

COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN

INFORME DE EVALUACIÓN

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Principio activo | INDACATEROL |
| Nombre comercial y presentaciones | ▲ ONBREZ BREEZHALER® (Novartis Farmacéutica S.A.) 150 mcg 30 cap + inhal pol (50,13 €) 300 mcg 30 cap + inhal pol (50,13 €) |
| Grupo terapéutico | R03AC18: Agonista beta2-adrenérgico de larga duración |
| Condiciones de dispensación | Con receta médica |
| Procedimiento de autorización | Procedimiento centralizado. Noviembre 2009 |
| Fecha de comercialización | Agosto 2010 |
| Fecha de evaluación | Agosto 2010 |

INDICACIONES¹

Indacaterol está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Indacaterol es un agonista parcial de los receptores beta2 adrenérgicos y de larga duración que, por medio del aumento de los niveles de AMP cíclico, causa la relajación del músculo liso bronquial.

FARMACOCINÉTICA¹

Tras la inhalación, la mediana del tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas de indacaterol fue de 15 minutos aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta de indacaterol después de una dosis inhalada fue de una media del 43%. La unión *in vitro* a proteínas séricas y plasmáticas humanas fue de 94,1-95,3% y de 95,1-96,2%, respectivamente.

El metabolito más abundante en el suero fue un derivado hidroxilado que es producido principalmente por el isoenzima CYP3A4.

El indacaterol se excretó principalmente en las heces humanas como fármaco original inalterado (54% de la dosis) y, en menor grado, como metabolito hidroxilado (23% de la dosis). El aclaramiento renal desempeña un papel menor (aproximadamente entre el 2 y el 5% del aclaramiento sistémico). La semivida de eliminación osciló entre 40 y 52 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada consiste en la **inhalación**, por medio de un dispositivo específico, del contenido de una cápsula de 150 microgramos una vez al día. Se puede aumentar la dosis hasta 300 microgramos una vez al día (dosis máxima autorizada).

Debe administrarse a la misma hora cada día. Si se olvida una dosis, la próxima dosis debe administrarse el día siguiente a la hora habitual.

EFICACIA CLÍNICA

Se han publicado cinco ensayos multicéntricos aleatorizados en los que se evaluó el indacaterol en pacientes con EPOC frente a placebo en población caucásica^{2,3,4,5,6} y uno en población japonesa⁷. En tres de los ensayos frente a placebo había un brazo con tratamiento activo, en uno formoterol², otro con salmeterol³ y en el tercero tiotropio⁴. Las comparaciones entre el indacaterol y el salmeterol o el tiotropio fueron objetivos secundarios y con el formoterol fue un objetivo exploratorio.

Los criterios de inclusión, en todos ellos, fueron pacientes con EPOC moderada o grave ($FEV_1/FVC < 70\%$ y $FEV_1 \geq 30\%$ y $< 80\%$), mayores de 40 años y fumadores o exfumadores de al menos 20 paquetes / año. Se excluyeron, según consta en clinicaltrials.gov, entre otros, los pacientes con exacerbaciones o infecciones en las 6 semanas previas, diabéticos, asmáticos, con alteraciones bioquímicas importantes o con alargamiento del QT.

La variable principal fue una variable no orientada al paciente, el FEV_1 a las 12 semanas. Se consideró 120 ml como la diferencia mínima clínicamente relevante. Como variables secundarias principales se evaluaron:

- Días de mal control, una variable no validada⁸, que se definió como los días con una puntuación ≥ 2 en una escala de 0-3 en, al menos, 2 síntomas entre los que se incluía tos, sibilancias, modificación en el esputo y falta de aliento.
- Las variaciones en el estado de salud, medidas por la escala SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire). Se trata de una escala con 50 ítems repartidos en tres dimensiones: síntomas, actividad e impacto. El rango de posibles puntuaciones va de 0 (no alteración de la calidad de vida) a 100 (máxima alteración de la calidad de vida). La diferencia mínima clínicamente relevante es de 4 unidades.
- Las variaciones en la disnea, medidas por el índice transicional de la disnea (ITD). Consiste en la suma de tres dominios (cambios en el deterioro funcional, en la capacidad de desarrollar tareas y en la de realizar esfuerzos). El rango de posibles puntuaciones va de - 9 (máximo empeoramiento) a + 9 (máxima mejora). La diferencia mínima clínicamente relevante es de 1 unidad.
- Exacerbaciones del EPOC, definidas como el comienzo o empeoramiento de más de uno de estos síntomas: disnea, tos, purulencia o volumen del esputo o sibilancias, durante más de tres días seguidos, además de una intensificación del tratamiento (antibiótico, corticoides sistémicos u oxigenoterapia) y/o hospitalización o atención en urgencias.

