

OLODATEROL

Ruiz González L¹, Martín Alcalde E¹, Zamora Ferrer E², Fraga Fuentes MD²

¹ Sº de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara

² Sº Farmacia. Hospital General "La Mancha Centro" Alcázar de San Juan

Olodaterol es un nuevo agonista selectivo de receptores beta-2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA) que al igual que indacaterol, se administra una vez al día. Presenta una eficacia y seguridad similar al resto y sería necesario disponer de resultados en variables orientadas al paciente.

INDICACIONES

Olodaterol está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹.

POSOLOGIA

La dosis recomendada es de 5 microgramos (μg) administrados en dos pulsaciones mediante el inhalador RespiMat una vez al día y a la misma hora¹.

El paciente debe ser instruido por un médico u otros profesionales sanitarios sobre cómo usar el inhalador.

MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINÉTICA

Olodaterol tiene una gran afinidad y un alto grado de selectividad por el receptor adrenérgico beta-2 humano. Tras la administración por vía inhalatoria, el compuesto ejerce sus efectos farmacológicos por unión a los receptores adrenérgicos beta-2 y su activación. Esto provoca una estimulación de la adenil ciclasa intracelular, una enzima que actúa de intermediaria en la síntesis del adenosín monofosfato cíclico 3', 5' (AMPc). Los niveles elevados de AMPc estimulan la broncodilatación por relajación de las células del músculo liso bronquial¹.

Olodaterol tiene el perfil preclínico de un LABA, con un inicio de efecto rápido (se alcanzan concentraciones máximas en 10 - 20 min) y una duración del efecto de como mínimo 24 horas¹.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de olodaterol ha sido evaluada en cinco pares de estudios, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Han sido diseñados para evaluar versus formoterol y tiotropio la función pulmonar, los beneficios sintomáticos, el perfil broncodilatador en 24 horas, así como la tolerancia al ejercicio^{1,2}.

- **Eficacia en la función pulmonar:** se evaluó en cuatro estudios pivotales (dos pares replicados) (1222.11; 1222.12; 1222.13; 1222.14)^{2,3} de 48 semanas de duración de grupos paralelos en pacientes ≥ 40 años, exfumadores, diagnosticados de EPOC moderada a severa. Se comparaba olodaterol 5 μg ó 10 μg /24 horas o formoterol 12 μg /12 horas³ frente a placebo. En estos estudios estaba permitido el uso de terapia concomitante como beta2-agonistas de acción corta (SABA), corticoides inhalados, corticoides orales, antagonistas muscarínicos de acción larga (LAMA) y metilxantinas.

Las variables principales de eficacia evaluaron los niveles pico (el área bajo la curva [AUC de 0 a 3 horas]) y valle (predosis) de las respuestas de la función pulmonar. La función pulmonar se midió a través del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) a las 12 semanas² y a las 24 semanas³. Como variables secundarias se midió el uso de medicación de rescate y la percepción de los pacientes sobre su afección respiratoria medida a través de la escala de Evaluación global del paciente (PGR).

Además, se valoró la puntuación del Índice de Transición de la Disnea (TDI) y como variable secundaria el cuestionario respiratorio St George (SGRQ) a las 24 semanas³.

ESTUDIO 1222.13					
	Placebo N=217	Olodaterol 5 μg (n=222)	Formoterol 12 μg /12 h n=223	Diferencia Olodaterol vs placebo	Diferencia Formoterol vs placebo
Cambio desde la basal del FEV_1 valle (L)					
24 sem	-0,056	0,021	-0,002	0,078 p<0,001	0,054 p<0,01
Cambio desde la basal del AUC (0-3 h) del FEV_1 (L)					
24 sem	-0,009	0,142	0,168	0,151 p<0,0001	0,177 p<0,0001
ESTUDIO 1222.14					
	Placebo N=233	Olodaterol 5 μg (n=230)	Formoterol 12 μg /12 h n=232	Diferencia Olodaterol vs placebo	Diferencia Formoterol vs placebo
Cambio desde la basal del FEV_1 valle (L)					
24 sem	-0,055	-0,003	-0,013	0,053 p<0,01	0,042 p<0,05
Cambio desde la basal del AUC (0-3 h) del FEV_1 (L)					
24 sem	-0,013	0,116	0,137	0,129 p<0,0001	0,150 p<0,0001
ESTUDIO 1222.13 y 1222.14 (Datos combinados)					
	Placebo	Olodaterol	Formoterol	Diferencia Olodaterol vs placebo	Diferencia Formoterol vs placebo
Media puntuación TDI (24sem)	1,5	1,9	1,8	0,3 p=0,1704 NS	0,2 p=0,3718 NS
Media SGRQ	41,6	38,8	40,4	-2,8 p=0,0034	-1,2 p=0,2009

