

OLODATEROL / TIOTROPIO

Marcos de la Torre A¹, Martín Alcalde E¹, Gómez Lluch MT², Zamora Ferrer E², Fraga Fuentes MD²

¹ Servicio de Farmacia Hospital Universitario de Guadalajara. ² Servicio de Farmacia Hospital La Mancha Centro. Alcázar de San Juan

Olodaterol/tiotropio es una nueva combinación de un agonista selectivo de receptores beta-2 adrenérgicos de acción prolongada y un antagonista específico de los receptores muscarínicos de acción prolongada de perfil similar al resto de combinaciones de estos dos grupos comercializadas. No existen comparaciones directas entre ello, su diferencia principal está en los distintos dispositivos de inhalación que presentan y en su coste.

INDICACIONES

Olodaterol en combinación con tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).¹

POSOLOGÍA

La dosis recomendada es de 5 microgramos de ambos principios activos administrados en dos pulsaciones mediante el inhalador Respimat® una vez al día y a la misma hora. El paciente debe ser instruido por un médico u otros profesionales sanitarios sobre cómo usar el inhalador.¹

MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINÉTICA

Olodaterol tiene una gran afinidad y un alto grado de selectividad por el receptor adrenérgico β_2 humano. Tras la administración por vía inhalatoria, el compuesto ejerce sus efectos farmacológicos por unión a los receptores adrenérgicos β_2 y su activación. Esto provoca una estimulación de la adenilciclase intracelular, una enzima que actúa de intermediaria en la síntesis del adenosínmonofosfato cíclico 3',5' (AMPc). Los niveles elevados de AMPc estimulan la broncodilatación por relajación de las células del músculo liso bronquial.¹ Olodaterol tiene el perfil preclínico de un agonista selectivo de receptores β_2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), con un inicio de efecto rápido y una duración del efecto de como mínimo 24 horas.

El bromuro de tiotropio es un antagonista específico de los receptores muscarínicos de acción prolongada (LAMA). Tiene una afinidad similar por los diferentes subtipos M1a 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 los efectos colinérgicos (broncoconstrictores) de la acetilcolina, provocando relajación de la musculatura lisa bronquial.

EFICACIA CLÍNICA

El programa de desarrollo clínico de olodaterol/tiotropio incluye 10 ensayos clínicos fase III, algunos de ellos en marcha, por lo que nos centraremos en los estudios TOnado-1 y TOnado-2, que evalúan la combinación con cada uno de los componentes por separado, el estudio ENERGITO que compara olodaterol/tiotropio con propionato de fluticasona/salmeterol y los estudios OTEMTO 1 y 2 que comparan olodaterol/tiotropio con tiotropio y placebo.²

TOnado-1 y 2 son ensayos con asignación aleatoria, multicéntricos, doble-ciego, de grupos paralelos, con control activo y 52 semanas de duración.³ Incluyeron pacientes ≥ 40 años, exfumadores o fumadores activos (>10 paquetes año) con una EPOC de moderada a grave (GOLD 2-4). El 88,6% de los pacientes fueron clasificados como GOLD 2/3 (aproximadamente el 50% tenían EPOC moderada: GOLD 2). Los pacientes se aleatorizaron a los 5 brazos de tratamiento: olodaterol/tiotropio 5/5 mcg, olodaterol/tiotropio 5/2,5 mcg, olodaterol 5 mcg, tiotropio 5 mcg y tiotropio 2,5 mcg. Los pacientes podían continuar recibiendo su tratamiento con corticoides inhalados (aproximadamente el 47% de los pacientes) y salbutamol como medicación de rescate.³

Las variables principales de eficacia evaluaron los niveles pico (el área bajo la curva de 0 a 3 horas (ACU₀₋₃) y valle (predosis) de las respuestas de función pulmonar, en los días 169 y 170, respectivamente y la puntuación total en el cuestionario respiratorio StGeorge (SGRQ). La función pulmonar se midió a través del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) en las semanas 2, 6, 12, 18, 24, 32, 40 y 52. El SGRQ se completó en el día 1 y después de 12, 24 y 52 semanas, previo a las pruebas de función pulmonar.³ Ver los resultados en la tabla siguiente.³

