

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

INDICATEROL

INTRODUCCIÓN

Indacaterol (INDA) es un nuevo broncodilatador del grupo de los agonistas beta2 adrenérgicos de larga duración (LABA, en inglés) que se administra en una toma única diaria y se presenta en cápsulas duras para su administración por vía inhalatoria con un dispositivo específico.

INDICACIONES¹

INDA está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). No debe utilizarse en asma.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada de INDA es de 150 microgramos (mcg) inhalados una vez al día (1/d) utilizando el dispositivo de inhalación Breezhaler®. La dosis máxima es de 300 mcg 1/d, que ofrece algún beneficio en la dificultad para respirar especialmente en EPOC grave (FEV1/FVC (relación Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo/Capacidad Vital Forzada) <0,70; y 30% ≤FEV1< 50% de los valores de referencia postbroncodilatador)².

INDA debe administrarse cada día a la misma hora. Su administración debe retrasarse al día siguiente a la hora habitual si se olvida una dosis. No es necesario ajustar la dosis en edad avanzada, en insuficiencia renal o en insuficiencia hepática leve o moderada.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

INDA es un agonista parcial beta2 adrenérgico que actúa localmente en los pulmones como broncodilatador, en parte debido a que estimula la adenil ciclasa intracelular, aumentando el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que a su vez relaja la musculatura lisa bronquial.

INDA tiene un inicio de acción rápido en 5 minutos (similar a Formoterol (FORM) y más rápido que Salmeterol (SALM))³, que se extiende 24 horas. Se absorbe por vía pulmonar e intestinal alcanzando la Cmax en 15 minutos y el estado estacionario en 14 días. La biodisponibilidad es del 43%. Se distribuye ampliamente con una unión a proteínas plasmáticas del 95 %. Sufre una transformación hepática (glucuronización e hidroxilación), para ser eliminado tras una semivida de 40-52 horas, con escasa participación de la vía renal.

EFICACIA CLÍNICA¹

La eficacia de INDA para su autorización se estableció en tres ensayos en fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo (PLA). Dos emplearon también controles activos⁴⁻⁶. Incluyeron pacientes con una edad ≥ 40 años, una historia de fumador de ≥ 20 paquetes de cigarrillos al año, y EPOC diagnosticada y clasificada de moderada a grave según los criterios de la Guía GOLD (80% >FEV1 ≥ 30%). Se excluyeron pacientes asmáticos. La variable principal de eficacia midió los cambios en el FEV1 valle (FEV1 tras 24 horas de la administración del broncodilatador) a las 12 semanas. Se fijó como clínicamente significativa una diferencia entre tratamientos de 120 ml.

El primero de los ensayos⁴, un estudio de 12 semanas, demostró que la eficacia broncodilatadora de INDA 150 mcg (1/d) era superior a PLA, al encontrar una diferencia estadística y clínicamente significativa en la variable principal de 130 ml.

El segundo fue un ensayo de 52 semanas de tratamiento en el que INDA 300 mcg 1/d se enfrentó a PLA, (también estudió INDA 600 mcg 1/d, dosis que no está autorizada), empleando FORM 12 mcg 2 veces al día (2/d) como control activo⁵. El ensayo demostró la superioridad de INDA sobre PLA al detectar una diferencia estadística y clínicamente significativa en la variable principal de 170 ml.

También estudió la eficacia de INDA frente a FORM en la FEV1 valle a las 12 semanas, pero definida como variable exploratoria. INDA 300 mejoró significativamente dicha variable, con una diferencia favorable de 100 ml. La relevancia clínica de este hallazgo es cuestionable³, incluso valorando que las diferencias continuaron hasta el final del ensayo.

El tercero fue un ensayo de 26 semanas de tratamiento que continuaba una fase inicial de dosis respuesta, y en el que se enfrentaron INDA

150 mcg e INDA 300 mcg ambos 1/d con PLA, y que empleó en abierto 18 mcg de Tiotropio (TIOT) 1/d como control activo⁶. Ambas dosis de INDA mostraron una mejora estadística y clínicamente significativa en la variable principal con una diferencia de 180 ml.