Estos estudios mostraron que olodaterol 5 μg y 10 μg /24 horas y formoterol 12 μg /12 horas fueron superiores a placebo de forma estadísticamente significativa para las variables primarias de función pulmonar, no observándose diferencias entre las dos dosis de olodaterol. En las ramas de olodaterol la eficacia se mantenía a las 48 semanas, mejorando el FEV_1 a los 5 minutos tras la dosis y se reducía de forma significativa la necesidad de medicación de rescate. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la diferencia de puntuación de la escala TDI tras 24 semanas de tratamiento entre olodaterol o formoterol y placebo. Olodaterol mejoró la puntuación en la escala SGRQ comparado con placebo, sin embargo, según las guías de práctica clínica las diferencias fueron menores de 4 puntos, por lo que no son clínicamente relevantes.

- **Perfil broncodilatador en 24h**^{4,5}: el comparador activo fue formoterol 12 μg /12 h⁴ y tiotropio 18 μg /24 h. Olodaterol presentaba efecto broncodilatador durante las 24 horas del intervalo posológico y las respuestas eran comparables con los dos comparadores activos. Con la dosis vespertina de formoterol se observó un aumento significativo del AUC 12-24 del FEV_1 frente ambas dosis (5 μg ó 10 μg) de olodaterol (-0,083 L [P = 0,0001] y -0,074 L [P = 0,0008], respectivamente, vs formoterol 12 μg /12h).⁴

- **Tolerancia al ejercicio:** el tiempo de tolerancia al ejercicio en el grupo de olodaterol fue mayor que placebo (en 1 minuto)⁵. Aun así, actualmente no está demostrada la relevancia clínica de este cambio.

Actualmente no existen ensayos clínicos que comparen olodaterol con otros LABA que se administren una vez al día (indacaterol), pero existe un metaanálisis en red que compara olodaterol e indacaterol⁶, no encontrándose diferencias significativas en el FEV_1 valle ni en el cambio de la escala TDI, SGRQ y en el uso de medicación de rescate,

aunque los resultados deben interpretarse con precaución debido a la heterogeneidad entre los estudios incluidos y en las características de los pacientes.

Evaluación por organismos internacionales

En el resumen de la evidencia del NICE ⁷ se considera que olodaterol se podría usar en pacientes con EPOC moderada que requieran tratamiento broncodilatador con LABA o LAMA, particularmente aquellos que prefieran el dispositivo Respimat frente a otros dispositivos. Sin embargo, para recomendar su uso como primera opción dentro de los LABA, es necesario disponer de comparaciones directas con el resto de broncodilatadores del grupo y más evidencia en términos de resultados orientados a mejorar la dificultad respiratoria, el número de exacerbaciones y la calidad de vida de los pacientes.

The Scottish Medicines Consortium ⁸ considera que olodaterol podría ser una opción cuando se requiera el uso de un LABA una vez al día. También cuando sea necesario un dispositivo diferente.

SEGURIDAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: nasofaringitis, mareo, hipertensión, erupciones y artralgia. La intensidad fue normalmente leve o moderada ¹.

Los datos de seguridad proceden del total de ensayos clínicos realizados de 48 semanas de exposición al fármaco. El análisis de seguridad incluyó evaluación de muertes, efectos adversos graves, análisis de eventos adversos cardíacos mayores y efectos adversos respiratorios. Las 53 muertes notificadas, se produjeron de forma similar en todos los grupos. Las causas más comunes de muertes fueron exacerbación de la EPOC, fallo respiratorio y neumonía, que son causas esperadas de muerte en pacientes con EPOC avanzada. Los efectos adversos graves también se produjeron de manera similar en los diferentes grupos, siendo los más frecuentes: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, bronquitis, tos y disnea. Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos en los efectos adversos cardíacos ⁵.

