

Safety and efficacy of tiotropium in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2018	The Lancet Respiratory Medicine	21.466	Tratamiento del asma del niño	Vrijlandt EJLE, El Azzi G, Vandewalker M, Rupp N, Harper T, Graham L, et al.	6(2): 127-37

Texto en inglés

BACKGROUND

Few studies have assessed the safety and efficacy of potential asthma medications in children younger than 5 years. We descriptively assessed the safety and efficacy of tiotropium, a long-acting anticholinergic drug, in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms.

METHODS

This exploratory 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 2/3, regulatory multicentre trial was done at 32 hospitals, clinics, and clinical research units in 11 countries in Asia, Europe, and North America. Children aged 1-5 years with at least a 6-month history of persistent asthmatic symptoms and a need for inhaled corticosteroids were eligible. Patients were randomly allocated using an interactive voice or web-based response system to receive once-daily tiotropium 2.5 µg, tiotropium 5 µg, or placebo as an add-on to inhaled corticosteroids with or without additional controller medication. Patients and investigators were masked to study group assignment. Tiotropium was given via the Respimat inhaler once daily as two puffs of 1.25 µg in the 2.5 µg group, two puffs of 2.5 µg in the 5 µg group, or two puffs of placebo. The primary outcomes were safety, which was assessed by comparing adverse events between the tiotropium and placebo groups, and efficacy, which was measured as the change in weekly mean combined daytime asthma symptom score from baseline to week 12. Statistical analyses of treatment effects were exploratory; although endpoints were defined, they were used for descriptive analyses only. The safety and primary analyses were done in all patients who received at least one dose of their assigned treatment. This study is registered with ClinicalTrials.gov ([NCT01634113](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01634113)), and is completed.

FINDINGS

Between July 26, 2012, and Dec 4, 2014, 102 children were randomly assigned to the three treatment groups (36 to receive tiotropium 2.5 µg, 32 to receive tiotropium 5 µg, and 34 to receive placebo). 101 children completed the study and were included in the analyses. The changes in adjusted weekly mean combined daytime asthma symptom scores between baseline and week 12 were not significantly different between any of the groups. The adjusted mean difference between

the tiotropium 2.5 µg group and placebo group was -0.080 (95% CI -0.312 to 0.152) and the difference between tiotropium 5 µg and placebo group was -0.048 (-0.292 to 0.195). Adverse events were less frequent with tiotropium treatment than with placebo (20 [56%] of 36 children with tiotropium 2.5 µg, 18 [58%] of 31 with tiotropium 5 µg, and 25 [74%] of 34 with placebo), although no formal statistical comparison between groups was performed. A greater proportion of children reported asthma exacerbations as adverse events in the placebo group (ten [29%] of 34) than in the tiotropium groups (five [14%] of 36 in the 2.5 µg group and two [6%] of 31 in the 5 µg group). Serious adverse events were reported in three patients (all of whom received placebo); no adverse events led to discontinuation of treatment or death.

INTERPRETATION

To our knowledge, our small study is the first to assess the safety and efficacy of tiotropium in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms. Tolerability of tiotropium was similar to that of placebo, which is consistent with previous findings in older populations. Although mean daytime asthma symptom scores were not significantly different between groups, tiotropium showed the potential to reduce asthma exacerbation risk compared with placebo. The findings of the study are limited by the small sample size and descriptive statistical analyses. Additional well powered trials are needed to further assess the safety and efficacy of tiotropium in young children.

FUNDING

Boehringer Ingelheim

Seguridad y eficacia de tiotropio en niños de 1 a 5 años de edad con síntomas persistentes de asma: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

ANTECEDENTES

Pocos estudios han evaluado la seguridad y eficacia de los potenciales tratamientos para el asma en niños menores de 5 años. Se evaluó de forma descriptiva la seguridad y la eficacia del tiotropio, un fármaco anticolinérgico de acción prolongada, en niños de 1 a 5 años con síntomas asmáticos persistentes.

MÉTODOS

Este estudio exploratorio, regulador, de fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, con grupos en paralelo se realizó en 32 hospitales, clínicas y unidades de investigación de 11 países de Asia, Europa y Norteamérica durante 12 semanas. Se consideraron elegibles a niños de 1 a 5 años de edad con antecedentes de síntomas asmáticos persistentes durante al menos 6 meses y necesidad de glucocorticoides inhalados. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente mediante un sistema de respuesta interactivo basado en la voz o en un sistema informático para recibir una vez al día 2,5 mg de tiotropio, 5 mg de tiotropio o placebo añadido a los glucocorticoides inhalados, con o sin otro fármaco adicional de mantenimiento. A los pacientes y a los investigadores se les ocultó el grupo de estudio asignado.

Tiotropio se administró una vez al día a través del dispositivo de inhalación Respimat®, dos pulsaciones de 1,25 µg en el grupo de 2,5 µg, dos pulsaciones de 2,5 µg en el grupo de 5 µg, o dos pulsaciones de placebo. La variable principal de valoración fue la seguridad, que se evaluó comparando los eventos adversos entre los grupos de tiotropio y placebo, y la eficacia, que se determinó por la variación en la puntuación semanal de síntomas de asma durante el día desde el inicio del estudio hasta la semana 12. El análisis estadístico de los efectos del tratamiento fueron

exploratorios; aunque se definieron los criterios de valoración principales, se utilizaron sólo para el análisis descriptivo. El análisis primario y de seguridad se realizó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT01634113) y está finalizado.

