and Canada (22%) Europe (24%) Others (54%)
419 [08/10 to 11/12]	- 18 to 75 yr - Moderate Asthma, symptomatic on mid-dose ICS, FEV ₁ ≥60 to ≤90%, bronchodilator reversibility by ≥12% and ≥200 mL - Parallel arm, DB - 24 weeks	TioR 5 mcg QD PM TioR 2.5 mcg QD PM Sal 50 mcg BID Placebo	253 257 266 254	1°: ΔFEV ₁ 0-3 hr baseline to week 24 1°: ΔFEV ₁ trough baseline to week 24 2°: Time to first severe asthma exacerbation	11 countries: USA and Canada (23%) Europe (27%) Others (50%)
416 [10/08 to 07/11]	- 18 to 75 yr - Severe Asthma, symptomatic on high-dose ICS and LABA, FEV ₁ ≤80%, FEV ₁ /FVC ≤0.7 - Parallel arm, DB - 48 weeks	TioR 5 mcg QD AM Placebo	237 222	1°: ΔFEV ₁ 0-3 hr baseline to week 24 1°: ΔFEV ₁ trough baseline to week 24 Other 1°: Time to first severe asthma exacerbation pooled with study 117	15 countries: USA and Canada (17%) Europe (62%) Others (21%)
417 [10/08 to 07/11]	- 18 to 75 yr - Severe Asthma, symptomatic on high-dose ICS and LABA, FEV ₁ ≤80%, FEV ₁ /FVC ≤0.7 - Parallel arm, DB - 48 weeks	TioR 5 mcg QD AM Placebo	219 234	1°: ΔFEV ₁ 0-3 hr baseline to week 24 1°: ΔFEV ₁ trough baseline to week 24 Other 1°: Time to first severe asthma exacerbation pooled with study 116	15 countries: USA and Canada (21%) Europe (57%) Others (21%)

Dada la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los diferentes estudios y del menor tamaño muestral de estos respecto a los realizados en pacientes con EPOC estable, el análisis de la eficacia de tiotropio se realizará en base a la descripción de los cinco estudios confirmatorios descritos en el informe CDER.⁹

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 5 Principales variables empleadas en los estudios

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable Intermedia o final
Variable principal o secundaria	Tiempo hasta la primera exacerbación	Tiempo desde la aleatorización hasta la primera exacerbación de la EPOC definida como cualquier evento o sintomatología respiratoria de duración de duración ≥3 días que requiriese tratamiento antibiótico y/o corticoide sistémico o bien, un cambio en la medicación para la EPOC.	Final

Variable principal o secundaria	ΔFEV_1 valle	Diferencia entre el volumen espiratorio forzado (mL) en un segundo medido previamente a la administración de tiotropio o placebo.	Intermedia
Variable principal o secundaria	ΔFEV_1 pico 0-3h	Diferencia entre el volumen espiratorio forzado (mL) en un segundo medido en las tres horas siguientes a la administración de tiotropio o placebo	Intermedia
Variable secundaria	ΔFVC valle	Diferencia entre la capacidad vital forzada (mL) entre el día 1 y la semana X desde la aleatorización, medida previamente a la administración de tiotropio o placebo.	Intermedia
Variable secundaria	Exacerbaciones por paciente- año	Tasa de incidencia promedio de exacerbaciones de la EPOC por paciente y año.	Final
Variable secundaria	Tiempo hasta la primera hospitalización por exacerbación de la EPOC	Tiempo desde la aleatorización hasta la primera exacerbación de la EPOC que requiera hospitalización	Final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Efectos adversos	Naturaleza y frecuencia de RAM, efectos adversos que provocaron la discontinuación del tratamiento o causaron la muerte.	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

EPOC estable

Tabla 6. Estudio 205.372¹⁰

Referencia: Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, et al. A one-year trial of tiotropium Respimat® plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med.* 2010;104:1460-72.

- **Nº de pacientes:** 3.991 pacientes
- **Diseño:** Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (336 centros), internacional (31 países), controlado con placebo. La aleatorización se estratificó por centro. El estudio contó con un periodo inicial de 7 días en el que los pacientes fueron entrenados en el empleo del dispositivo Respimat®. Una vez superada esta fase, los pacientes fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento.
- Todos los pacientes disponían de "medicación de rescate" (salbutamol) que podían emplear en cualquier momento así como de otros tratamientos para la EPOC que no fueran anticolinérgicos inhalados.
- **Tratamiento grupo activo (n=1.989):** Tiotropio 5 µg (2 inhalaciones de 2,5µg, cada una con dispositivo Respimat®) administrado una vez al día por la mañana.
- **Tratamiento grupo control (n=2.002):** Placebo (2 inhalaciones con dispositivo Respimat®) una vez al día por la mañana.
- **Criterios de inclusión:** Pacientes con EPOC ≥40 años, FEV₁ pre-broncodilatación ≤60% del valor teórico normal y un cociente FEV₁/FVC ≤70% del valor teórico normal, fumadores o ex-fumadores (historia tabáquica de ≥10 paquetes-año).
- **Criterios de exclusión:** Alteraciones analíticas significativas en hemograma, análisis de orina o en recuento sanguíneo; antecedentes de asma o rinitis alérgica; recuento de eosinófilos ≥600/mm³. Otros criterios de exclusión fueron: uso de oxígeno domiciliario (>1h/día); angina de pecho inestable o infarto agudo de miocardio en los 6 meses previos a la aleatorización; hospitalización por insuficiencia cardíaca en los 12 meses previos.
- **Pérdidas:** 50 pacientes por pérdida de seguimiento (22 grupo activo, 28 grupo control).

- **Tipo de análisis:** Intención de tratar. Superioridad (eficacia) e intención de tratar modificado (seguridad). El análisis de los eventos fatales (seguridad) fue evaluado por un comité independiente.

- **Cálculo de tamaño muestral:** Asumiendo una desviación estándar de 0,229 L para la co-variable principal de eficacia "diferencia en el FEV₁ valle entre el día 1 y la semana 48", se requerirían 3.000 pacientes para **detectar una diferencia de 0.13L** entre grupos (error alfa de 0,05, error beta de 0,01 - potencia estadística =99%). Este tamaño de muestra permitiría detectar una diferencia entre grupos para la variable "tiempo hasta la primera exacerbación" del 15% (HR: 0.85) asumiendo que la proporción de pacientes que experimenta ≥ 1 exacerbaciones a lo largo de un año es del 37,2% en el grupo control (error alfa de 0,05, error beta de 0,2 - potencia estadística =80%).

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Tiotropio N = 1.939	Placebo N = 1.953	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
<i>Resultado principal</i>					
- Pacientes con ≥ 1 exacerbaciones durante el tratamiento	685 (35,3%)	842 (43,1%)	7,8% (4,7% a 10,8%)*	<0,05	13 (10 a 22)*
- ΔFEV₁ valle, semana 48	119 $\pm$ 7 (mL)	18 $\pm$ 7 (mL)	101 (100,6 a 101,4)*	<0,05	--
<i>Resultados secundarios de interés</i>					
- Pacientes con ≥ 1 exacerbaciones que requieren hospitalización durante el tratamiento	161 (8,3%)	198 (10,1%)	1,8% (0,0% a 3,7%)*	n.s.	n.s.
- ΔFVC valle, semana 48	168 $\pm$ 11 (mL)	-1 $\pm$ 11 (mL)	169 (168,3 a 169,7)*	<0,05	--

*Calculados mediante calculadora CASPe. *Calculados mediante calculadora de R. Saracho adaptada de:

<http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one>

RAR y NNT con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

La edad media de los pacientes incluidos fue de 65 años, siendo en su mayoría varones (77%) con un FEV₁ pre-broncodilatación basal del 40% respecto del valor teórico normal. Ambos grupos de tratamiento estaban balanceados respecto a las principales características basales.

A continuación se resumen los tratamientos concomitantes que recibieron los pacientes durante el estudio:

Table 1 Characteristics of all COPD patients at the screening and randomisation visits (treated set). Except for distribution data, all values are means (with standard deviation in parentheses).

	Tiotropium 5 μ g Respimat [®] (n = 1952)	Placebo (n = 1965)
Proportion taking pulmonary medications (%) ^b		
Any medication	79.4	78.3
Long-acting β_2 -agonists	54.2	52.6
Short-acting β_2 -agonists	36.7	37.2
Inhaled corticosteroids	56.0	56.1
Oral corticosteroids	2.4	2.8
Xanthines	23.4	23.0
Mucolytics	9.6	9.1
Short-acting anticholinergics	1.6	1.9
Supplementary oxygen	1.7	1.6

Titropio Respimat demostró superioridad frente a placebo en términos del tiempo hasta la primera exacerbación (HR: 0,69 IC95% 0,63 a 0,77) y del tiempo hasta la primera exacerbación de gravedad moderada-severa que requiere una hospitalización (HR: 0,72 IC95% 0,59 a 0,90).

