

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS. CIM SERVICIO DE FARMACIA

TIOTROPIO

1. Solicitud del fármaco

1.1 Principio activo solicitado:
Tiotropio (bromuro de)

1.2 Forma farmacéutica solicitada:
Polvo para inhalación contenido en cápsulas duras.

1.3 Identificación del fármaco

❖ Nombre comercial: Spiriva®

❖ Fabricante: Boehringer Ingelhelheim Internacional GMBH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheilm am Rhein
Alemania

❖ Presentaciones:

- Envase con 30 cápsulas (3 tiras blister) con dispositivo HandiHaler.
- PVL = 34,49 €

❖ Número en el registro comunitario de medicamentos: 751511

❖ Fecha de la primera autorización/ Renovación de la autorización: 23.05.2002

1.4 Indicación para la que se solicita:
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

1.5 Servicio solicitante:
Neumología

1.6 Fecha de elaboración del informe :
Abril 2005

2 Introducción farmacológica y clínica

Breve descripción. El tiotropio pertenece al grupo terapéutico de la ATC: R03BB, broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada. Se une de forma selectiva, competitiva y reversible a los receptores muscarínicos M1, M2 y M3. La disociación de los receptores M1 y M3 (en especial de este último), es muy lenta consiguiendo así el efecto antagónico respecto a la acetilcolina, responsable de la broncoconstricción^{2,3}. La disociación del receptor M2 ocurre más deprisa, hecho determinante, ya que un bloqueo prolongado del receptor M2 potenciaría la liberación de la acetilcolina⁴.

- Posología.

La dosis recomendada es de 18 mcg cada 24 h. La frecuencia de administración constituye quizá la ventaja más significativa del tiotropio, puesto que reduce a una sola toma la dosificación, frente a los 40 mcg cada 6 h que requiere el ipratropio^{2,5}.

- Farmacocinética.

Tras la inhalación del polvo seco, se consigue una biodisponibilidad en el pulmón de alrededor de un 20%^{1,2,3}. Debido a su estructura de amonio cuaternario, la absorción gastrointestinal es baja (10-15%)^{1,5}, así como la biodisponibilidad por vía oral (2-3%)^{1,3}.

La absorción es rápida, alcanzándose concentraciones máximas en sangre a los 5 minutos.

La distribución sigue un modelo multicompartmental, con una unión a proteínas plasmáticas del 72%^{1,3} y un volumen de distribución de 32 L/Kg.^{1,3}

En el organismo casi no sufre metabolismo enzimático, el éster de bromuro de tiotropio se divide por desesterificación en N-metilescopina y en el ácido ditienilglicólico que son ya inactivos. Solo una pequeña parte del fármaco se oxida por enzimas del citocromo P450 con conjugación posterior con glutathion^{1,3}.

El tiotropio se elimina principalmente por orina, teniendo un aclaramiento total de 880 mL/min.¹ La fracción de la dosis eliminada en orina tras inhalación es del 14%^{1,2,3}. El resto no se absorbe y se elimina por heces^{1,2}.

La semivida de eliminación es de 5-6 días^{1,2,3} y el equilibrio farmacocinético se mantiene durante 2-3 semanas, sin que se produzca acumulación posterior^{1,2}.

Objetivo del tratamiento. El objetivo del tratamiento con tiotropio es la mejora de la función pulmonar y de los síntomas en pacientes con EPOC. Hasta ahora ningún tratamiento ha conseguido revertir, prevenir o retrasar la evolución de la EPOC.

Para evaluar la respuesta al tiotropio se han medido las siguientes variables: FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), FVC (capacidad vital forzada), la relación FEV₁/FVC, PEFr (Tasa del flujo espiratorio máximo), SGQR (Cuestionario Respiratorio de Saint George), número de exacerbaciones, número de hospitalizaciones por paciente y año, número de días de hospitalización por paciente y año, así como la mejora de la calidad de vida.^{2,3,4}

Tratamiento estándar habitual y modificaciones del mismo. En la EPOC el tratamiento estándar habitual suele estar basado en broncodilatadores inhalados. Los fármacos de primera línea son anticolinérgicos, como el ipratropio o agonistas beta₂ adrenérgicos. Estos últimos pueden ser de acción rápida (salbutamol) o de acción lenta (salmeterol).