ESTUDIO 1237.5 (TOnado-1)					
	Tiotropio 5 μ g (n=525)	Olodaterol 5 μ g (n=526)	Tio/Olo 5/5 μ g (n=522)	Diferencia Tio/Olo vs Tiotropio	Diferencia Tio/Olo vs Olodaterol
Cambio desde la basal del FEV1 valle (L)					
24 sem	0,065	0,054	0,136	0,071[0,047-0,094] p<0,001	0,082[0,059-0,106] p<0,001

Cambio desde la basal del FEV1 pico (L)					
24 sem	0,139	0,133	0,256	0,117 p<0,0001	0,123 p<0,0001
ESTUDIO 1237.6 (TOnado-2)					
	Tiotropio 5 μ g (n=500)	Olodaterol 5 μ g (n=507)	Tio/Olo 5/5 μ g (n=502)	Diferencia Tio/Olo vs Tiotropio	Diferencia Tio/Olo vs Olodaterol
Cambio desde la basal del FEV1 valle (L)					
24 sem	0,096	0,057	0,145	0,050 [0,024-0,075] p=0,0001	0,088 [0,063-0,113] p<0,0001
Cambio desde la basal del FEV1 pico (L)					
24 sem	0,165	0,136	0,268	0,103 p<0,0001	0,132 p<0,0001
ESTUDIOS 1237.5 Y 1237.6					
Puntuación total SGRQ (Cambio respecto valor basal)	37,907 (-5.6)	38,366 (-5.1)	36,674 (-6.8)	-1,233 p=0,0252	-1,693 p=0,0022

La combinación de olodaterol/tiotropio mostró un incremento estadísticamente significativo tanto en el FEV₁ pico como en el FEV₁ valle frente a los brazos de monoterapia, a las 24 semanas de tratamiento. La combinación de fármacos mantuvo su eficacia durante las 52 semanas de tratamiento. Sin embargo, los efectos observados no produjeron diferencias mínimas clínicamente relevantes en el FEV₁ valle (100 ml)⁴. Tampoco la diferencia entre el tratamiento combinado y los brazos con monoterapia alcanzaron la diferencia clínicamente importante en la puntuación total del SGRQ (>4 unidades)⁴. Como variable secundaria se midieron el número de exacerbaciones: en el conjunto de datos combinados de ambos estudios, el % de pacientes que experimentaron una exacerbación moderada/grave fue 27,7% para Olodaterol/Tiotropio y 28,8% para tiotropio, diferencia no significativa¹. En un análisis combinado de los ensayos TOnado 1 y 2 se valoró, la diferencia media para la puntuación focal en el índice de disnea de Mahler (rango entre -9 y +9) a las 24 semanas de tratamiento y aunque se muestra una mejora estadísticamente significativa de la combinación frente a tiotropio (0,356, [0,092-0,619]; p<0,05) y frente a olodaterol (0,420 [0,155-0,684]; p<0,005)³ al tratarse de una variable secundaria, se requieren más estudios para poder confirmar estos datos.

La calidad de vida en el nivel pico y valle del FEV₁ fueron las variables principales de los estudios OTEMTO-1 y 2 controlados con placebo, de grupos paralelos, doble ciego, multicéntricos de 12 semanas de duración. Los pacientes fueron asignados a olodaterol/tiotropio 5/5 mcg, olodaterol/tiotropio 2,5/5 mcg, tiotropio 5 mcg y placebo. Se incluyeron pacientes con un GOLD 2-3 ≥ 40 años con un FEV₁ post-broncodilatación $\geq 30\%$ y $<80\%$ del normal previsto y una FEV₁/capacidad vital forzada $<70\%$ y fumadores de más de 10 cajetillas año. Más del 60% eran pacientes con EPOC moderada (GOLD 2)⁵. Como objetivo secundario se evaluó el índice de disnea de Mahler.