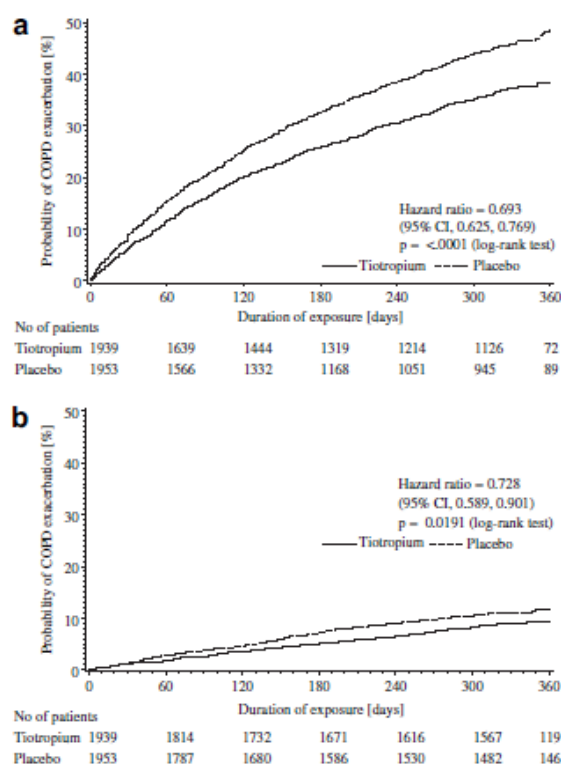


Figure 2 Kaplan–Meier analysis of the probability of a COPD exacerbation during the on-treatment period: a) for all exacerbations; b) for exacerbations requiring hospitalisation.

Se realizó un análisis de subgrupos en función de la administración o no de LABA. Destacó un mayor porcentaje de pacientes GOLD III y IV tratados con LABA (64,5%) respecto a aquellos que no (56,9%). La siguiente tabla describe los principales resultados de eficacia para ambos subgrupos:

Table 6 Results for main efficacy endpoints showing differences between users and non-users of long-acting beta-agonists (LABAs) at randomisation.

	LABA users			LABA non-users		
	Tiotropium 5 µg Respimat®	Placebo	Mean difference or hazard ratio (HR) and 95% CLs	Tiotropium 5 µg Respimat®	Placebo	Mean difference or hazard ratio (HR) and 95% CLs
Mean trough FEV ₁ (SD) at Week 48, ml	105 (9) [n = 1027]	1 (9) [n = 982]	104 (82, 127); ^a $p < 0.0001$	134 (12) [n = 862]	32 (12) [n = 888]	101 (74–129); ^a $p < 0.0001$
Patients (n and %) having ≥1 exacerbation during treatment	436/1051 (41.5%)	485/1025 (47.3%)	HR, 0.759 (0.660, 0.873); $p = 0.0001$	249/888 (28.0)	357/928 (38.5)	HR, 0.633 (0.531, 0.755); $p < 0.0001$

La eficacia de tiotropio vs placebo en términos de las dos co-variables de eficacia mantuvo la significación estadística en el análisis de subgrupos, siendo la magnitud del beneficio de la reducción del tiempo hasta la primera exacerbación mayor en el subgrupo que no recibía LABA.

Asma estable en pacientes adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA

Dada la heterogeneidad clínica de los pacientes asmáticos incluidos en los diferentes estudios confirmatorios de tiotropio Respimat®, la evaluación de la eficacia del fármaco en esta población se fundamenta en el resumen proporcionado en el informe CDER de la FDA⁹ y no en los estudios individuales.

Características basales

Table 5. Selected baseline characteristics at screening for patients in the confirmatory studies

	Adults, 18 yrs and older			Adolescents, 12 to 17 yrs	
	442	418 & 419	416 & 417	456	444
Demographics					
Age, mean in years	43	43	53	14	14
Asthma duration, mean in years	16	22	30	8	8
Smoking status, ex-smoker %	18	16	24	0	0
Laboratory					
Absolute eosinophils, medial ($10^9/L$)	0.33	0.36	0.35	0.43	0.37
Total IgE, median (microgram/L)	520	640	516	1002	1065
Pulmonary function test					
Reversibility, mean pre-post FEV1 Δ in L	0.556	0.483	0.217	0.682	0.670
FEV1, mean in L (pre-bronchodilator)	2.296	2.196	1.571	2.408	2.572
FEV1, mean in L (post-bronchodilator)	2.851	2.679	1.788	3.090	3.241
FVC, mean in L (pre-bronchodilator)	3.412	3.381	2.743	3.213	3.394
FVC, mean in L (post-bronchodilator)	3.850	3.760	3.035	3.752	3.924
FEV1/FVC ratio (pre-bronchodilator)	0.68	0.66	0.58	0.76	0.77
FEV1/FVC ratio (post-bronchodilator)	0.74	0.72	0.59	0.83	0.83

Source: BI Clinical Overview, Table 4.1.2.1.3:2; Table 4.1.2.1.3:3; Table 4.1.2.1.3:5; BI Summary of Clinical Efficacy Table 3.1.9.1.1:1; BI Clinical Trial Report 205.456, Table 11.2.5:1; BI Clinical Trial Report 205.444, Table 11.2.5.1:1

Principales resultados de eficacia

Tiotropio 5 μ g muestra un beneficio estadísticamente significativo en comparación con placebo en **variables espirométricas** como el FEV₁ 0-3h y el FEV₁ valle. La magnitud del beneficio de tiotropio es comparable a la observada con salmeterol (estudios 418 y 419).

Table 6. Summary of lung function efficacy results from confirmatory studies in patients with asthma of varying severity

Study ID *	Treatment in mcg †	n	FEV ₁ 0-3 hr to endpoint, in L			FEV ₁ trough to endpoint, in L		
			Δ from baseline	Diff from placebo		Δ from baseline	Diff from placebo	
				Mean	95% CI		Mean	95% CI
Adult patients, age 18 years and older								
442 (mild) LD ICS	TioR 5 QD	152	0.262	0.128	0.06, 0.20	0.137	0.122	0.05, 0.19
	TioR 2.5 QD PM	151	0.293	0.159	0.9, 0.23	0.125	0.110	0.04, 0.18
	Placebo QD	154	0.134			0.015		
418 (moderate) MD ICS	TioR 5 QD	241	0.250	0.198	0.14, 0.25	0.115	0.152	0.09, 0.21
	TioR 2.5 QD PM	247	0.289	0.236	0.18, 0.29	0.148	0.185	0.13, 0.24
	Sal 50 BID	259	0.266	0.213	0.16, 0.27	0.086	0.123	0.06, 0.18
	Placebo QD	250	0.053			-0.036		
419 (moderate) MD ICS	TioR 5 QD	240	0.244	0.169	0.12, 0.22	0.121	0.133	0.08, 0.19
	TioR 2.5 QD PM	245	0.287	0.211	0.16, 0.26	0.164	0.176	0.12, 0.23
	Sal 50 BID	251	0.252	0.176	0.12, 0.23	0.094	0.106	0.05, 0.16
	Placebo QD	242	0.075			-0.012		
416 (severe) HD ICS + LABA	TioR 5 OD AM	217	0.401	0.086	0.02, 0.15	0.144	0.088	0.03, 0.15
	Placebo QD AM	211	0.315			0.056		
417 (severe) HD ICS + LABA	TioR 5 QD AM	205	0.401	0.154	0.09, 0.22	0.115	0.111	0.05, 0.17
	Placebo QD AM	218	0.248			0.044		

Por el contrario, tiotropio 5 μ g no muestra en pacientes con asma moderado un beneficio estadísticamente significativo en comparación con placebo en términos del **tiempo hasta la primera exacerbación y en la tasa de exacerbaciones**.

Table 8. Asthma exacerbation and asthma worsening, Study 418, Study 419, and Studies 418 and 419 (moderate asthma in adults) pooled (pooling was not pre-specified), all patients (ITT)

Study 418:	TioR 5 (n=261)	Tio R 2.5 (n=259)	Placebo (n=265)
Time to first asthma exacerbation			
Number of patients with at least 1 event (n) %	17 (6.5)	9 (3.5)	24 (9.1)
TioR5 vs Placebo, Hazard ratio (95% CI)			0.7 (0.4, 1.4)
TioR2.5 vs Placebo, Hazard ratio (95% CI)			0.4 (0.2, 0.8)
Rate of asthma exacerbation			
Mean rate of events	0.19	0.08	0.24
TioR5 vs Placebo, Ratio (95% CI), p-value			0.8 (0.6, 1.1)
TioR2.5 vs Placebo, Ratio (95% CI), p-value			0.3 (0.2, 0.5)
Study 419:	TioR 5 (n=252)	Tio R 2.5 (n=256)	Placebo (n=253)
Time to first asthma exacerbation			
Number of patients with at least 1 event (n) %	14 (5.6)	13 (5.1)	19 (7.5)
TioR5 vs Placebo, Hazard ratio (95% CI)			0.7 (0.4, 1.4)
TioR2.5 vs Placebo, Hazard ratio (95% CI)			0.7 (0.3, 1.3)
Rate of asthma exacerbation			
Mean rate of events	0.14	0.13	0.18
TioR5 vs Placebo, Ratio (95% CI), p-value			0.8 (0.5, 1.2)
TioR2.5 vs Placebo, Ratio (95% CI), p-value			0.7 (0.5, 1.1)
Study 418 and Study 419 pooled:	TioR 5 (n=513)	Tio R 2.5 (n=515)	Placebo (n=518)
Time to first asthma exacerbation			
Number of patients with at least 1 event (n) %	31 (6%)	22 (4%)	43 (8%)
Study 418:			
	TioR 5 (n=261)	Tio R 2.5 (n=259)	Placebo (n=265)
TioR5 vs Placebo, Hazard ratio (95% CI)			0.7 (0.5, 1.1)
TioR2.5 vs Placebo, Hazard ratio (95% CI)			0.5 (0.3, 0.8)
Rate of asthma exacerbation			
Mean rate of events	0.16	0.10	0.21
TioR5 vs Placebo, Ratio (95% CI), p-value			0.8 (0.6, 1.0)
TioR2.5 vs Placebo, Ratio (95% CI), p-value			0.5 (0.4, 0.7)
TioR = tiotropium administered via Respimat			
Source: BI Summary of Clinical Efficacy Table 3.2.2.3:1, Table 3.2.2.3:2, CSR 205.418 and 205.419, Tables 15.2.1.4:16, p400-401 and 15.2.1.4:19, p406			

En pacientes con asma severo, tiotropio 5µg si muestra un beneficio estadísticamente significativo en el tiempo hasta la primera exacerbación (NNT anualizado de 17; dato propio). No observándose tal beneficio cuando se expresa en términos del porcentaje de pacientes con al menos una hospitalización por exacerbación asmática: 3,4% vs 4,5% (estudio 416) y 3,7% vs 4,3% (estudio 417).