Otras estrategias terapéuticas serían las metilxantinas y corticoides cuyo uso es más controvertido⁶. Las metilxantinas son broncodilatadores de baja potencia que mejoran la disnea y la tolerancia al esfuerzo. Debido a su estrecho margen terapéutico requieren de monitorización exhaustiva.⁶ Los corticoides tanto por vía oral como inhalada tienen baja tasa de respuesta y aumentan el índice de efectos adversos, por lo que se recomienda realizar medidas espirométricas que comprueben la mejora objetiva del paciente⁶. A pesar de esto, hay ensayos clínicos (*nivel de evidencia A*) que comprueban la mejoría del FEV₁, PEFr y PaO₂ con metilprednisona intravenosa administrada a corto plazo, no siendo así a largo plazo por aumento de la morbilidad⁴.

Nivel de evidencia A: fuente de información que incluye ensayos controlados y randomizados.

Nivel de evidencia B: fuente de información que incluye ensayos controlados y randomizados más específicos que el nivel A.

Nivel de evidencia C: fuente de información que incluye ensayos no randomizados y estudios observacionales.

Nivel de evidencia D: fuente de información basada en el consenso de un panel multinacional.

3 .Eficacia clínica.

La eficacia clínica ha sido estudiada en ensayos clínicos donde el tiotropio se compara con ipratropio, salmeterol y placebo.

Los resultados se exponen en las siguientes tablas.

Ensayos frente a placebo

REFERENCIA	DURACIÓN	n	TIPO DE ESTUDIO	FEV1	FVC	CLÍNICA
Casaburi (3)			Doble ciego	Incremento de 11-15%		Descenso de la disnea, nº hospitalizaciones y de exacerbaciones . Incremento de la calidad de vida
Casaburi (3)	13 semanas	470		39%	12%	Mejora de la disnea, incremento del 30% del PEFR
(6)	1 año	921	Doble ciego y controlado	12%		

FEV₁ ⇔ Volumen espiratorio forzado en un segundo

FVC ⇔ Capacidad vital forzada

PEFR ⇔ Tasa del flujo espiratorio máximo

Ensayos frente a ipratropio

REFERENCIA	DURACION	n	TIPO DE ESTUDIO	FEV1	FVC	CLÍNICA
Van Noord (3)	13 semanas	288	Multicéntrico, doble ciego, simulado	0.15-0.16 L (TIO); 0.01-0.03l (IP)	0.34-0.39 L (TIO); 0.08-0.18L (IP)	Incremento del PEFR con disminución de terapia de rescate
Vincken, Casaburi (4)						<i>Nº de exacerbaciones :</i> TIO=46%,IP= 35% <i>Nº hospitalizaciones al año disminuyeron 33% TIO</i>
Vincken (2)	1 año	TIO= 356;IP=179	Multicéntrico aleatorio, doble ciego, paralelo	0.12 +-0.01L (TIO); 0.03+-0.02L (IP)		Mejora clínica relevante de la disnea del 31% TIO vs 18% IP. <i>Nº de exacerbaciones por paciente y año: 0.73 TI vs 0.96 IP</i> <i>Nº días de exacerbación por paciente y año. 10.8 TIO vs 17.7 IP</i> <i>Nº hospitalizaciones por paciente y año: 0.19 TIO vs 0.16 IP</i> <i>Nº días hospitalización por paciente y año: 1.42 TIO vs 2.13 IP</i>
(6)	1 año	535	Controlado y doble ciego	Aumento del 10% con TIO y 2.5% con IP		TIO reduce en 24 % las exacerbaciones en comparación con IP