Olodaterol/tiotropio 5/5 mcg produjo en ambos estudios una mejora en el SGRQ estadísticamente significativa frente a placebo (-4,89[-6,90,-2,88] p<0,0001 y -4,56[-6,50,-2,63] p<0,0001). Frente a tiotropio 5 mcg sólo en **OTEMTO-1** la diferencia fue significativa: (-2,49 [-4,47,-0,51]; p<0,05; en **OTEMTO-2** la diferencia no fue significativa -1,72 [-3,63,0,19] p>0,05, aun así, la diferencia frente a tiotropio, en ningún caso fue clínicamente importante. Resultados similares se obtuvieron para las variables FEV₁ pico y FEV₁ valle, no encontrando diferencias entre las dosis de olodaterol, pero sí frente a placebo y tiotropio. Respecto al índice de disnea de Mahler, olodaterol/tiotropio en ambos estudios, este valor mejoró significativamente respecto a placebo y tiotropio, sin embargo las diferencias frente a tiotropio no fueron clínicamente importantes⁵.

-El ensayo **ENERGITO**, es un estudio cruzado, doble-ciego, doblemente enmascarado con control activo. Compara los efectos sobre la función pulmonar de olodaterol/tiotropio (5/5 mcg ó 2,5/5mcg) comparado con salmeterol/propionato de fluticasona (50/500 mcg ó 50/250 mcg) con el dispositivo accuhaler,

administrado dos veces al día, durante 6 semanas en pacientes con GOLD 2-3⁶. La variable principal fue la variación desde la basal en el FEV1 AUC 0-12 después de 6 semanas de tratamiento. Las diferencias fueron estadísticamente significativas y clínicamente importantes para las combinaciones de olodaterol/tiotropio, las mejoras para cualquiera de la dosis de olodaterol/tiotropio comparado con salmeterol+fluticasona oscilaron entre +103 a +129 ml (p<0,0001).

Evaluación por organismos internacionales:

En la revisión de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health se recomienda su uso para el tratamiento de la EPOC de moderada a grave debido a la mejora estadísticamente significativa de la función pulmonar comparado con los componentes por separado, salmeterol/propionato de fluticasona y placebo, siempre que su coste no exceda el de otras combinaciones de LAMA/LABA. Reconocen que existen incertidumbres en el tratamiento de las exacerbaciones, en que no existen comparaciones con otros LAMA/LABA y que los estudios son de corta duración.⁷

Scottish Medicines Consortium: lo considera una alternativa eficiente, ya que tiene un menor coste que ambos fármacos por separado⁸.

SEGURIDAD^{1,2}

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: nasofaringitis, alteración musculoesquelética, hipertensión, palpitaciones y sequedad bucal. La intensidad fue normalmente leve o moderada.

No se encontraron diferencias en la incidencia de los efectos adversos dentro de los estudios pivotaes.

Olodaterol no debe usarse de manera concomitante con agentes adrenérgicos, derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos. Como con otros LABAs, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes medido por aumentos de la frecuencia del pulso, de la presión arterial y/u otros síntomas.

No precisa ajuste de dosis en ancianos ni en insuficiencia renal o hepática leve o moderada, recomendándose precaución en pacientes con insuficiencias severas dado que la experiencia es limitada. No existe una recomendación de uso específica en la población pediátrica (menores de 18 años).

El informe de valoración público holandés concluye que no hay evidencia en el programa de desarrollo clínico que exista un efecto aditivo de efectos adversos cuando los componentes se administran en combinación⁹

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Según las guías de práctica clínica, la combinación LABA-LAMA podría ser usada

en pacientes con bajo riesgo de exacerbaciones y sintomatología (GOLD 1-2), que no se controlan con LABA o LAMA en monoterapia. En pacientes con EPOC moderada-grave (GOLD 3-4) con riesgo de exacerbaciones, dicha combinación se podría usar como alternativa a LAMA o LABA-Corticoides.

La guía GesEPOC recomienda como segundo escalón de tratamiento en pacientes no agudizadores la asociación de 2 broncodilatadores de larga duración de distinto mecanismo de acción (LABA + LAMA).

Por tanto su uso podría quedar relegado a estos grupos de pacientes, aun así, la Guía GOLD establece que los resultados en el impacto en salud en los pacientes, del uso de la combinación LABA-LAMA, son muy limitados y por ahora hay poca evidencia para determinar si la combinación es más efectiva que LAMA en monoterapia para prevenir las exacerbaciones.^{10,11,12}

Olodaterol/tiotropio se podría considerar una alternativa más en pacientes con EPOC de moderada a grave cuando se requiere una mayor broncodilatación o hay una respuesta inadecuada a la monoterapia LABA o LAMA. Sin embargo debemos tener en cuenta que:

- Los resultados en los estudios pivotaes no alcanzan el umbral de mínima diferencia clínicamente importante ni en la función pulmonar ni en la calidad de vida frente a los componentes por separado.