Frente al placebo, Los cambios en el FEV_1 observados con el indacaterol respecto al placebo estuvieron comprendidos entre los 130 y los 180 ml, superando en todos los casos los 120 ml, valor establecido como la diferencia mínima clínicamente relevante. En cuanto a las variables secundarias, el indacaterol fue estadísticamente superior al placebo en el ITD y en el SGRQ aunque las diferencias no se consideraron clínicamente relevantes. Respecto a las exacerbaciones, el informe de la EMA recoge que existían discrepancias entre los diferentes estudios aunque un análisis conjunto de los datos mostró una mejora en las exacerbaciones del indacaterol frente a placebo⁸. También hubo discrepancias en los días de mal control.

Frente a comparadores activos.

En el ensayo clínico doble ciego frente a placebo con un brazo con formoterol, estudio INVOLVE², se comparó indacaterol a las dosis de 300 mcg (n=437) ó 600 mcg (n=428), dosis no autorizada, y formoterol 12 mcg/12 horas (n=435) o placebo (n=432), administrados cada uno administrado con su propio dispositivo para inhalación, durante 52 semanas. Las dosis comparadas no eran equivalentes puesto que se comparó la dosis máxima del indacaterol (300 mcg/24 h) con la dosis de mantenimiento de formoterol (12 mcg/12 h; dosis máxima: 24 mcg/12h).

En el ensayo frente a placebo y salmeterol INLIGHT 2³ se comparó indacaterol 150 mcg (n=330) frente a salmeterol 50 mcg/12 horas (n=333) y placebo (n=335), administrados cada uno con su propio dispositivo para inhalación, durante 26 semanas.

A las doce semanas hubo diferencias en el FEV_1 entre el indacaterol y el formoterol (100 ml) y con el salmeterol (60 ml) sin que fueran clínicamente significativas (120 ml), la EMA cuestiona la relevancia clínica de este resultado⁸. En las variables que midieron los beneficios sintomáticos no hubo diferencias al final del ensayo ni en los días de mal control, ni en las variaciones en el estado de salud (escala SGRQ), ni en la disnea (escala ITD) entre el indacaterol y el formoterol o el salmeterol. En alguna de las variables a las 12 semanas había alguna diferencia estadísticamente significativa, sin ser clínicamente relevantes, pero que desaparecían en las siguientes evaluaciones. Tampoco hubo diferencias en las exacerbaciones de la EPOC frente al formoterol, en el otro ensayo, frente a salmeterol, no se da el dato.

Hay otro estudio frente a salmeterol que sólo evaluó el FEV₁ a los 14 días y otro frente a formoterol que evaluó el FEV₁ en 30 pacientes que no sirven para compararlos^{9,10}.

Frente a tiotropio hay un ensayo frente a placebo con un brazo abierto, no ciego, con tiotropio con 1.683 pacientes y una duración de 26 semanas⁴. En él, no hubo diferencias clínicamente relevantes en el FEV₁ (hubo diferencias entre 40 y 50 ml), variable principal, ni en las variables que midieron beneficios sintomáticos para el paciente, a las 26 semanas, entre ellas las exacerbaciones entre el indacaterol a dosis de 150 mcg o 300 mcg y el tiotropio. Hay otro estudio frente a tiotropio que sólo evaluó el FEV₁ a los 14 días que no sirve para compararlos¹¹. En el 2011 está prevista la finalización de un ensayo, doble ciego con 52 semanas de duración, frente a tiotropio en el que se evalúa, como variable secundaria, las exacerbaciones (INVIGORATE, NCT 00845728) que nos dará más información sobre este fármaco¹².

Se ha evaluado el comienzo de acción del indacaterol de 150 mcg y 300 mcg frente a salbutamol (beta2 agonista de acción rápida) y frente a salmeterol/fluticasona 50/500 mcg en un ensayo con 89 pacientes¹³. La variable principal fue el FEV₁ a los 5 minutos después de una dosis única, no se utilizó ninguna variable de trascendencia clínica para los pacientes. El indacaterol a dosis de 150 mcg y 300 mcg presentó un comienzo de acción similar al salbutamol y más rápido que el salmeterol/fluticasona. El indacaterol es un tratamiento de mantenimiento y no de rescate, por lo que no está claro que suponga ningún beneficio clínico esta rapidez de acción.