FEV₁ ⇔ Volumen espiratorio forzado en un segundo

FVC ⇔ Capacidad vital forzada

PEFR ⇔ Tasa del flujo espiratorio máximo

TIO ⇔ Tiotropio

IP ⇔ Ipratropio

Ensayos frente a salmeterol

REFERENCIA	DURACION	n	TIPO DE ESTUDIO	FEV1	FVC	CLÍNICA
Donohue (3)	24 semanas	209 TIO y 213 SML	Randomizado, controlado, doble ciego.	Incremento de 137mL para TIO y 85mL para SML		PEFR : 27.3L/min TIO vs 21.4 L/min SML. Mejora de disnea mayor con TIO
Brusasco (2)	6 meses	402 (TIO) y 405 (SML)	Multicéntrico, aleatorio, doble ciego, paralelo y controlado frente a placebo	Mejora frente al placebo de 0.09 +/- 0.1 para SML y 0.12 +/- 0.1L para TIO		SGQR: mejora de 4.2 unidades en TIO vs 2.8 en SML. Mejora clínicamente relevante: 48% para TIO vs 43.2% para SML. Nº de exacerbaciones por paciente y año: 1.07 TIO vs 1.23 SML Nº días de exacerbación por paciente y año: 17.2 TIO vs 24.1 SML Nº hospitalizaciones por paciente y año: 0.10 TIO vs 0.17 SML Nº días hospitalización por paciente y año: 0.98 TIO vs 1.14 SML
(6)	6 meses	623	Doble ciego, enmascarado y controlado	0.14L TIO ; 0.09L SML		Mejora del TDI: 1.02 Unid. TIO vs 0.24 Unid. SML. Mejora del SGRQ sobre placebo: 5.14 Unid TIO vs 3.54 Unid SML

FEV₁ ⇔ Volumen espiratorio forzado en un segundo

FVC ⇔ Capacidad vital forzada

PEFR ⇔ Tasa del flujo espiratorio máximo

TIO ⇔ Tiotropio

SML ⇔ Salmeterol

SGQR ⇔ Cuestionario Respiratorio de Saint George

TDI ⇔ Índice de Transición de Disnea de Mah-ler

Estas respuestas expuestas anteriormente no son concluyentes, pues existen más estudios^{5,7} que no encuentran diferencias en la mejora de la disnea, la calidad de vida y en la disminución del número de exacerbaciones entre el salmeterol y el tiotropio.

La teórica superioridad del tiotropio respecto a las terapias convencionales no queda clara a pesar de estos datos. Al compararlo con salmeterol, las diferencias encontradas no son considerables y en algunos casos no son significativas. En el caso del ipratropio, los estudios se realizaron con dosis inferiores a las utilizadas en la terapéutica (lo habitual es 80mcg / 6-8 h) y las medidas espirométricas se hicieron a las 8 ó 9 horas después de la administración del ipratropio (su duración de acción es de 4 a 6 horas). En el caso del tiotropio se realizaron a las 23-24 horas después de la administración, dentro del margen de su duración de acción.²

Un programa¹ que incluyó cuatro ensayos clínicos, dos de ellos de un año de duración y los otros dos de 6 meses, comparó tiotropio frente a placebo, salmeterol e ipratropio. Se vió que el tiotropio conseguía una mejora en el FEV₁ y FVC (ambas se aprecian a los 30 primeros minutos desde la administración), además de en el PEFr y en la calidad de vida. La mejora de la disnea se mantenía durante todo el tratamiento y no se observaron signos de tolerancia.

La eficacia del tiotropio no está suficientemente establecida^{6,7}, aunque en general se encuentran mejoras significativas con tiotropio frente a ipratropio y salmeterol salvo en la disnea, calidad de vida y disminución del número de exacerbaciones del tiotropio frente a salmeterol.

4 Seguridad.

El principal efecto secundario del tiotropio inhalado es la sequedad de boca^{1,2,3,4,5,6} observado en todos los ensayos clínicos realizados. Se le considera de carácter leve⁴ y tiende a remitir con el tratamiento continuado¹. Los abandonos del tratamiento a causa de este efecto adverso son escasos (0.3% de 906 pacientes en ensayo de un año de duración¹).

Otros de los efectos adversos son estreñimiento, retención urinaria (sobre todo en varones ancianos o con factores predisponentes)¹, broncoespasmo por inhalación, sinusitis, faringitis, epistaxis, cataratas, glaucoma, visión borrosa, etc., algunos de ellos relacionados con el efecto anticolinérgico del fármaco^{1,2,3,4,7}.

La reacción alérgica al tiotropio suele ser infrecuente (0.1-1%)⁵.

Como no se ha establecido la seguridad y eficacia en paciente menores de 18 años no se recomienda su uso en esos casos^{1,3}.

En pacientes geriátricos se puede utilizar la dosis recomendada en adultos, sin olvidar que esta población tiene la función renal deteriorada con lo que el tiotropio tendrá menor aclaramiento renal y su porcentaje de excreción en orina tras inhalación disminuirá del 14% al 7 %^{1,3}.

Tampoco se dispone de datos clínicos sobre la exposición al tiotropio en embarazadas y mujeres lactantes, por lo que su uso no se recomienda salvo que el beneficio esperado supere los posibles riesgos sobre el feto o recién nacido.