El estudio evaluó como variable secundaria la no inferioridad, y en su caso, la superioridad de INDA frente a TIOT en la FEV1 valle a las 12 semanas. INDA 150 y 300 incrementaron significativamente dicha variable respecto a TIOT. Pero en este caso, las diferencias se fueron reduciendo de forma que dejaron de ser significativas entre TIOT e INDA 150 en la semana 26.

Ensayo	Tratamiento (Población en el análisis por intención de tratar)	FEV1 valle (litros)		
		12 sem	Dif vs. PLA	Dif. INDA-Control
B2346 (Fase 2 INLIGHT 1) ⁴	INDA 150 1/d (201)	1,48	0,130 (p<0,001)	
	PLA (189)	1,35		
B2334 (INVOLVE) ⁵	INDA 300 1/d (389)	1,48	0,170 (p<0,001)	0,100 (p<0,001)
	INDA 600 1/d (374)	1,48	0,170 (p<0,001)	0,100 (p<0,001)
	FORMO 12 2/d (379)	1,38	0,070 (p<0,001)	
	PLA (371)	1,31		
B2335S (INHANCE) ⁶	INDA 150 1/d (389)	1,46	0,180 (p<0,001)	0,040 (p<0,01)
	INDA 300 1/d (389)	1,46	0,180 (p<0,001)	0,040 (p<0,01)
	TIOT 18 1/d (393)	1,42	0,140 (p<0,001)	
	PLA (376)	1,28		

El informe de evaluación hace referencia a un ensayo de 26 semanas de INDA 150 1/d frente PLA, empleando como control activo SALM 50 mcg 2/d³. INDA mostró una mejora estadística y clínicamente significativa respecto PLA al incrementar la FEV1 valle a las 12 semanas en 170 ml. Las diferencias con SALM a las 12 semanas fueron significativas (60 ml) y se mantuvieron durante todo el ensayo⁷.

Los ensayos principales valoraron la eficacia de INDA frente a PLA en el control de síntomas de la EPOC o en la mejora de la calidad de vida del paciente, pero como variables secundarias. Así, se evaluaron los cambios en el Índice Transicional de Disnea (ITD); el número o la frecuencia de las exacerbaciones de la EPOC; y los cambios en el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ, en inglés) que valora la calidad de vida relacionada con la salud.

Los resultados se mostraron inconsistentes a la hora de asegurar la eficacia de INDA frente PLA en estos aspectos³, puesto que INDA no alcanzó en todos los casos las Diferencias Mínimas Clínicamente Importantes predefinidas (diferencias ≥1 en ITD y ≥4 en el SGRQ), aunque sí lograra que fueran estadísticamente significativas en todos los ensayos y para todos las dosis. Un análisis de respuesta posterior que evaluó la proporción de pacientes con una mejora clínica importante (diferencias ≥1 en ITD y ≥4 en el SGRQ), logró demostrar que INDA era superior a PLA de forma estadísticamente significativa en todos los puntos de control y en todos los ensayos³.

En el número de exacerbaciones de la EPOC y en el tiempo hasta la primera exacerbación, INDA tampoco mostró unos resultados homogéneos. Puesto que según el ensayo, unas veces INDA 300⁵ otras INDA 150⁴ no alcanzaron la significación estadística en su comparativa con PLA. No obstante, un análisis combinado de más de 6 meses de tratamiento encontró que la frecuencia de las exacerbaciones de la EPOC fue significativamente menor con INDA que con PLA (Relación de Tasas 0,68 (IC 95% 0,47-0,98) para INDA 150 y RR 0,74 (IC 95%: 0,56 -0,96) para INDA 300 frente PLA)³.