Table 7. Asthma exacerbation and asthma worsening, study 416 and 417 (severe asthma in adults) pooled, all patients (ITT)

	TioR 5 (n=453)	Placebo (n=454)
Time to first asthma exacerbation		
Number of patients with at least 1 event (n) %	122 (27%)	149 (32%)
TioR5 vs Placebo, Hazard ratio (95% CI), p-value		0.79 (0.62, 1.00), 0.03
Rate of asthma exacerbation		
Mean rate of events	0.53	0.66
TioR5 vs Placebo, Ratio (95% CI), p-value		0.80 (0.64, 1.00), 0.05
TioR = tiotropium administered via Respimat		
Source: BI Clinical Overview Table 4.2.2.2.4:1; BI Summary of Clinical Efficacy Table 3.2.1.2:1, Table 3.2.1.2:2		

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

EPOC estable

Tabla 7 Estudio 205.372¹⁰

Referencia: Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, et al. A one-year trial of tiotropium Respimat® plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med.* 2010;104:1460-72.

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)

Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Randomisation was stratified by study centre and within centres, and performed in blocks to ensure balanced distribution of the treatment groups at any time.	No se explicita cual fue el método empleado para general la secuencia de aleatorización.	Riesgo poco claro
Ocultación de la asignación	Treatment allocation was determined by a computer-generated randomisation code provided by Boehringer Ingelheim. Individuals directly involved in the conduct and analysis of the trial had no access to the allocation sequence until after the trial was completed.		Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Identity of treatments was blinded to investigators, assessors and patients	No se explicita si fue necesario romper el cegamiento del personal para algún paciente. El diferente perfil de efectos adversos de tiotropio respecto del placebo podría afectar al cegamiento efectivo de los participantes.	Riesgo poco claro
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Fatal events, cause of death, and relationship between study treatment and fatal events were reviewed by an independent committee consisting of two chest physicians, a cardiologist and a statistician.	La evaluación de la eficacia no fue realizada por un comité independiente. No se especifica si los investigadores responsables de la adjudicación de los eventos estaban cegados.	Riesgo poco claro
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Of 5483 patients screened, 3991 were randomly allocated study treatment. Seventy-four patients at one centre were excluded from safety and efficacy analyses because of uncertainty about assignment and administration of study treatment, and a further 25 patients at two other centres were excluded from efficacy analyses because of serious non-compliance or questionable data.	El número total de pérdidas por cada brazo del estudio fue inferior al 1% (2% incluyendo los pacientes del centro excluido del análisis).	Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	The treated set (for safety analyses) therefore comprised 3917 patients and the full analysis set (for efficacy analyses) comprised 3892 patients.	Análisis por intención de tratar (eficacia) o por ITT modificado (seguridad).	Bajo riesgo

Asma estable en pacientes adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA

Los estudios considerados en la evaluación de la eficacia son de diseño correcto en cuanto a los procedimientos de aleatorización, cegamiento de los participantes y medida y evaluación de los resultados. Por ello son calificados como estudios con un bajo riesgo de sesgo.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

EPOC estable

Tabla 8 Estudio 205.372¹⁰

Referencia: Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, et al. A one-year trial of tiotropium Respimat® plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med.* 2010;104:1460-72.

Cuestionario sobre la aplicabilidad de un ensayo clínico

	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI/NO	Consideramos adecuado el placebo como alternativa a tiotropio en pacientes en tratamiento con LABA. No obstante, aproximadamente el 50% de los pacientes GOLD 3-4 no recibían tratamiento con broncodilatadores de acción larga. En este caso el comparador más adecuado habría sido un fármaco activo como salmeterol.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI/NO	Tiotropio demuestra un beneficio en variables tanto espirométricas (relevancia clínica dudosa) como en otras de carácter final como el tiempo hasta la primera exacerbación. Por el contrario, no muestra una reducción en el número de hospitalizaciones por EPOC aunque sí en el tiempo hasta la primera hospitalización por exacerbación.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Incluye tanto variables espirométricas como finales
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI/NO	Los distintos grupos poblaciones candidatos a ser tratados con tiotropio están bien representados en el ensayo, con excepción de la exclusión de aquellos pacientes con angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio en los 6 meses previos a la aleatorización o con un episodio de hospitalización por insuficiencia cardíaca en los 12 meses previos o aquellos con oxigenoterapia domiciliaria.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI/NO	El Estudio 205.372 incluyó exclusivamente pacientes EPOC en fase estable, teniendo lugar íntegramente en el ámbito ambulatorio. <u>Por ello, los resultados del estudio no avalarían la eficacia y seguridad de tiotropio en pacientes hospitalizados por exacerbación de su enfermedad respiratoria.</u>

Asma estable en pacientes adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA

Los estudios considerados tienen una adecuada validez externa en lo que respecta a los comparadores empleados, la relevancia clínica del beneficio observado y las características de las poblaciones incluidas, lo que permite su aplicabilidad a nuestro entorno. No obstante y, al igual que en los pacientes EPOC, se trata de poblaciones en situación de estabilidad por lo que no es posible extrapolar el beneficio y la seguridad de tiotropio en pacientes asmáticos con episodios de exacerbación.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

EPOC estable

Titropio Respimat® demostró superioridad frente a placebo en la mejora de variables espirométricas como el FEV₁ y en términos del tiempo hasta la primera exacerbación y del tiempo hasta la primera exacerbación que requiere una hospitalización. No demostró un beneficio en términos del porcentaje de pacientes con ≥1 exacerbaciones que requieren hospitalización.

En el cálculo del tamaño muestral del estudio, se consideró necesaria la detección de una diferencia de 130 mL para mostrar la superioridad de tiotropio frente a placebo, obteniéndose finalmente una mejora del FEV₁ de 101 mL, lo que orienta hacia un beneficio sin relevancia clínica.

No se proporciona información respecto al promedio de días que se retrasa la primera exacerbación con o sin hospitalización ni tampoco es posible estimarlo a través de las curvas de supervivencia. No obstante, si es posible interpretar que el beneficio de tiotropio en el tiempo hasta la primera hospitalización por exacerbación se observa transcurridos al menos 120 días desde el inicio del tratamiento. Asimismo, Tiotropio Respimat[®]

Todo ello parece indicar de forma global un beneficio de tiotropio clínicamente relevante en comparación con placebo en el contexto de pacientes estables y considerando un horizonte temporal amplio.

Asma estable en pacientes adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA

Tiotropio ha mostrado un beneficio estadísticamente significativo en variables intermedias como el FEV₁ 0-3h y el FEV₁ valle. Existe controversia respecto a la magnitud del beneficio en dichas variables que se consideraría clínicamente relevante. Cheyne et al.¹² establecen en 150 mL el límite inferior a partir del cual una mejora en el FEV₁ valle sería considerada como clínicamente relevante. De acuerdo con este criterio, el beneficio de tiotropio en pacientes asmáticos pretratados sería de relevancia clínica incierta.

Por otro lado, tiotropio no ha mostrado un beneficio en variables finales como son el tiempo hasta la primera exacerbación y la tasa anual de exacerbaciones en pacientes con asma moderada. Sí ha mostrado un beneficio estadísticamente significativo en términos de una reducción del tiempo hasta la primera exacerbación. Por el contrario, tal beneficio no se observa en la reducción del número de hospitalizaciones por exacerbaciones asmáticas.

Por tanto, existe incertidumbre respecto al beneficio real de tiotropio en pacientes adultos asmáticos pre-tratados, especialmente en aquellos pacientes de menor gravedad.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No procede

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y metanálisis que evaluaran mediante estadística frecuentista la eficacia de tiotropio en pacientes adultos asmáticos estables tratados con corticoides y agonistas beta o en pacientes EPOC estables en fecha 02/03/2016 en Medline (vía PubMed) de acuerdo con la siguiente estrategia: (((chronic obstructive pulmonary disease[MeSH Terms]) OR asthma[MeSH Terms])) AND tiotropium[Title/Abstract] Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis. Se obtuvieron 97 resultados. Tres de ellos evaluaban la eficacia de tiotropio en comparación con placebo,¹¹ ipratropio¹² o LABA¹³ en pacientes EPOC. Uno de ellos evaluaba la eficacia de tiotropio en pacientes adultos con asma no adecuadamente controlada.¹⁴