LUGAR EN LA TERAPEUTICA

Olodaterol se considera una alternativa más en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes con EPOC, con una eficacia similar al resto de LABAs y un perfil de seguridad semejante, aunque son necesarias comparaciones directas. Sería necesario disponer de resultados en variables orientadas al paciente como reducción de exacerbaciones y mejora de la calidad de vida. Su administración una vez al día, al igual que indacaterol, podría mejorar la adherencia al tratamiento.

Cabe destacar según las guías de práctica clínica (GesEPOC ⁹ y GOLD ¹⁰), que en pacientes con EPOC moderado (FEV₁ ≥50%) con exacerbaciones, el tratamiento de elección es LABA o LAMA. Los datos de olodaterol en monoterapia son escasos, ya que en los estudios donde se demostraba mejora de la función pulmonar la mayoría de los pacientes tomaban además tiotropio o corticoides inhalados, por lo que además de no reflejar la práctica habitual supone un sesgo a la hora de interpretar los resultados. En pacientes con EPOC grave (FEV₁ < 50%) se recomienda añadir al tratamiento con un LABA, un corticoide inhalado o un LAMA o ambos, dependiendo de la clasificación de las Guías GOLD. Actualmente olodaterol no está disponible en combinación con corticoide inhalado.

CONCLUSIONES

1. Olodaterol es una alternativa más en el tratamiento broncodilatador en pacientes con EPOC con una eficacia y seguridad similares al resto de LABAs.
2. No se encuentra comercializado en combinación con corticoides inhalados.
3. Presenta la ventaja de administrarse una vez al día.
4. Sin embargo no supone una mejora respecto al coste del tratamiento de la EPOC comparándolo con salmeterol y formoterol.

Presentaciones: Striverdi respimat® 2,5 mcg sol inhalac 1 inhal+1 cart 60 pul 30 dosis (41.68 €).

Grupo terapéutico: R03AC. Agonistas beta-2-adrenergicos selectivo.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO / AÑO COMPARATIVO

Olodaterol 2,5 mcg (respimat) 2/24 horas	507,35 €
Formoterol 12 mcg EFG 1/12 horas	273,75 €
Formoterol 9 mcg (turbuhaler) 1/12 horas	310,25 €
Formoterol 12 mcg (novolizer) 1/12 horas	373,40 €
Formoterol 12 mcg (aerolizer) 1/12 horas	390,55 €
Formoterol 12 mcg (MDI) 1/12 horas	390,55 €
Salmeterol 25 mcg (MDI) 2/12 horas	430,70 €
Salmeterol 50 mcg (accuhaler) 1/12 horas	452,60 €
Bromuro de tiotropio 18 mcg 1/24 horas	594,95 €
Indacaterol 150 mcg (breezhaler) 1/24 horas	609,55 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación Junio 2015

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Striverdi Respimat®. AGEMED. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78253/FT_78253.pdf. [acceso: 25/02/2015].
2. Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat® in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *International Journal of COPD* 2014;9: 629-645.
3. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *International Journal of COPD* 2014;9:697-714.
4. Feldman GJ, Bernstein JA, Hamilton A et al. The 24-h FEV1 time profile of olodaterol once daily via Respimat® and formoterol twice daily via Aerolizer® in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two 6-week crossover studies. *SpringerPlus* 2014;3:419.
5. Roskell NS, Anzueto A, Hamilton A et al. Once-daily long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease: an indirect comparison of olodaterol and indacaterol. *International Journal of COPD* 2014;9:813-824.
6. U.S. Food and Drug Administration. Summary Review olodaterol. Application number: 203108Orig1s000. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/nda/2014/203108Orig1s000SumR.pdf. [Acceso: marzo 2015].
7. NICE evidence summary: new medicine. Chronic obstructive pulmonary disease: olodaterol. Published: 03 February 2015. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/advice/esnm54/chapter/Key-points-from-the-evidence>. [acceso: marzo 2015].
8. Scottish Medicines Consortium. Re Submission olodaterol. SMC N° (974/14). 05 December 2014. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/olodaterol_respimat_Striverdi_Respimat_RESUBMISSION_FINAL_Dec_2014_for_website.pdf. [Acceso: marzo 2015].
9. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(Supl 1):1-16.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Guía Gold. Updated 2015. Disponible en: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Feb18.pdf. [Acceso: marzo 2015].

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martínez Cruz S, Rubio Salvador AR, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, 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@secam.jccm.es

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

D.L.: TO-602-2012