La eficacia de INDA sobre estas variables orientadas al paciente fue similar a la de los controles activos aunque, en general, de magnitud superior³.

La evaluación de la eficacia de INDA asociado a corticoides inhalados (CI) proviene exclusivamente de un análisis de subgrupos sobre la población a los 3 meses para las variables de función pulmonar y a los 6 meses para las otras variables clínicas de eficacia. Tal asociación no evidenció impacto alguno en el primer caso y, lo que es peor, en el segundo no mostró beneficio alguno, particularmente, tal asociación no protegió adicionalmente a los pacientes frente a las exacerbaciones³.

EFFECTOS ADVERSOS¹

La mayoría de efectos adversos en los ensayos fueron de naturaleza leve a moderada y su frecuencia disminuyó con el tiempo. Los más frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$) fueron rinosfaringitis (9,1%), tos (6,8%), infección de las vías respiratorias altas (6,2%), cefalea (4,8%), hiperglucemia y espasmos musculares.

Los efectos sistémicos debidos a la estimulación beta2 adrenérgica (taquicardia, prolongaciones apreciables del intervalo QT, hipocaliemia, hipertensión y alteraciones de la glucemia) se presentaron ligeramente aumentados con INDA respecto a PLA, pero sin significación clínica.

La reacción adversa más frecuente fue la tos después de la inhalación, que se informó hasta en un 30% de los pacientes. Normalmente comenzó tras la inhalación en menos de 15 segundos, fue leve y no llevó a abandono del tratamiento, pero su aparición no disminuyó con el tiempo.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

INDA esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo y a la lactosa. No debe utilizarse en pacientes con asma, ni está indicado como tratamiento de rescate.

Debe emplearse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), convulsivos o tirotoxicosis.

En pacientes diabéticos debe vigilarse la glucemia.

INDA puede producir brocospasmo paradójico, hipopotasemia y efectos cardiovasculares.

No debe emplearse junto a otros agonistas beta2 adrenérgicos, ni bloqueantes beta adrenérgicos, incluidos los colirios.

Debe emplearse con precaución junto a corticoides, diuréticos no ahorradores de potasio y derivados de la metilxantina, así como con bloqueantes beta adrenérgicos cardioselectivos, que serán de elección en caso de ser necesario su uso.

INTERACCIONES¹

Las interacciones asociadas al metabolismo y a los transportadores aumentan la exposición sistémica a INDA sin afectar a la seguridad.

Los agentes simpaticomiméticos pueden potenciar los efectos adversos de INDA. Los corticoides, diuréticos no ahorradores de potasio y derivados de

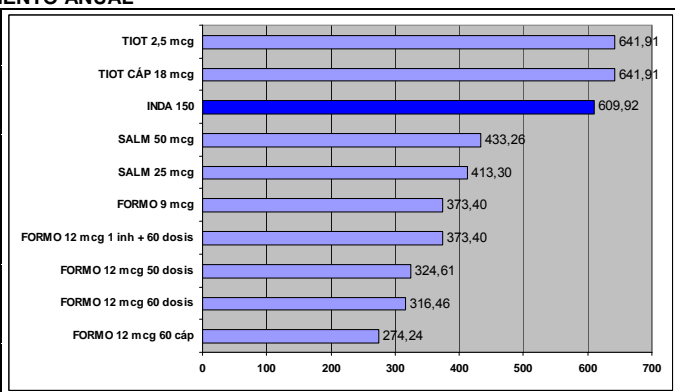
la metilxantina pueden intensificar su efecto hipopotasémico. Y los bloqueantes beta adrenérgicos debilitan o antagonizan el efecto de INDA.