EPOC estable

De acuerdo con el trabajo de [Karner et al.¹¹](#) que incluyó un total de 22 ECA con un periodo de seguimiento superior a los tres meses, tiotropio mostró en comparación con placebo un beneficio en términos de mejora de la calidad de vida, reducción del riesgo de exacerbaciones y de las hospitalizaciones por exacerbaciones. No se observó un beneficio para las variables hospitalizaciones por cualquier causa o mortalidad.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Placebo	Tiotropium			
Number of patients with one or more exacerbations Follow-up: 3 to 48 months	442 per 1000	382 per 1000 (357 to 408)	OR 0.78 (0.70 to 0.87)	23,309 (22 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ¹
Number of patients with one or more exacerbations requiring hospitalisation Follow-up: 3 to 48 months	131 per 1000	113 per 1000 (98 to 131)	OR 0.85 (0.72 to 1.00)	22,852 (21 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ²
Number of patients with one or more hospitalisations for any cause Follow-up: 3 to 48 months	234 per 1000	234 per 1000 (212 to 257)	OR 1.00 (0.88 to 1.13)	20,963 (19 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ²
Mortality Follow-up: 3 to 48 months	49 per 1000	48 per 1000 (43 to 54)	OR 0.98 (0.86 to 1.11)	23,309 (22 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ²

[Cheyne et al.¹²](#) evaluaron la eficacia de tiotropio respecto a ipratropio en pacientes con EPOC por medio de 2 ECA con un periodo de seguimiento superior a los tres meses. Concluyen que tiotropio respecto a ipratropio se asocia con una mejora en la función pulmonar (medida mediante el FEV₁ a las 12 semanas) y en la calidad de vida, una reducción de las exacerbaciones por EPOC y de aquellas que conllevaron una hospitalización. A su vez, tiotropio se relacionó con una menor frecuencia de eventos adversos. **Se define como clínicamente relevante una mejora en la función pulmonar medida mediante el FEV₁ valle de al menos 150 mL.**

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ipratropium	Tiotropium				
Change in baseline trough FEV ₁ Follow-up: 12 weeks	The mean drop in trough FEV ₁ was 20 to 30 mL in the ipratropium group	The mean change from baseline in trough FEV ₁ in the tiotropium group was 109 mL better (80 to 137 better)		1073 (2)	Moderate ¹	MCID = 150 mL
All-cause serious adverse events Follow-up: 12 weeks to 12 months	176 per 1000	97 per 1000 (68 to 135)	OR 0.50 (0.34 to 0.73)	1073 (2)	High	
Hospital admissions (all-cause) Follow-up: 12 weeks	84 per 1000	30 per 1000 (14 to 65)	OR 0.34 (0.15 to 0.76)	538 (1)	Moderate ²	There were also fewer hospitalisations due to exacerbations in the tiotropium group OR 0.56 (95% CI 0.31 to 0.99)
Mortality (all-cause) Follow-up: 12 weeks to 12 months	11 per 1000	15 per 1000 (5 to 47)	OR 1.39 (0.44 to 4.39)	1073 (2)	Moderate ³	

Quality of life (measured with the SGRQ). The SGRQ scale runs from 0 to 100 and lower on the scale indicates a better quality of life. Follow-up: 12 months	The mean SGRQ score was 44 (SD 13) on ipratropium	The mean SGRQ in the tiotropium group was 3.3 better (0.97 to 5.63 better)		535 (1)	Moderate ²	MCID = 4 points
Patients with one or more exacerbations. Follow-up: 12 weeks to 12 months	297 per 1000	231 per 1000 (180 to 286)	OR 0.71 (0.52 to 0.95)	1073 (2)	High	
Withdrawals. Follow-up: 12 weeks to 12 months	193 per 1000	122 per 1000 (89 to 166)	OR 0.58 (0.41 to 0.83)	1073 (2)	High	

Chong et al.¹³ evaluaron la eficacia de tiotropio respecto a la monoterapia con LABA en pacientes EPOC por medio de 7 ECA con un total de 12.223 pacientes. Concluyen que existe incertidumbre respecto a la existencia de diferencias en la mejora de la calidad de vida. Por el contrario, observan un mayor beneficio de tiotropio en la prevención de exacerbaciones y hospitalizaciones por EPOC. No observan diferencias estadísticamente significativas en las hospitalizaciones por cualquier causa ni en mortalidad. El beneficio en términos de mejora de la función pulmonar fue similar para ambos grupos.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	LABA	Tiotropium				
Quality of life (SGRQ). Follow-up: 3 to 12 months	See comment	See comment	Not estimable	4935 (4 studies)	See comment	The results were not pooled because of substantial heterogeneity between the studies
Patients with 1 or more exacerbations. Follow-up: 3 to 12 months	29 per 100	26 per 100 (25 to 28)	OR 0.86 (0.79 to 0.93)	12,123 (6 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Mortality (all-cause). Follow-up: 3 to 12 months	14 per 1000	11 per 1000 (8 to 15)	OR 0.82 (0.60 to 1.13)	12,123 (6 studies)	⊕○○○ very low ^{1,2,3}	

Asma estable en pacientes adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA

Tien et al.¹⁴ evaluaron la eficacia de la adición de tiotropio al tratamiento estándar en pacientes asmáticos inadecuadamente controlados. Incluyeron un total de seis ECA con un seguimiento igual o superior a cuatro semanas. Tiotropio en comparación con placebo mostró un beneficio en variables espirométricas. A su vez, mostró un beneficio en la calidad de vida que fue considerado sin relevancia clínica.

A.

Study or Subgroup	Tiotropium			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Kerstjens 2012 trial-2	0.397	0.382	216	0.245	0.381	232	27.3%	0.15 [0.08, 0.22]	
Kerstjens 2012 trial-1	0.367	0.4	237	0.295	0.387	222	26.7%	0.07 [-0.00, 0.14]	
NCT01122680	0.602	0.404	77	0.489	0.404	74	10.4%	0.11 [-0.02, 0.24]	
NCT01152450	0.468	0.427	90	0.337	0.427	90	11.0%	0.13 [0.01, 0.26]	
NCT01233284	0.304	0.335	143	0.116	0.324	144	24.5%	0.19 [0.11, 0.26]	
Total (95% CI)			763			762	100.0%	0.13 [0.09, 0.18]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 5.13$, $df = 4$ ($P = .27$); $I^2 = 22\%$
Test for overall effect: $Z = 5.90$ ($P < .001$)

B.

Study or Subgroup	Tiotropium			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Kerstjens 2012 trial-2	0.155	0.338	216	0.063	0.35	232	29.9%	0.09 [0.03, 0.16]	
Kerstjens 2012-trial-1	0.129	0.385	237	0.087	0.372	222	26.5%	0.04 [-0.03, 0.11]	
NCT01122680	0.442	0.395	77	0.292	0.387	74	9.8%	0.15 [0.03, 0.27]	
NCT01152450	0.275	0.417	90	0.143	0.417	90	10.3%	0.13 [0.01, 0.25]	
NCT01233284	0.149	0.323	143	0.006	0.324	144	23.5%	0.14 [0.07, 0.22]	
Total (95% CI)			763			762	100.0%	0.10 [0.06, 0.14]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 4.90$, $df = 4$ ($P = .30$); $I^2 = 18\%$ Test for overall effect: $Z = 4.80$ ($P < .001$)

C.

Study or Subgroup	Tiotropium			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
NCT01122680	0.497	0.395	77	0.363	0.387	74	12.2%	0.13 [0.01, 0.26]	
NCT01233284	0.203	0.323	143	0.025	0.324	144	26.4%	0.18 [0.10, 0.25]	
Kerstjens 2012-trial-1	0.289	0.369	237	0.217	0.372	222	30.0%	0.07 [0.00, 0.14]	
Kerstjens 2012 trial-2	0.31	0.353	216	0.172	0.35	232	31.5%	0.14 [0.07, 0.20]	
Total (95% CI)			673			672	100.0%	0.13 [0.08, 0.18]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 4.43$, $df = 3$ ($P = .22$); $I^2 = 32\%$ Test for overall effect: $Z = 5.31$ ($P < .001$)Fig. 3. Effects of tiotropium versus placebo on FEV₁. A. Change in peak FEV₁. B. Change in trough FEV₁. C. Change in area under the curve of the first 3 h of FEV₁.

El beneficio global de tiotropio en términos del FEV₁ valle, FEV₁ pico y del AUC FEV₁ 0-3h fue considerado clínicamente relevante por los autores, al contrario que en el trabajo de Cheyne et al.¹²

5.3.b Comparaciones indirectas (CII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 02/03/2016 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (vía PubMed) de metanálisis en red que evaluaran comparativamente la eficacia de tiotropio en pacientes asmáticos adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA o en pacientes EPOC estables, de acuerdo con la siguiente estrategia: (((network[Title/Abstract]) AND meta-analysis[Title/Abstract])) AND ((chronic obstructive pulmonary disease[MeSH Terms]) OR asthma[MeSH Terms]). Se obtuvieron 25 resultados. Tres de ellos evaluaban comparativamente la eficacia de tiotropio en pacientes EPOC.¹⁵⁻¹⁷

EPOC estable

Los tres trabajos concluyen la existencia de un efecto de clase entre los distintos LAMA (aclidinio, glicopirronio y tiotropio) en pacientes con EPOC manifestado en un beneficio similar en términos de variables espirométricas (FEV₁ a las 24 semanas), calidad de vida medida mediante la escala SGRQ y prevención de exacerbaciones moderadas-severas. Asimismo, Kew et al.¹⁷ describen un beneficio de magnitud similar para la monoterapia con LAMA o LABA en la mejora de la calidad de vida y de la función pulmonar, medidos a las 12 semanas.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede

5.4 Evaluación de fuentes secundarias**5.4.1 Guías de Práctica clínica**EPOC estable**Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2016³**

Destacan un efecto broncodilatador de tiotropio de magnitud similar al de indacaterol así como su beneficio en la prevención de las exacerbaciones y hospitalizaciones por EPOC y en la mejora de la función pulmonar y la calidad de vida (Nivel A de evidencia). Establece que la elección de tiotropio u otro anticolinérgico debe basarse en su disponibilidad y coste así como en la respuesta clínica de cada paciente.