SEGURIDAD

Reacciones adversas^{1,8}

Las reacciones adversas más frecuentes con las dosis recomendadas consistieron en rinofaringitis (9,1%), tos (6,8%), infección de las vías respiratorias altas (6,2%) y cefalea (4,8%). La gran mayoría fueron de carácter leve o moderado y su frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento (no con la tos). Las reacciones adversas recogidas en estudios clínicos, 2.154 pacientes hasta un año de tratamiento, fueron las siguientes:

Frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 10\%$): rinofaringitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias altas, diabetes mellitus e hiperglucemia, cefalea, isquemia cardiaca, tos, dolor faringolaríngeo, rinorrea, congestión del tracto respiratorio, espasmos musculares, temblor y edema periférico.

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$): parestesia, fibrilación auricular, dolor torácico no cardiaco y anemia.

En los ensayos clínicos fase III, los profesionales sanitarios observaron que, durante las visitas, una media del 17-20% de los pacientes presentaba una tos esporádica que solía aparecer en los 15 segundos posteriores a la inhalación y duraba generalmente 5 segundos (aproximadamente 10 segundos en fumadores). Se observó con mayor frecuencia en mujeres que en hombres y en fumadores que en ex-fumadores. En general, esta tos que aparecía tras la inhalación, se toleraba bien y no obligó a ningún paciente a abandonar el ensayo con las dosis recomendadas (la tos es un síntoma de la EPOC y únicamente el 6,8% de los pacientes describieron la tos como reacción adversa). Sin embargo, puede que dificulte la utilidad terapéutica del fármaco al disminuir la adherencia al tratamiento y posiblemente la calidad de vida de los pacientes⁸.

El rápido comienzo de acción similar al salbutamol¹³ se podría traducir en una utilización como medicación de rescate, con el correspondiente riesgo de sobredosificación, por lo que habría que vigilar este potencial error de medicación.

No hay datos de seguridad para el indacaterol más allá de las 56 semanas.

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad conocida a indacaterol o a alguno de sus excipientes (contiene lactosa).

Precauciones especiales de uso¹

No debe utilizarse en el tratamiento del asma debido a la ausencia de datos sobre resultados a largo plazo.

La administración de indacaterol puede causar un broncoespasmo paradójico que puede ser amenazante para la vida. En caso de producirse, debe interrumpirse inmediatamente y sustituirse por un tratamiento alternativo.

No está indicado como tratamiento de rescate ni en episodios agudos de broncoespasmo. Si la EPOC empeora durante el tratamiento, se debe evaluar de nuevo al paciente y el régimen de tratamiento de la EPOC. No aumentar la dosis diaria por encima de la dosis máxima de 300 microgramos.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta 2-adrenérgicos.

Al igual que otros agonistas beta2-adrenérgicos, indacaterol puede producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, determinado por el incremento de la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Los agonistas beta 2 adrenérgicos también pueden producir alteraciones en el electrocardiograma.

Los agonistas beta2-adrenérgicos pueden inducir en algunos pacientes una hipocaliemia significativa, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico es generalmente transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipocaliemia puede acentuarse por la hipoxia y/o por el tratamiento concomitante (por ej. corticoides, diuréticos no ahorradores de potasio o derivados de la metilxantina), lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta2-adrenérgicos puede inducir un aumento de la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento deben vigilarse estrechamente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos. Durante los ensayos clínicos, se observó, por lo general, una mayor frecuencia (1-2%) de alteraciones clínicamente considerables de la glucemia respecto a placebo en los pacientes tratados a las dosis recomendadas. No se ha investigado el uso en pacientes con diabetes mellitus no controlada.

Utilización en situaciones especiales ¹

- **Embarazo:** no existen datos. Al igual que otros agonistas beta2 adrenérgicos puede inhibir el parto por el efecto relajante del músculo liso uterino. Indacaterol sólo debe utilizarse si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.
- **Lactancia:** No se recomienda el uso de indacaterol durante la lactancia.
- **Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de la dosis.
- **Insuficiencia hepática:** No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad hepática leve o moderada. No se dispone de datos en insuficiencia hepática grave.
- **Niños:** No hay datos en esta población (menores de 18 años)
- **Ancianos:** No se requiere ajustes de la dosis.