CONCLUSIONES

- INDA es el primer LABA de administración única diaria que ha demostrado su eficacia frente PLA, en el control de variables de función pulmonar en pacientes con EPOC de moderada a grave. Sin embargo, su eficacia sobre variables orientadas al paciente, especialmente sobre exacerbaciones, no ha quedado sólidamente establecida.
- INDA mejora la función pulmonar, y ligeramente otras variables de eficacia clínica, con respecto a otras alternativas broncodilatadoras, pero las diferencias no alcanzan una significación clínica clara.
- La seguridad de INDA es comparable a la de otros LABA, salvo en la aparición de tos tras la inhalación. Sin embargo, la extensión de los ensayos, no más de un año, arroja un cierto grado de incertidumbre sobre la seguridad real de un medicamento destinado al tratamiento crónico de pacientes.
- En pacientes con exacerbaciones frecuentes (dos o más que precisen tratamiento con antibióticos o corticoides por vía oral en un período de 12 meses⁵) y, particularmente, con EPOC grave ($50\% > FEV1 \geq 30\%$) se recomienda asociar al broncodilatador un CI que, aunque no modifica el declive en la función pulmonar, sí reduce la frecuencia de exacerbaciones². La evaluación de la eficacia de INDA asociado a CI, aunque incompleta, ha mostrado un beneficio escaso, cuando no inexistente.
- Parece pues, que nos encontramos ante un medicamento que debe destinarse al tratamiento de la EPOC de moderada a grave en monoterapia, cuya administración única diaria puede ser beneficiosa al favorecer la adherencia al tratamiento, aunque esto no se ha demostrado en los ensayos.
- Presenta un precio que llega incluso a doblar el de otros LABA. Y cuando se compara con TIOT, aparecen pequeños beneficios, inicio de acción más rápido y ligerísima diferencia de precio, contrarrestados por una menor experiencia de uso.
- En definitiva INDA supone una APORTACIÓN MODESTA AL ARSENAL TERAPÉUTICO.

COSTE TRATAMIENTO ANUAL

Principio Activo	Presentación (PVP €)	Dosis Tratamiento mcg	Coste/año (€)
INDACATEROL	Onbrez® Breezhaler® 150mcg 30 cáp (50,13)	150	609,92
	Onbrez® Breezhaler® 300mcg 30 cáp (50,13)		
FORMOTEROL	Formoterol Stada® 12 mcg 60 cáp (22,54)	12 (2/d)	274,24
	Foradil Neo® 12 mcg 50 dosis (26,68)		324,61
	Formatrix Novolizer® 12 mcg inh+60 dosis(30,69)		373,40
	Formatrix Novolizer® 12 mcg 60 dosis (26,01)		316,46
	Oxis Turbuhaler 9 mcg 60 dosis (30,69)	9 (2/d)	373,40
SALMETEROL	Beglan Accuhaler 50 mcg 60 alvéolos	50 (2/d)	433,26
	Beglan 25 mcg 120 aplic.		413,30
TIOTROPIO	Spiriva 18 mcg 30 cáp (52,76 €)	18 / 5	641,91
	Spiriva Respimat 2,5 mcg 60 pulsa (52,76 €)		



BIBLIOGRAFÍA

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica. Onbrez Breezhaler. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001114/WC500053732.pdf
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2009. Disponible en URL: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intid=2003>.
3. European Medicines Agency. Assessment Report for Onbrez Breezhaler. Doc.Ref.: EMA/659981/2009 Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001114/WC500053735.pdf
4. Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggot S, Owen R, Higgins M, Kramer B, the INLIGHT 1 study group. Efficacy and safety of indacaterol 150 mcg once daily in COPD: a double-blind, randomized, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11. Disponible en URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/10/11>
5. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, Bleasdale P, Owen R, Higgins M, Kramer B, on behalf of the INVOLVE Study Investigators. Efficacy of a new once-daily, long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
6. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, Iqbal A, Swales J, Owen R, Higgins M, Kramer B; for the INHANCE Study investigators. Once daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:155-62.
7. Kormmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Krmer B. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J*. erj00458-2010; published ahead of print 2010.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Clinical guideline 101. LONDON: NICE; June 2010. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf>

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., del Toro González, O., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M^a.I.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22