Guía Española de la EPOC (GesEPOC)²

Establecen la ausencia de diferencias clínicamente relevantes entre los distintos LAMA y por tanto la validez de cualquiera de ellos como tratamiento de primera línea en pacientes EPOC con independencia de su fenotipo con excepción del fenotipo mixto en el que el tratamiento de primera elección sería la combinación ICS + LABA.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁵

Considera el empleo de tiotropio o cualquier otro LAMA en pacientes inadecuadamente controlados con SABA, SAMA o LABA+ICS con independencia del valor del FEV₁. También recomienda su empleo en pacientes en tratamiento con LABA en monoterapia y un FEV₁ ≥50%.

Asma estable en pacientes adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA

Global Initiative for Asthma (GINA). 2015⁴

Destacan el beneficio de tiotropio en la función pulmonar y en la reducción del empleo de medicación sintomática en pacientes seleccionados con unos síntomas no controlados y una limitación persistente del flujo aéreo a pesar del empleo de dosis moderadas-altas de ICS y LABA. Tiotropio es el único LAMA aprobado por la AEMPS en esta indicación.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientesEPOC estable**National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁵**

La elección de un LAMA u otro dependerá de la respuesta individual del paciente y sus preferencias así como el beneficio potencial del fármaco en la reducción de las exacerbaciones, sus posibles efectos adversos y coste. La eficacia de un broncodilatador no debe evaluarse únicamente por la función pulmonar. Debe incluir también su beneficio en la mejora de los síntomas respiratorios, tolerancia al ejercicio y a las actividades básicas de la vida diaria y la rapidez del alivio sintomático.

Haute Autorité de Santé (HAS)¹⁸

Considera que el beneficio terapéutico de tiotropio Respimat® en esta indicación es importante siendo una alternativa de primera línea válida en pacientes con inadecuada respuesta al tratamiento con broncodilatadores de acción corta. Caracteriza a tiotropio Respimat como Categoría V: ausencia de beneficio clínico respecto a Spiriva Handihaler®.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)¹⁹

Recomienda el empleo de tiotropio Respimat como una alternativa al resto de LAMA (glicopirronio y aclidinio).

Servei Català de la Salut (CatSalut)²⁰

Recomienda el empleo de tiotropio respecto al resto de LAMA (aclidinio, glicopirronio y umeclidinio) como tratamiento de primera línea de pacientes EPOC grupos B, C y D según la clasificación GOLD. En pacientes del grupo A, tiotropio una alternativa en caso de inadecuada respuesta a SABA o SAMA.

Asma estable en pacientes adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA**National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²¹**

Considera su prescripción en pacientes adultos tratados con una dosis equivalente de 800 µg/día de budesonida y un LABA. Tiotropio sería una alternativa más a otras estrategias terapéuticas: Incrementar la dosis diaria de ICS hasta 2.000 µg/día de beclometasona o equivalentes; añadir al tratamiento un antagonista del receptor de leucotrienos (montelukast o zafirlukast), añadir teofilina de liberación modificada o añadir un SABA (salbutamol).

Haute Autorité de Santé (HAS)²²

Considera que el beneficio terapéutico de tiotropio Respimat® en esta indicación es importante siendo una alternativa de segunda línea válida en pacientes adultos asmáticos en tratamiento con ICS (≥800µg/día de budesonida o equivalente) y LABA y que han tenido en el año previo una o varias exacerbaciones asmáticas.

5.4.3 Opiniones de expertos

No procede

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica**

Las reacciones adversas comúnmente asociadas con tiotropio Respimat® tanto en pacientes EPOC como en adultos asmáticos son: sequedad de boca y sensación de sed, tos, faringitis, disfonía, sinusitis y erupción cutánea.⁹

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

La evaluación de la seguridad de tiotropio se fundamenta en los resultados del estudio UPLIFT por ser este el estudio comparativo con placebo que incluyó un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado.

La siguiente tabla incluye las reacciones adversas graves con una incidencia >1% en cualquiera de los dos grupos del estudio.

Tabla 9. Evaluación de la seguridad. Estudio UPLIFT²³

Referencia: Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359:1543-54.

RAM graves (por paciente-año)	Tiotropio Respimat® N=2.986	Placebo N=3.006	RAR (IC 95%)**	NNH o NND (IC 95%)**
- Angina	1,8%	1,2%	--	--
- Fibrilación auricular	2,5%	2,6%	--	--
- Insuficiencia cardíaca	2,0%	1,6%	--	--
- Insuficiencia cardíaca congestiva	1,0%	1,6%	0,6% (0,1 a 1,2)	-156 (-1000 a -84)
- Enfermedad arteri coronaria	0,7%	1,2%	--	--
- Infarto agudo de miocardio	2,3%	3,2%	1,0% (0,1 a 1,8)	-105 (-1000 a -56)
- Bronquitis	1,0%	1,2%	--	--
- Exacerbaciones EPOC	27,2%	32,5%	5,2% (2,9 a 7,6)	-20 (-14 a -35)
- Disnea	1,3%	2,1%	0,8% (0,2 a 1,5)	-124 (-500 a -67)
- Neumonía	11,5%	11,0%	--	--
- Insuficiencia respiratoria	3,0%	4,4%	1,4% (0,4 a 2,3)	-72 (-250 a -44)

*Calculados mediante calculadora CASPe. **RAR y NNH o NND con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No procede

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

Singh et al. publicaron un metanálisis de 29 estudios (25 con Spiriva Handihaler y 4 con Spiriva Respimat) que asociaba al empleo de SAMA y LAMA un incremento del riesgo de ictus, muerte de origen cardiovascular e infarto agudo de miocardio en comparación con placebo.²⁴

Figure 2. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Inhaled Anticholinergics vs Control for Major Adverse Cardiovascular Outcomes Composite

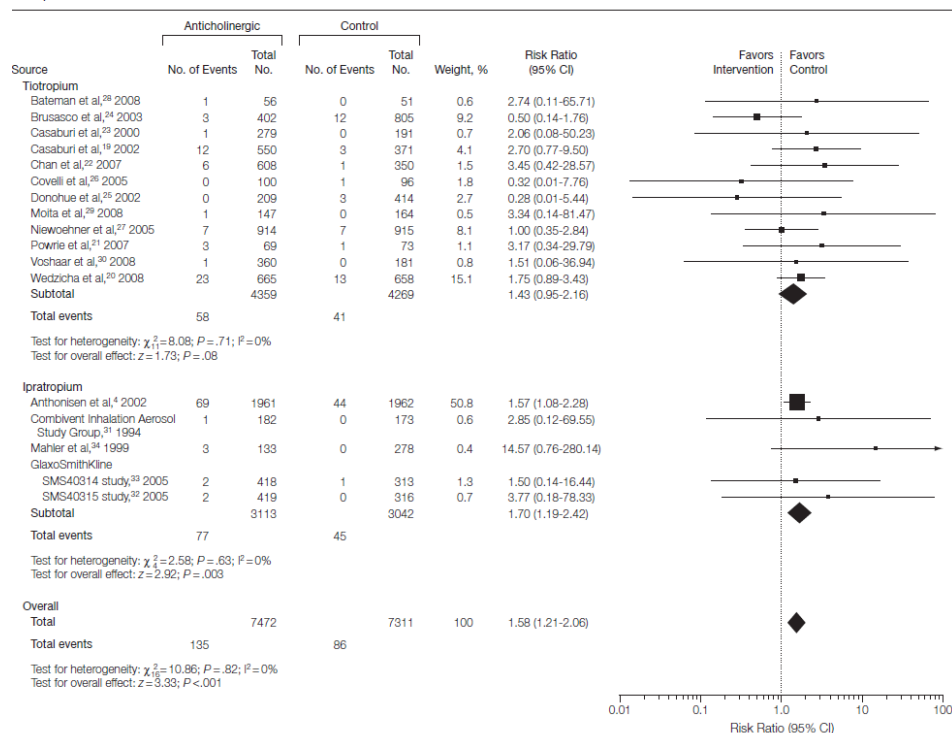


Table 4. Results of Meta-Analysis on Individual End Points of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction (MI), Stroke, and All-Cause Mortality With Inhaled Anticholinergics

Outcome	No. of RCTs	Reference No.	No./Total No.		RR (95% CI)	P Value	I ² , % [§]
			Inhaled Anticholinergic	Controls			
Cardiovascular death	12	4, 19-21, 23-25, 27, 29, 30, 31, 33	57/6156	31/6220	1.80 (1.17-2.77)	.008	0
MI	11	4, 19-22, 24, 26, 28, 31-33	68/5430	43/5168	1.53 (1.05-2.23)	.03	0
Stroke	7	4, 19, 20, 24, 32-34	25/4548	18/4703	1.46 (0.81-2.62)	.20	0
All-cause mortality	17	4, 19-34	149/7472	115/7311	1.26 (0.99-1.61)	.06	2

Abbreviations: CI, confidence interval; RCT, randomized controlled trial; RR, relative risk.

[§]Test for statistical heterogeneity.

Por este motivo, entre otros, se llevaron a cabo los estudios UPLIFT y TIOSPIR con 6.000 y 17.135 pacientes respectivamente, no observándose en ninguno de ellos un incremento del riesgo de mortalidad, ictus, muerte de origen cardiovascular o infarto agudo de miocardio asociado a tiotropio.