Interacciones¹

Agentes simpaticomiméticos: La administración concomitante de otros agonistas beta 2-adrenérgicos de larga duración (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación) puede potenciar los efectos adversos. No debe utilizarse conjuntamente.

La administración concomitante de fármacos con efecto hipocaliémico, como los derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio, pueden intensificar el posible efecto hipocaliémico, por lo que se debe utilizar con precaución.

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta 2-adrenérgicos. Por ello, indacaterol no debe administrarse junto con bloqueantes beta-adrenérgicos (incluidos colirios) a menos que su uso esté claramente justificado. Cuando sean necesarios, es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardioselectivos, aunque éstos también deben administrarse con precaución.

Los fármacos inhibidores del CYP3A4 o de la glicoproteína P producen aumentos de hasta dos veces en la exposición sistémica del fármaco.

Plan de riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁸.

Incluye la evaluación de:

- Uso fuera de indicación en pacientes asmáticos. Se tratará de evitar el uso en población asmática y se monitorizará la eficacia de esta actuación.

- Riesgos importantes identificados: efectos proarrítmicos y prolongación del QT, seguridad cardiovascular (isquemia coronaria, insuficiencia cardiaca, episodios cerebrovasculares), hiperglucemia, hipocaliemia, complicaciones en pacientes asmáticos (muertes y hospitalizaciones), broncoespasmo paroxístico.
- Interacciones identificadas o potenciales: con inhibidores del CYP3A4, de la glicoproteína P, con subpoblaciones con deficiencia del uridin-difosfato-glucoronil transferasa (UGT1A1), con fármacos que alargan el intervalo QT, con simpaticomiméticos, con fármacos hipocaliémicos o con betabloqueantes.
- Falta importante de información: Seguridad en pacientes EPOC con comorbilidades significativas, a largo plazo (a más de un año) o en población no caucásica.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: Tiotropio, salmeterol o formoterol.

Eficacia: Similar. Hay tres ensayos no ciegos, uno frente a formoterol de un año de duración, en el que las dosis comparadas no son las apropiadas, otro frente a tiotropio de 6 meses y otro frente a salmeterol de 6 meses de duración. En todos ellos la diferencia en el FEV₁, variable principal, no es clínicamente significativa (no llega en ninguno de los casos a 120 ml la diferencia entre los tratamientos. No hay diferencias en las variables secundarias de eficacia clínica (disminución de las exacerbaciones, calidad de vida, disnea o días de mal control) medidas al final de los ensayos. No hay ensayos comparativos a largo plazo (más de un año) que evalúen como variable principal la eficacia clínica.

Seguridad: No concluyente. Los ensayos anteriormente comentados tienen numerosos e importantes criterios de exclusión, un número bajo de pacientes y el más largo es a un año, lo que imposibilita saber si puede haber un perfil diferente de efectos adversos.

En la tabla adjunta se resumen los datos de seguridad de los ensayos en los que se comparó indacaterol frente a otros beta 2 de acción larga.

| Tabla 1. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA | | | |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | | Indacaterol | Beta2 de acción larga |
| VALORACIÓN GLOBAL DE RAM | Pac con Reacciones Adversas. | Indacaterol 150 mcg 51,2 % | Salmeterol 45,6% |
| | | Indacaterol 300 mcg 70,9% | Formoterol 65,2% |
| | Tos | Indacaterol 150 mcg 17,6 % | Salmeterol 0,9% |
| | | Indacaterol 300 mcg 7,3% | Formoterol 3,9% |
| | Infección bacteriana del Tracto Resp Alto | Indacaterol 150 mcg 4,2 % | Salmeterol 0,9% |
| | | Indacaterol 300 mcg 6,6 % | Formoterol 5,3 % |
| | Infección del Tracto Resp bajo | Indacaterol 150 mcg 2,7 % | Salmeterol 3,9 % |
| | | Indacaterol 300 mcg 6,2 % | Formoterol 5,1 % |
| Espasmos musculares | Indacaterol 300 mcg 5,3% | Formoterol 2,8% | |
| TASA DE ABANDONOS | % de abandonos por RAM de los principales ECAs | Indacaterol 150 mcg 5,4% | Salmeterol 4,8% |
| | | Indacaterol 300 mcg 8,2% | Formoterol 9,7% |
| LIMITACIONES DE LA POBLACION | Niños (SI/NO) | No | Sí |
| | Ancianos (SI/NO) | SI | SI |
| | Embarazo (SI/NO) | No | No |