En pacientes con insuficiencia renal se ha observado un disminución del aclaramiento del fármaco junto con un aumento de las concentraciones plasmáticas al doble de las habituales, incrementándose en un 82% el AUC 0-4h.^{1,3}. En casos de insuficiencia renal de moderada a grave ($CL_{cr} \leq 50\text{mL/min}$) solo se empleará el tiotropio si el beneficio esperado es mayor al riesgo. No se dispone de datos acerca del empleo del tiotropio a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave¹.

Dado que tiotropio apenas se metaboliza a nivel del hígado, no es esperable ninguna alteración en caso de insuficiencia hepática.

El uso de tiotropio no está recomendado en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hiperplasia prostática y obstrucción del esfínter vesical y está contraindicado en casos de hipersensibilidad a la atropina o derivados tiotropio o cualquier componente de Spiriva®.

En el plano de interacciones no existen datos clínicamente significativos del empleo del tiotropio junto con otros medicamentos que se administran comúnmente en la EPOC⁵: broncodilatadores beta2 simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados. No se han estudiado las posibles interacciones con otros anticolinérgicos^{2,5}.

5. Coste.

Hasta la fecha no se han encontrado estudios que evalúen la relación coste/beneficio de tiotropio. En principio, tiotropio es más caro que las terapias disponibles en la actualidad y, aunque este aumento del coste podría verse compensado por una disminución teórica en el número de exacerbaciones de la EPOC y en los ingresos hospitalarios, es difícil demostrarlo en la práctica.

En un estudio epidemiológico llevado a cabo en España, la prevalencia de la EPOC era del 9,1% de la población entre 40 y 69 años⁸ y es esperable que aumente con el progresivo envejecimiento de la población⁹. Esta patología afecta a la vida laboral y a la calidad de vida de los pacientes, por lo que las implicaciones económicas reales van más allá de los gastos sanitarios.⁹

En el presente informe únicamente tendremos en cuenta los gastos de adquisición del producto comparado con las alternativas existentes en la Guía Farmacoterapéutica del Area 4 de Salud de Madrid.

Principio activo	Nombre comercial / Presentación	PVL (€)	DDD* (mg)	Coste DDD según PVL (€)
Tiotropio	Spiriva® 18µg x 30 cáps. (polvo inh.)	34,49	0,018	1,150
Ipratropio	Atrovent® (20 mcg/puls aero 200 dosis)	4,55	0,120 0,160• 0,320♦	0,136 0,182• 0,364♦
Salmeterol	Serevent® (25 mcg/inh susp inh 60 dosis env a presión)	12,6	0,100	0,840

* 10

• calculado para: 40 µg/6h

♦ calculado para: 80 µg/6h

El coste por DDD calculado según PVL de tiotropio es significativamente superior al coste de ipratropio, a cualquiera de las dosis empleadas. La diferencia se reduce al compararlo con salmeterol.

6. Valoración.

La EPOC es una patología que se traduce en un trastorno respiratorio crónico por obstrucción del flujo aéreo. Sus principales síntomas son tos crónica, expectoración y la disnea. La principal medida preventiva y terapéutica en un paciente ya diagnosticado de EPOC es el abandono del tabaquismo, incluso en casos de gravedad.

La GOLD (Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) recomienda como terapia de elección el ipratropio por su mejor tolerabilidad y su mayor duración de acción frente a agentes beta-2-agonistas. Tiotropio es un nuevo agente anticolinérgico cuya estructura molecular deriva del ipratropio.

El tiotropio se ha diseñado para conseguir una mejora en el tratamiento de la EPOC. Se emplea en una sola dosis de 18 mcg al día frente al ipratropio que requiere de 80 mcg cada 6-8 horas (permanece menos tiempo unido a los receptores muscarínicos) y al salmeterol con una pauta de 50 mcg cada 12 horas. El tiotropio, por tanto, introduce la ventaja de mayor facilidad para la administración puesto que solo necesita de una toma al día, lo cual favorecería en una primera instancia la adherencia al tratamiento.

Sin embargo también habría que considerar otros factores como la facilidad/dificultad en el manejo y limpieza del dispositivo para la inhalación del producto, que puede incidir decisivamente en el cumplimiento. No parece que el dispositivo HandiHaler sea fácil de usar, especialmente en pacientes de edad avanzada o con limitaciones.¹¹ Los pacientes requerirían entrenamiento para garantizar su correcta utilización. Por otra parte, una ventaja de los dispositivos para inhalar presentaciones en polvo es que no precisan de un flujo aéreo inspiratorio tan elevado como los inhaladores convencionales para que se absorba la dosis. Sin embargo cuando se usa una cámara espaciadora, esta diferencia desaparece.