La revisión independiente por la FDA de la seguridad de tiotropio Respimat[®] no ha identificado un incremento del riesgo de sufrir alguno de estos eventos adversos con el correspondiente dispositivo.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales^{6,7}

De acuerdo con su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con **glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga**.

Riesgo cardiovascular. Tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con: infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (NYHA Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

Insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Embarazo. Los datos sobre el uso de tiotropio en mujeres embarazadas son muy limitados. Los estudios en animales no muestran efectos nocivos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva a dosis clínicamente relevantes. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Spiriva Respimat[®] durante el embarazo.

Lactancia. Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. A pesar de que los estudios en roedores muestran que el bromuro de tiotropio se excreta sólo en pequeñas cantidades en la leche materna, el uso de Spiriva Respimat[®] no se recomienda durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con Spiriva Respimat[®] debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Spiriva Respimat[®] para la mujer.

Fertilidad. No se dispone de datos clínicos de tiotropio sobre la fertilidad. Un estudio preclínico con tiotropio no mostró indicios de ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Pediatría. Spiriva Respimat[®] no está autorizado en ninguna de sus indicaciones en población pediátrica. La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Spiriva Respimat[®] en todos los subgrupos de población pediátrica en EPOC. A su vez, ha concedido un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del asma.

Contraindicaciones. Spiriva Respimat® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bromuro de tiotropio, a la atropina o a sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a cualquiera de los excipientes.

Interacciones. Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos habitualmente utilizados en el tratamiento de la EPOC y asma, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, corticoides orales e inhalados, antihistamínicos, mucolíticos, modificadores de leucotrienos, cromonas, tratamiento con anti-IgE sin evidencia clínica de interacciones. El uso de agonistas β de acción prolongada o corticosteroides inhalados (LABA o ICS) no se ha visto que alteren la exposición a tiotropio. La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros medicamentos conteniendo anticolinérgicos no se ha estudiado y por lo tanto, no se recomienda

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Tabla 10. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Medicamento			
	Ipratropio, bromuro 20 µg/inh (200 dosis)	Tiotropio, bromuro 2,5 µg/inh (30 dosis)	Aclidinio, bromuro 322 µg/inh (60 dosis)	Glicopirronio, bromuro 44 µg/inh (30 dosis)
Precio unitario (dosis) - PVL - PVP + IVA	3,67 € 5,73 €	31,72 € 47,61 €	31,72 € 47,61 €	31,72 € 47,61 €
Posología	40 µg / 6-8h	5 µg / 24h	322 µg / 12h	44 µg / 24h
Coste día*	0,11 € - 0,15 €	1,1 €	1,1 €	1,1 €
Coste tratamiento/año - Según PVL - Según PVP+ IVA	40,2 € - 54,8 € 62,7 € - 83,7 €	401,5 € 579,2 €	401,5 € 579,2 €	401,5 € 579,2 €
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	--	+ 346,7 € (PVL) + 495,5 € (PVP + IVA) (vs ipratropio 40µg/6h)		

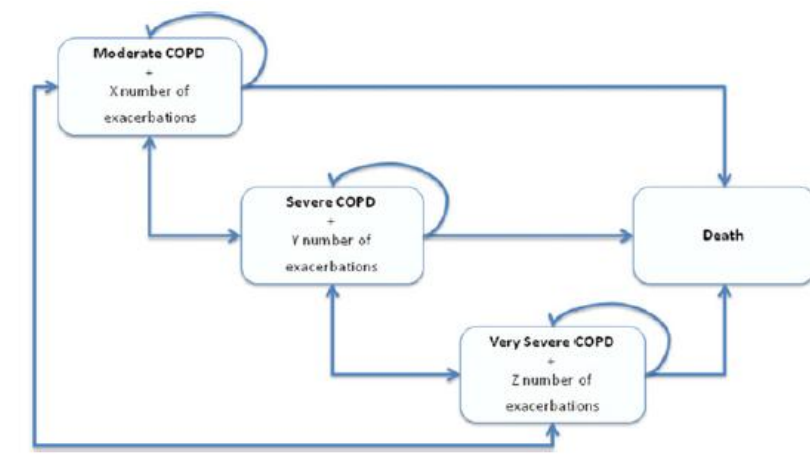
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

En fecha 04/03/15 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed) con objeto de identificar evaluaciones completas publicadas en los últimos cinco años que evaluaran comparativamente tiotropio con otras alternativas terapéuticas, de acuerdo a la siguiente estrategia: (tiotropium[Title/Abstract]) AND (((cost-utility[MeSH Terms]) OR cost-benefit[MeSH Terms]) OR cost-effectiveness[MeSH Terms]). No hubo restricción de idiomas ni temporal. Se localizaron 15 referencias. Dos de ellas realizaban una evaluación económica completa de la adición de tiotropio a la terapia convencional en pacientes asmáticos y EPOC, respectivamente.^{25,26} Un tercer estudio,²⁷ comparaba la eficiencia de tiotropio vs salmeterol en pacientes EPOC.

EPOC estable

Hettle et al. evalúan la eficiencia de tiotropio frente a la terapia habitual (ICS $\pm$ LABA $\pm$ teofilinas) en pacientes EPOC mediante un análisis coste-utilidad.

Para el diseño del modelo económico se emplearon los resultados del estudio UPLIFT. La simulación se realizó mediante un modelo de Markov estructurado en cuatro estados de salud mutuamente excluyentes y coincidentes con los grados de severidad de la enfermedad de acuerdo con la clasificación GOLD. La duración de cada ciclo fue de un mes. La perspectiva del análisis económico fue la del Sistema de Salud Británico (NHS) y belga, separadamente. El horizonte temporal fue de cuatro años, equivalente al periodo de seguimiento del estudio UPLIFT. La tasa de descuento anual aplicada fue del 3,5 (perspectiva británica) y del 3% y 1,5% (perspectiva belga).



La mayor parte de los firmantes del trabajo son empleados directos o indirectos del laboratorio fabricante o bien, han recibido honorarios del mismo por labores de consultoría.

De acuerdo con los resultados obtenidos para el caso-base desde la perspectiva británica, tiotropio se relacionó con un beneficio adicional de 0.051 AVACs en comparación con la terapia habitual y una inversión adicional de £796 obteniéndose un RCEI de £15.567 por AVAC adicional.

La figura siguiente muestra la curva de aceptabilidad a pagar obtenida en el análisis de sensibilidad. Para un umbral de disponibilidad a pagar de £20.000, la probabilidad de que tiotropio sea una intervención eficiente sería ligeramente superior al 50% lo que orienta a la calificación de tiotropio como un fármaco ineficiente en esta indicación para aquellos escenarios más restrictivos.

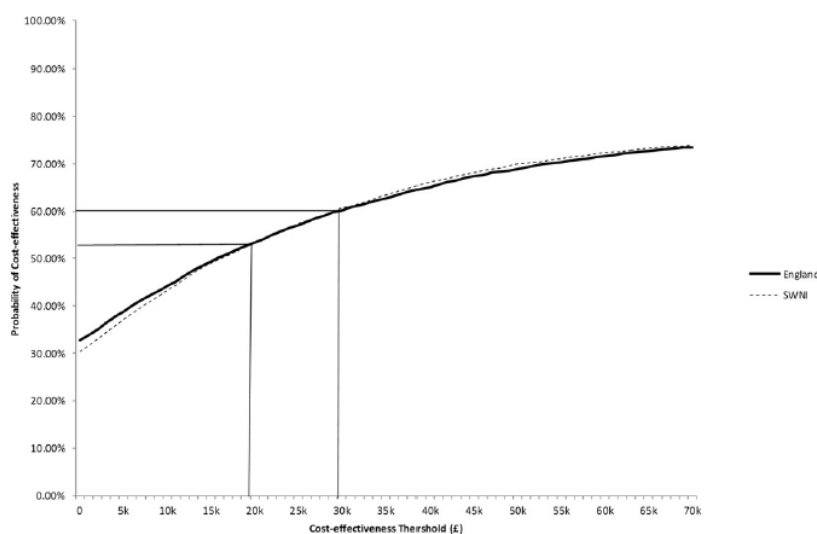


Figure 4 Cost-effectiveness acceptability curve for England and SWNI.

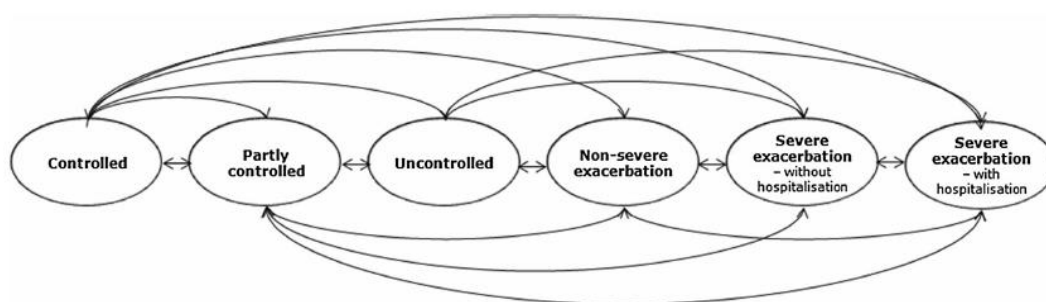
De acuerdo con el trabajo de Hoogendoorn et al.²⁷, tiotropio sí sería una alternativa eficiente en comparación con salmeterol con un RCEI de 3.488 € por AVAC, en base a los resultados del estudio POET-COPD, considerando la perspectiva del Sistema de Salud Alemán y un horizonte temporal de 5 años.