| | | | |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| ESTUDIADA | Lactancia (SI/NO) | No | No |
| | Insuficiencia renal | No hay que ajustar dosis | Igual |
| | Insuficiencia hepática | No hay datos en Insuficiencia hepática grave | Igual |
| INTERACCIONES | Inhibidores potentes de CYP3A4: | Posible, incluido en el plan de riesgo | Salmeterol presenta interacciones ++ Formoterol NO |
| | Teofilina, glucocorticoides y/o diuréticos | Incremento riesgo hipopotasemia | Igual |
| EFECTO DE CLASE | Hipocaliemia K < 3,0 mmol/L | Indacaterol 150 mcg 0,3% | Salmeterol 0,6% |
| | | Indacaterol 300 mcg 0,5% | Formoterol 0,0% |
| | Hiperglucemia glucosa > 9,99 mmol/L | Indacaterol 150 mcg 5,8% | Salmeterol 9,0% |
| | | Indacaterol 300 mcg 8,0% | Formoterol 6,5% |
| | Alteración del QT | Indacaterol 150 mcg 0,03% | Salmeterol 0,03% |
| | | Indacaterol 300 mcg 0,2% | Formoterol 0,2% |
| | Taquicardia | Indacaterol 150 mcg 0,03% | Salmeterol 0% |
| | | Indacaterol 300 mcg 0,9% | Formoterol 0,5% |
| POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN | Relacionados con la posología y con la forma de administración | Posible Disminución de la adherencia por la tos inducida por la inhalación del fármaco Posible utilización como medicación de rescate debido al comienzo de acción más rápido (similar al salbutamol) ¹³ | NO |
| PLAN DE RIESGOS | Seguridad a largo plazo | No se conoce la seguridad a largo plazo, más de un año, o en pacientes con comorbilidades | Salmeterol tiene datos a tres años en EPOC moderada-grave ¹⁴ |
| | Asmáticos | No está indicado, no utilizar | Salmeterol y formoterol sí |

Pauta: Diferente, no concluyente, una sola inhalación al día frente a dos de los comparadores. No hay evidencias de una mejor adherencia al tratamiento o de que aporte alguna ventaja.

Coste: Superior a dosis bajas, las indicadas en la mayor parte de los pacientes e inferior a dosis altas, las recomendadas para los casos más graves.

| Principio Activo | Posología | Coste mensual(€) |
|------------------|--------------|--------------------|
| Indacaterol | 150 mcg/24 h | 50,13 € |
| | 300 mcg/24 h | 50,13 € |
| Formoterol | 12 mcg/12 h | de 22,54€ a 29,35€ |
| | 24 mcg/12 h | de 45,08€ a 58,70€ |
| Salmeterol | 50 mcg/12 h | de 33,97€ a 38,70€ |
| | 100 mcg/12 h | de 67,94€ a 77,40€ |

| Principio Activo | Presentación | PVP (€) |
|------------------|--------------------------------|-----------------|
| Indacaterol | 150 mcg 30 cap + inhal pol | 50,13 € |
| | 300 mcg 30 cap + inhal pol | 50,13 € |
| Formoterol | 12 mcg 60 cap inh | 22,54€ |
| | 12 mcg 50 pulsaciones aerosol | 26,68 € |
| Salmeterol | 50 mcg 60 cap inh | 35,61€ a 38,70€ |
| | 25 mcg 120 pulsaciones aerosol | 33,97€ a 36,98€ |

Fuente: Nomenclátor Alcantara. Agosto 2010.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El tratamiento farmacológico de la EPOC se utiliza para reducir los síntomas y/o las complicaciones, ha de ser progresivo, adecuándose a la gravedad de la obstrucción y de los síntomas, así como a la respuesta del paciente. Los broncodilatadores inhalados (agonistas beta-2 adrenérgicos de acción larga y anticolinérgicos de acción larga) son la base del tratamiento sintomático en pacientes con EPOC y síntomas permanentes¹⁵. Los beta 2 de acción larga (salmeterol y formoterol) han demostrado disminuir las hospitalizaciones y las exacerbaciones de la EPOC respecto al placebo, no hay evidencia de la mejora de la mortalidad, y no hay diferencias en beneficios en salud frente a los anticolinérgicos de acción larga (tiotropio).^{14,16}

Indacaterol es el primer beta 2 de acción larga comercializado que requiere una sola administración diaria. Ha demostrado ser clínicamente superior al placebo en el FEV₁ y, aunque con algunas inconsistencias entre los ensayos, mejorar la calidad de vida, la disnea y las exacerbaciones.