RESULTADOS

Entre el 26 de julio de 2012 y el 4 de diciembre de 2014, se asignaron aleatoriamente 102 niños a los tres grupos de tratamiento (36 para recibir 2,5 µg de tiotropio, 32 para recibir 5 µg de tiotropio y 34 para recibir placebo). Completaron el estudio 101 niños que fueron incluidos en el análisis de datos. No hubo diferencias significativas en los cambios en la puntuación media combinada semanal de síntomas de asma durante el día desde el inicio del estudio hasta la semana 12 entre los diferentes grupos. La diferencia media ajustada entre el grupo de 2,5 µg de tiotropio y el grupo placebo fue de -0,080 (IC 95 % -0,312 a 0,152) y la diferencia entre el grupo de 5 µg de tiotropio y el placebo fue de -0,048 (-0,292 a 0,195). Los eventos adversos fueron menos frecuentes con el tratamiento con tiotropio que con placebo (20 [56 %] de 36 niños que recibieron 2,5 µg de tiotropio, 18 [58 %] de 31 que recibieron 5 µg de tiotropio, y 25 [74 %] de 34 niños del grupo placebo), aunque no se realizó una comparación estadística formal entre los grupos. Una mayor proporción de niños notificó exacerbaciones de asma como evento adverso en el grupo de placebo (10 [29 %] de 34) que en los grupos de tiotropio (5 [14 %] de 36 en el grupo de 2,5 µg y 2 [6 %] de 31 en el grupo de 5 µg). Tres pacientes notificaron eventos adversos graves (todos ellos habían recibido placebo); ningún evento adverso llevó a la interrupción del tratamiento o muerte.

CONCLUSIONES

Por lo que sabemos, nuestro pequeño estudio es el primero en evaluar la seguridad y la eficacia de tiotropio en niños de 1 a 5 años de edad con síntomas de asma persistentes. La tolerabilidad del tiotropio fue similar a la del placebo, en consonancia con los hallazgos observados previamente en poblaciones de mayor edad. Aunque la puntuación media de los síntomas del asma durante el día no fue significativamente diferente entre los grupos, el tiotropio mostró potencial para reducir el riesgo de exacerbación del asma en comparación con el placebo. Los hallazgos del estudio están limitados por el pequeño tamaño de la muestra y el análisis estadístico descriptivo. Se necesitan ensayos clínicos adicionales con una potencia estadística apropiada que permita profundizar en la evaluación de la seguridad y la eficacia de tiotropio en niños pequeños.

FINANCIACIÓN

Boehringer Ingelheim.

Comentario del autor (Dr. Antonio José Aguilar Fernández)

GEMA^{4,3} considera al tiotropio (Ti) como tratamiento adicional en niños mayores de 3 años con asma no controlada con la asociación de glucocorticoides inhalados (GCI) a altas dosis y agonistas β de acción prolongada apoyándose en la revisión sistemática de Rodrigo GJ sobre Ti en niños de 6-11 años. Vrijlandt *et al.* realizan un estudio de fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, internacional, con grupos en paralelo en 101 niños de 1-5 años con síntomas asmáticos persistentes durante 6 meses bajo tratamiento con CI, asociados o no a otro controlador para evaluar la seguridad y eficacia de una dosis única diaria de Ti en dispositivo Respimat® durante 12 semanas. El ensayo forma parte del plan de investigación regulador para la Agencia Europea del Medicamento y fue financiado por Boehringer Ingelheim, que participó en el diseño, recogida de datos,

interpretación y redacción. Ti mostró un buen perfil de seguridad, con eventos adversos en el 56 % y el 58 % de los niños que recibieron 2,5 µg y 5 µg de Ti frente al 74 % del grupo placebo, sin interrupciones del tratamiento ni muertes, perteneciendo al grupo placebo los 3 pacientes con eventos adversos graves. Se notificó con mayor frecuencia como efecto adverso las crisis de asma en el grupo de placebo, por lo que se realizó un análisis exploratorio que mostró una disminución del riesgo de exacerbación en los grupos de Ti (cociente de riesgos 0,46 [95 % 0,22-0,98] $p = 0,044$ para 2,5 µg y 0,42 [0,19-0,94], $p = 0,035$ para 5 µg). No hubo diferencias en la variación de la puntuación de los diarios de síntomas, mejorando todos los grupos, quizá por el seguimiento más estrecho que podría optimizar aspectos educativos como la adherencia. Este aspecto y la dosis baja de GCI (228 a 276 mg) que recibían los niños sugiere un asma más leve del previsto por lo que el impacto estimado de Ti podría ser menor. Ensayos con un mayor tamaño muestral y con mayor gravedad del asma podrían proporcionar una mejor estimación del efecto de Ti.