Asma estable en pacientes adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA

En el trabajo de Willson J, et al.²⁶ se evalúa mediante un análisis coste-utilidad la eficiencia de tiotropio en comparación con el tratamiento habitual en pacientes asmáticos con un inadecuado control a pesar del tratamiento con ICS + LABA.

Para el diseño del modelo económico, se consideraron los resultados de eficacia y seguridad de los estudios PrimoTinA-asthma. La simulación se realizó mediante un modelo de Markov estructurado en siete estados de salud mutuamente excluyentes y con una duración por ciclo de una semana. La perspectiva del análisis económico fue la del Sistema de Salud Británico (NHS). El horizonte temporal fue toda la vida de los pacientes hasta un máximo de 100 años. La tasa de descuento anual aplicada fue del 3,5%.

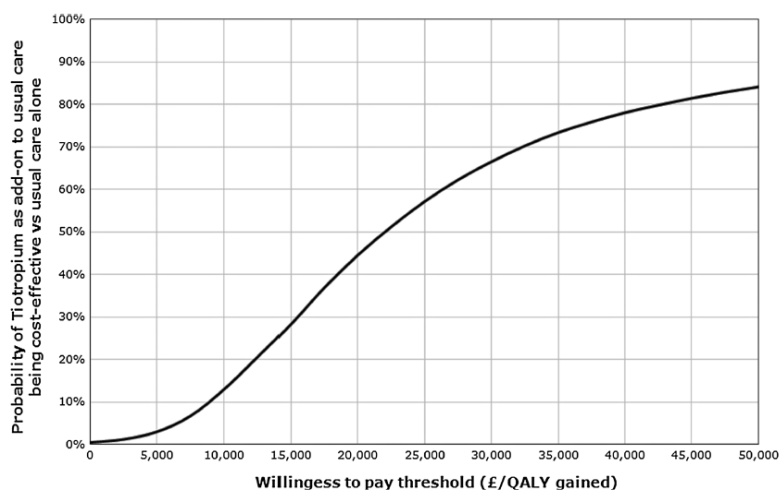
Uno de los autores es empleado del laboratorio fabricante de Spiriva Respimat®, mientras que otros dos han recibido honorarios del mismo por labores de consultoría y por su participación en el presente trabajo.



Note: Patients can transition to death from any model health state

De acuerdo con los resultados obtenidos para el caso-base, tiotropio se relacionó con un beneficio adicional de 0.24 AVACs en comparación con la terapia habitual basada en ICS+LABA. Esto supuso una inversión adicional de £5.238 obteniéndose un RCEI de £21.906 por AVAC adicional.

La figura siguiente muestra la curva de aceptabilidad a pagar obtenida en el análisis de sensibilidad. Para un umbral de disponibilidad a pagar de £20.000, la probabilidad de que tiotropio sea una intervención eficiente sería del 45% lo que orienta a la calificación de tiotropio como un fármaco ineficiente en esta indicación para aquellos escenarios más restrictivos.



7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital**Tabla 13 Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual**

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
1.500*	+ 28,05 € ⁺	- no procede -	42.075 €	- no procede -
	-2,8 €			

*Dato aproximado a partir del consumo hospitalario de ipratropio bromuro 20 µg/inh (periodo Enero-Diciembre 2015).

+En comparación con la terapia de referencia empleada en el centro: ipratropio bromuro 20 µg/inh.

oferta económica del laboratorio fabricante para el CHV. Dato confidencial.

Se estima que durante un año serán tratados con Spiriva Respimat[®] en el Hospital Universitario de Vic un total de 1.500 pacientes. El coste anual adicional para el hospital respecto del tratamiento convencional (ipratropio bromuro 20 µg/inh) será de 42.075 € (según oferta económica actual). Asumiendo la existencia de un efecto de clase entre tiotropio e ipratropio y el breve periodo de tiempo durante el cual el paciente recibe tratamiento broncodilatador en el ámbito hospitalario, no se espera obtener un beneficio adicional con Spiriva Respimat[®] en variables clínicamente relevantes.

Por otro lado, la introducción de Spiriva Respimat[®] en el ámbito hospitalario sí podría favorecer el adecuado entrenamiento de los pacientes en el empleo del dispositivo, como paso previo al alta hospitalaria así como promover el empleo de Spiriva Respimat[®] en detrimento de otras alternativas terapéuticas equivalentes incluidas en la "lista fixa" del Índex de Qualitat de la Prescripció Farmacèutica (IQF) Versió 2015.²⁸

El cálculo previo puede sobrestimar el valor real ya que no todos los pacientes que reciben ipratropio bromuro durante su hospitalización serán candidatos o serán dados de alta con Spiriva Respimat[®] como tratamiento de mantenimiento. Por el contrario, el cálculo previo puede sobrestimar el valor real dado que no contabiliza aquellos pacientes neumópatas en fase estable que ingresan en el hospital por un motivo diferente a su enfermedad de base y aportan como tratamiento domiciliario su broncodilatador.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Se estima que el mayor impacto económico del empleo de Spiriva Respimat[®] se encuentra en el ámbito de la Atención Primaria.

Dado su firme posicionamiento en las distintas guías de práctica clínica como tratamiento de primera línea o posterior en pacientes EPOC y su comercialización hace más de diez años (dispositivo Handihaler[®]) no cabe esperar un cambio relevante en la tendencia prescriptora en Atención Primaria. Debido a que el coste de Spiriva Respimat[®] es similar al del resto de LAMA, no se espera un sobrecoste en Atención Primaria derivado de la implantación de la tecnología en el hospital.

Por el contrario, considerando que el Hospital Universitario de Vic facilitaría el tratamiento con Spiriva Respimat[®] para el periodo de un mes a 1500 pacientes/año, esta iniciativa tendría un efecto "ahorrador" en Atención Primaria de aproximadamente [REDACTED]

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.**8.1 Descripción de la conveniencia**

Tiotropio Respimat es un fármaco formulado como dispositivo presurizado de administración en dosis única diaria, lo que favorece su empleo en pacientes con función pulmonar limitada así como la adherencia. Cabe esperar una conveniencia similar a la de Glicopirronio, bromuro por ser éste también de administración única diaria y posiblemente superior a la de Aclidinio, bromuro, administrado cada 12 horas o a ipratropio bromuro, administrado cada 6 u 8 horas.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No procede

9. AREA DE CONCLUSIONES.**9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas****A) Aspectos clínico-terapéuticos****Eficacia***EPOC estable*

El estudio 205.37210 es el ECA de mayor tamaño muestral y tiempo de seguimiento que evalúa la eficacia de Tiotropio Respimat® en base a variables clínicamente relevantes.

Tiotropio Respimat® demostró superioridad frente a placebo en la mejora de variables espirométricas como el FEV₁. Existe controversia respecto a la relevancia clínica de este beneficio, dada su magnitud. A su vez, Tiotropio Respimat® demostró en comparación con placebo un incremento del tiempo hasta la primera exacerbación con o sin necesidad de hospitalización. El beneficio de tiotropio en el tiempo hasta la primera hospitalización por exacerbación se observa transcurridos al menos 120 días del inicio del tratamiento. No se observaron diferencias respecto a placebo en el porcentaje de pacientes con ≥ 1 exacerbaciones que requieren una hospitalización.

El Estudio 205.372¹⁰ incluyó exclusivamente pacientes EPOC en fase estable, teniendo lugar íntegramente en el ámbito ambulatorio. Por ello, los resultados de este estudio no avalarían la eficacia y seguridad de tiotropio en pacientes hospitalizados por exacerbación de su enfermedad respiratoria.

Estos resultados son consistentes con los hallazgos de diversas revisiones sistemáticas las cuales muestran un beneficio de tiotropio superior a ipratropio y salmeterol en monoterapia en la reducción de las exacerbaciones por EPOC y de aquellas que conllevan una hospitalización.

Los metanálisis en red disponibles concluyen la existencia de un efecto de clase entre los distintos LAMA (aclidinio, glicopirronio y tiotropio) manifestado en un beneficio similar en términos de variables espirométricas (FEV₁ a las 24 semanas), calidad de vida medida mediante la escala SGRQ y prevención de exacerbaciones moderadas-severas.

Asma estable en pacientes adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA

Tiotropio es el único LAMA aprobado en esta población. En base a los estudios analizados, tiotropio muestra un beneficio estadísticamente significativo en variables intermedias como el FEV₁ 0-3h y el FEV₁ valle. Existe controversia respecto a si la magnitud del beneficio obtenido en dichas variables sería clínicamente relevante.

Por otro lado, tiotropio no ha mostrado un beneficio en variables finales como son el tiempo hasta la primera exacerbación y la tasa anual de exacerbaciones en pacientes con asma moderada. Sí ha mostrado un beneficio estadísticamente significativo en términos de una reducción del tiempo hasta la primera exacerbación. Por el contrario, tal beneficio no se observa en la reducción del número de hospitalizaciones por exacerbaciones asmáticas.

Por tanto, existe incertidumbre respecto al beneficio real de tiotropio en pacientes adultos asmáticos pre-tratados, especialmente en aquellos pacientes de menor gravedad.

Seguridad

Las reacciones adversas comúnmente asociadas con tiotropio Respimat® tanto en pacientes EPOC como en adultos asmáticos son: sequedad de boca y sensación de sed, tos, faringitis, disfonía, sinusitis y erupción cutánea.⁹

Tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente, angina de pecho inestable, arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico u hospitalización por insuficiencia cardíaca (NYHA III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

Recomendaciones de agencias y guías clínicas

EPOC estable

Guía GOLD: Establece que la elección de tiotropio u otro anticolinérgico debe basarse en su disponibilidad y coste así como en la respuesta clínica de cada paciente.