Tras la revisión de los diferentes ensayos clínicos frente al ipratropio, en la mayoría de ellos se encontraron mejoras significativas del tiotropio frente al ipratropio. No obstante, estas mejoras se han conseguido comparando tiotropio con ipratropio 40 mcg cada 6 horas, dosis inferior a la que se emplea regularmente en terapéutica (80 mcg cada 6-8 horas) y midiendo el efecto en un margen de tiempo no comparable.

En muchos de los estudios que comparan tiotropio con salmeterol no se apreciaron mejoras estadísticamente significativas favorables a tiotropio.

Aunque sí se ven mejoras favorables al tiotropio en diversos aspectos clínicos como el FEV1, FVC, disnea, calidad de vida, nº exacerbaciones, etc., sólo se recomienda su uso en la EPOC moderada o estable^{12,13} y no está indicado en las crisis agudas¹². El uso de tiotropio en combinación con ipatropio no es adecuado¹⁴, como tampoco lo es la administración de tiotropio si ya se están dando otros nebulizadores¹⁴.

Podría ser beneficioso pasar de ipratropio a tiotropio en algunos pacientes seleccionados, pero hacer lo mismo de salmeterol a tiotropio no parece presentar ventajas clínicas significativas.¹¹

En lo que respecta a la seguridad del tiotropio, se ha visto en los estudios un ligero incremento de los efectos adversos del tiotropio en comparación a los otros fármacos,

sobre todo en la sequedad de boca. Este efecto no es grave y tiende a desaparecer, pero supone una molestia para el paciente.

En los aspectos concernientes a la gestión de la compra de este producto existe un inconveniente: el laboratorio sólo ofrece la posibilidad de adquirir el envase con las 30 cápsulas más el dispositivo HandiHaler sin dar opción a la compra por separado de las cápsulas, lo que encarece el producto. Por otro lado, el ipratropio oferta muchas más presentaciones.

Se puede concluir que la innovación que aporta el tiotropio es moderada sin implicar mejoras sustanciales en la terapéutica estándar, salvo por la menor frecuencia de administración, lo cual carece de relevancia en el ámbito hospitalario. Tiotropio está enfocado para su uso crónico en pacientes con EPOC, principalmente en el ámbito extrahospitalario, ya que no está indicado en las agudizaciones de la enfermedad.

Dado el impacto económico que su introducción supondría en Atención Primaria, hacen falta más datos sobre su eficacia clínica y valorar qué tipo de pacientes se beneficiaría realmente del tratamiento con tiotropio.

7. Bibliografía.

- 1.Ficha técnica de tiotropio. Resumen de las características del producto (Mayo 2004)
- 2.Informe Estándar: Tiotropi. Institut Català de la Salut. Unitat de Farmàcia. Divisió d'atenció Primària.
- 3.Base datos Micromedex. Abril 2005
- 4.Base datos Medscape. 10/21/2003. Michele A. Faulkner, Pharm.D., Daniel E. Hilleman, Pharm.D.
- 5.Boletín de evaluación Farmacoterapéutica de novos Medicamentos. Nº1-ano 2004. Centro de información de medicamentos- División de Farmacia e Productos Sanitarios- Sergas. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia
- 6.Portalfarma. Nº260 Febrero- Marzo 2003 (Núm.260 Febrero-Marzo 2003 Panorama Actual Med 2003; 27 (260))
- 7.Ficha de Novedad Terapéutica. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Escuela Andaluza de Salud Pública. Consejería de Salud.

8.EPOC Guías Clínicas 2004; 4 (8) Autores: Grupo MBE Galicia, integrado en la Red Temática de Investigación sobre Medicina Basada en la Evidencia (Expte. FIS: G03/090) 24/02/04

9.Tiotropium. New Medicines on the Market. Evaluated information for the NHS by the UKMI. Monograph number: 03/01/06. Noviembre 2001.

10.BOT. Base de Datos del Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento.<http://www.portalfarma.com/home.nsf>

11.Tiotropium. London New Drugs Group. *APC/DTC Briefing* Document. October 2002.

12. Guías clínicas 2004. Access: www.fisterra.com

13.Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol.26-Nº2-2002

14.Ref: Lothian Joint Formulary. NHS Lothian Formulary Committee 2004. Access: www.ljf.scot.nhs.uk