- No hay suficiente evidencia en las diferencias en las exacerbaciones ni en la disnea, por lo que no podemos posicionar adecuadamente en los grupos de pacientes según las recomendaciones de las GOLD (A-D)⁸.

- Son necesarios más estudios para determinar el efecto de la combinación LABA/LAMA sobre los resultados centrados en el paciente.

- No existen comparaciones directas entre las distintas presentaciones de LABA/LAMA comercializadas, aunque las diferentes guías las consideran que tienen una eficacia similar.^{10,12}

CONCLUSIONES

1. Olodaterol/tiotropio es una nueva combinación LABA-LAMA de perfil similar al resto de combinaciones comercializadas.
2. Se podría considerar una alternativa más cuando se requiere una mayor broncodilatación o no hay respuesta a la monoterapia LABA o LAMA.
3. Los resultados en el impacto en salud en los pacientes, del uso de la combinación LABA-LAMA son muy limitados y hay poca evidencia para determinar si la combinación es más efectiva que LAMA en monoterapia para prevenir las exacerbaciones.
4. La combinación presenta menos coste que las presentaciones de los mismos principios activos por separado.

Presentaciones: Spiolto respimat ®2,5/2,5mcg 1 inh + 1 cart 60 pulsac (30 dosis) sol in (81,49 €).

Grupo terapéutico: R03AL. Adrenérgicos asociados a anticolinérgicos (enf.obstruc.vias resp).

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO / AÑO COMPARATIVO

Olodaterol/Tiotropio 2,5/2,5 mcg 2/24 horas	991,46 €
Salmeterol/Fluticasona 50/500 mcg 2/24 horas	746,06 €
Formoterol/Aclidinio 12/340 mcg 1/12 horas	136,02 €
Vilanterol/Umeclidinio 22/55 mcg 1/24 horas	854,71 €
Indacaterol/Glicocopirronio 85/43 mcg 1/24 horas	1.046,58 €

Fuente: facturación mayo 2016.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de StriverdiRespimat®. AGEMED. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/79967/FichaTecnica_79967.html. Consultada [04/03/2015].
2. Muruganandan S, Jayaram L. Profile of a fixed-dose combination of tiotropium/olodaterol and its potential in the treatment of COPD J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Jun 18;10:1179-89.
3. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjerner L, Derom E, Ferguson G et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). Eu Respir J 2015;45:969-79
4. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR et al. Minimal Clinically important differences in pharmacological trials. Am J Respir Crit Care Med 2014;189(3):250-5.
5. Singh D, Ferguson T, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann, C, Bennett N. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. Respir Med 2015; 109(10): 1.312-9.
6. Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J, Grönke L, Hamilton A, Zhai D, Bjerner L. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® (ENERGITO®) study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Feb 4;11:193-205.
7. Common Drug Review: Common Drug Review. Cadthcanadian drug expert committee final recommendation. Tiotropium/olodaterol (InspioltoRespimatBoehringerIngelheim Canada Ltd). Indication: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Publicado 17 diciembre 2015. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0436_complete_Inspiolto-Respimat-Dec_21-15-e.pdf. [Consultado marzo 2016].
8. Scottish Medicines Consortium. tiotropium/olodaterol 2.5 microgram/ 2.5 microgram inhalation solution (Spiolto® Respimat®) Publicado 09 diciembre 2015. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advices/tiotropium_Spiolto_Respimat_Abb_FINAL_Oct_2015_for_website.pdf. [Consultado marzo 2016]
9. Head of Medicines Agency. Dutch Public Assessment Report for Spiolto Respimat inhalation solution. NL/H/001/DC14 JULY 2015. Disponible en: <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h115528.pdf> [Consultado mayo2016].
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Guía Gold. Updated 2015. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016%281%29.pdf>. [Acceso marzo 2016].
11. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2014;50 (Supl 1):1-16.
12. Kankaanranta H, Harju T, Kumpulainen M, Mazur W, Lehto J T, Katajisto M, et al. Diagnosis and Pharmacotherapy of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Finnish Guidelines. Basic Clinic Pharmacol Toxicol 2015;116(4):291-307.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@seacam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012