Guía Española de la EPOC (GesEPOC): Destaca la ausencia de diferencias clínicamente relevantes entre los distintos LAMA y por tanto la validez de cualquiera de ellos como tratamiento de primera línea en pacientes EPOC con excepción del fenotipo mixto (ICS+LABA).

Agencia de Evaluación Canadiense (CADTH): Recomendaba el empleo de tiotropio Respimat® como una alternativa al resto de LAMA (glicopirronio y aclidinio).

Servei Català de la Salut (CatSalut): Recomendaba el empleo de tiotropio respecto al resto de LAMA (aclidinio, glicopirronio y umeclidinio) como tratamiento de primera línea de pacientes EPOC grupos B, C y D según la clasificación GOLD.

Asma estable en pacientes adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA

Agencia de Evaluación Británica (NICE): Considera la prescripción de Spiriva Respimat® en pacientes adultos tratados con una dosis equivalente de 800 µg/día de budesonida y un LABA. Tiotropio sería una alternativa más a otras estrategias terapéuticas: Incrementar la dosis diaria de ICS hasta 2.000 µg/día de beclometasona o equivalentes; añadir al tratamiento un antagonista del receptor de leucotrienos (montelukast o zafirlukast), añadir teofilina de liberación modificada o añadir un SABA (salbutamol).

Agencia de Evaluación Francesa (HAS): Considera que el beneficio terapéutico de tiotropio Respimat® en esta indicación es importante siendo una alternativa de segunda línea válida en pacientes adultos asmáticos en tratamiento con ICS (≥800µg/día de budesonida o equivalente) y LABA y que han tenido en el año previo una o varias exacerbaciones asmáticas.

B) Aspectos relacionados con la evaluación económica

Coste del medicamento y sus alternativas

El coste (PVP + IVA) por paciente y año del tratamiento con Spiriva Respimat® es de 570,2 €, al igual que el resto de LAMA (aclidinio y glicopirronio) y, en comparación con los 83,7 € de ipratropio bromuro 40µg / 6h.

Coste-eficacia incremental*EPOC estable*

Los estudios disponibles para pacientes EPOC orientan a la calificación de tiotropio como tecnología eficiente en comparación con salmeterol (RCEI de 3.488 € por AVAC) o con una terapia basada en ICS ± LABA ± teofilinas (RCEI de £15.567 por AVAC). En el análisis de sensibilidad, la eficiencia de tiotropio muestra una fuerte relación con el umbral de disponibilidad a pagar establecido (para un umbral de £20.000 la probabilidad de que tiotropio sea una intervención eficiente es ligeramente superior al 50%).

Asma estable en pacientes adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA

El RCEI de tiotropio en comparación con ICS + LABA en pacientes asmáticos inadecuadamente controlados es de £21.906 por AVAC adicional. En base al análisis de sensibilidad, para un umbral de disponibilidad a pagar de £20.000, la probabilidad de que tiotropio sea una intervención eficiente en este grupo poblacional es del 45% lo que orienta a la calificación de tiotropio como una tecnología de eficiencia controvertida.

Impacto presupuestario

Se estima que durante un año podrían ser tratados con Spiriva Respimat® en el Hospital Universitario de Vic un total de 1.500 pacientes. El coste anual adicional para el hospital sería de 42.075 € euros [REDACTED]. No cabe esperar un beneficio clínico para el paciente derivado de esta intervención respecto al obtenido con la terapia hospitalaria de referencia en la actualidad (ipratropio bromuro).

Por otro lado, la introducción de Spiriva Respimat® en el ámbito hospitalario sí podría favorecer el adecuado entrenamiento de los pacientes en el empleo del dispositivo, como paso previo al alta hospitalaria así como promover el empleo de Spiriva Respimat® desplazando a otras alternativas terapéuticas equivalentes incluidas en la "llista fixa" del Índex de Qualitat de la Prescripció Farmacèutica (IQF) Versió 2015.²⁸

Se estima que el mayor impacto económico del empleo de Spiriva Respimat® se encuentra en el ámbito de la Atención Primaria. Debido a que el coste de Spiriva Respimat® es similar al del resto de LAMA, no se espera un sobre coste en Atención Primaria derivado de la implantación de la tecnología en el hospital.

Por el contrario, considerando que el Hospital Universitario de Vic facilitaría el tratamiento con Spiriva Respimat® para el periodo de un mes a 1.500 pacientes/año, esta iniciativa tendría un efecto "ahorrador" en Atención Primaria de aproximadamente [REDACTED].

9.2 Decisión

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

*EPOC estable***D-1 SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas**

- Tiotropio bromuro, Glicopirronio bromuro y Aclidinio bromuro son considerados Alternativas Terapéuticas Equivalentes en pacientes EPOC candidatos al tratamiento con LAMA.
- La inclusión de Spiriva Respimat® estará supeditada al mantenimiento de las condiciones económicas ofertadas por el laboratorio fabricante en el momento de la presente evaluación.
- La disponibilidad de uno u otro LAMA en el centro estará sujeta a las ofertas económicas propuestas por los distintos laboratorios y a la inclusión/exclusión de los mismos de la "llista fixa" del Índex de Qualitat de la Prescripció Farmacèutica (IQF) del CatSalut.

Asma estable en pacientes adultos inadecuadamente controlados con ICS + LABA

A-2. NO SE INCLUYE EN LA GFT por estar indicado en una patología que no requiere ser atendida desde la hospitalización o las Unidades de Día.

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Las condiciones de uso en pacientes EPOC serán las propias de los algoritmos de tratamiento de las Guías GOLD³ y GesEPOC.²

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Desde la Atención Primaria a la Especializada. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2010. Consulta [16/02/2016]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50 Suppl 1:1-16.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2016. Consulta [16/02/2016]. Disponible en: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016\(1\).pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016(1).pdf)
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2015. Consulta [16/02/2016]. Disponible en: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf
5. Stable COPD: inhaled therapy. NICE Pathways. National Institute for Health and Care Excellence. 2016. Consulta [03/03/2016]. Disponible en: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease#path=view%3A/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease/stable-copd-inhaled-therapy.xml&content=view-node%3Anodes-long-acting-bronchodilators>
6. Ficha técnica de Spiriva Respimat®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Consulta [18/02/2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/69589/FichaTecnica_69589.html
7. Ficha técnica de Spiriva Respimat®. U.S. Food and Drug Administration. Consulta [18/02/2016]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207070s000lbl.pdf
8. Tiotropium bromide in COPD. Center for drug evaluation and research. Summary review. 2014 U.S. Food and Drug Administration. Consulta [29/02/2016]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/021936Orig1s000SumR.pdf
9. Tiotropium bromide in Asthma. Center for drug evaluation and research. Summary review. 2015 U.S. Food and Drug Administration. Consulta [29/02/2016]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207070Orig1s000SumR.pdf
10. Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, Dahl R, Towse L, Massey D, et al. A one-year trial of tiotropium Respimat® plus usual therapy in COPD patients. Respir Med. 2010;104:1460-72.
11. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;7:CD009285.
12. Cheyne L, Irvin-Seller MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;9:CD009552.
13. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD009157.
14. Tian JW, Chen JW, Chen R, Chen X. Tiotropium versus placebo for inadequately controlled asthma: a meta-analysis. Respir Care. 2014;59:654-66.

15. Karabis A, Lindner L, Mocarski M, Huisman E, Greening A. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:405-23.
16. Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. *Ther Adv Respir Dis.* 2015;9:3-15.
17. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD010844.
18. SPIRIVA RESPIMAT. HAS – Direction de l’Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence. 2011. Consulta [03/03/2016]. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/spiriva_-_ct-9435.pdf
19. Aclidinium bromide. CDEC Final Recommendation. Common Drug Review. 2014. Consulta [03/03/2016]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0346_Tudorza%20Generair_Ap_23_2014.pdf
20. Pautes per a l’harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en l’atenció primària i comunitària. Servei Català de la Salut. 2014. Consulta [03/03/2016]. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocols/Malaltia_pulmonar_obstructiva_cronica/Pauta_MPOC_PHFAPC_CatSalut_2014.pdf
21. Asthma: tiotropium (Spiriva Respimat). Evidence Summaries New Medicines. National Institute for Health and Care Excellence. 2015. Consulta [03/03/2016]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm55/chapter/key-points-from-the-evidence>
22. SPIRIVA RESPIMAT. HAS – Direction de l’Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence. 2015. Consulta [03/03/2016]. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14840_SPIRIVA_PIS_RI_Avis1_CT14840.pdf
23. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-54.
24. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:1439-50.
25. Hettle R, Wouters H, Ayres J, Gani R, Kelly S, Lion M, et al. Cost-utility analysis of tiotropium versus usual care in patients with COPD in the UK and Belgium. *Respir Med.* 2012;106:1722-33.
26. Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014;12:447-59.
27. Hoogendoorn M, Al MJ, Beeh KM, Bowles D, Graf von der Schulenburg JM, Lungershausen J, et al. Cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol: the POET-COPD trial. *Eur Respir J.* 2013;41:556-64.

28. Índex de Qualitat de la Prescripció Farmacèutica (IQF). Versió 2015. Servei Català de la Salut. Consulta [03/03/2016]. Disponible en:
http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/catsalut_entitats/IQPF-2015.pdf