Frente a otros beta 2 de acción larga ha demostrado una eficacia similar en un ensayo a un año frente a formoterol, usada a dosis de mantenimiento bajas, y frente a salmeterol en un ensayo de, tan sólo, 6 meses de duración. La variable principal de estos ensayos, el FEV₁, no es una variable orientada al paciente al tener una pobre correlación con la disnea y la respuesta al ejercicio. La Agencia Europea del Medicamento está evaluando su sustitución por otras variables, como el número de reagudizaciones, o la mejora de la escala SGRQ¹⁷. En las variables secundarias, orientadas al paciente, no hubo diferencias clínicamente relevantes ni en la calidad de vida, ni en las disneas ni en la incidencia de exacerbaciones.

En el único ensayo frente a tiotropio tampoco hubo diferencias clínicamente significativas entre los tratamientos, pero debido a su diseño abierto y a la corta duración del mismo no permite sacar ninguna conclusión.

Su perfil de seguridad no está bien establecido, ya que, debido al bajo número de pacientes, seguimiento menor de un año e importantes criterios de exclusión, no se puede conocer cual será el comportamiento en la práctica clínica habitual. Los riesgos identificados (efectos proarrítmicos, cardiovasculares, hiperglucemia, hipocaliemia, complicaciones en pacientes asmáticos o broncoespasmo) son similares a los de los beta 2 de acción larga, pero no conocemos cuál va a ser su incidencia real. A corto plazo, en los ensayos frente a beta 2 de acción larga presenta una mayor incidencia de efectos adversos, principalmente tos, generalmente bien tolerada, junto a infecciones del tracto respiratorio alto y espasmos musculares. El comienzo de acción similar al salbutamol se puede traducir en un mal uso del fármaco como medicación de rescate, que deberá ser tenido en cuenta a la hora de su prescripción.

Por todo ello, no hay evidencias de que indacaterol sea mejor que los otros beta 2 de acción larga que están en el mercado. Hay que recordar que no tiene la indicación de tratamiento de los pacientes con asma y no hay datos que avalen su uso junto a corticoides en pacientes con EPOC.

CONCLUSIONES

- El indacaterol es un agonista beta2 adrenérgico de acción larga inhalado de administración única diaria autorizado para pacientes con EPOC.
- No ha demostrado ser clínicamente más eficaz que los otros beta 2 de acción larga, salmeterol o formoterol.
- Los ensayos disponibles son a corto plazo, menos de 1 año, con pocos pacientes y con importantes criterios de exclusión por lo que su perfil de seguridad no es concluyente.

FRASE RESUMEN: "Continuar utilizando las alternativas terapéuticas existentes en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC, ya que indacaterol no ha mostrado aportar ventajas en términos de eficacia y seguridad."

CALIFICACIÓN: "NO SUPONE AVANCE TERAPEUTICO".



La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza) | Calidad del estudio (escala Jadad) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dahl R et al Thorax.2010; 65:473-479 (NCT 00393458) INVOLVE Ref. 2 Financiado por Novartis Pharma AG. | Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con doble enmascaramiento controlado con placebo con un brazo formoterol Objetivo principal: Demostrar la superioridad frente a placebo en el FEV ₁ a las 24 horas de la última dosis después de 12 semanas de tratamiento Otros objetivos evaluar la eficacia y seguridad del indacaterol frente al placebo y el formoterol a las 52 semanas. | 1.732 pacientes ≥40 años fumadores o exfumadores de al menos 20 paquetes año y diagnóstico de EPOC moderada o grave. Con FEV ₁ /FVC < 70% y FEV ₁ ≥ 30% y < 80% Criterios de exclusión: Obtenido del registro de clinical trials embarazadas y lactantes, pacientes que hubieran sido ingresadas por una exacerbación de EPOC o con una infección del tracto respiratorio en las 6 semanas previas, que requieran oxigenoterapia >15 horas al día, diabéticos, asmáticos, con cáncer, con alteraciones bioquímicas relevantes, pacientes con síndrome de alargamiento del QT, pacientes con tratamientos con corticoides orales o con cambios en la dosis de los CI en el mes previo. | -Indacaterol 300 mcg una vez al día (n=437) - Indacaterol 600 mcg una vez al día (n=428) - formoterol 12 mcg dos veces al día (n=435) - Placebo (n=432) Duración: 52 semanas. | Variable principal: - Valor del FEV ₁ tras 12 semanas de tratamiento. Variables secundarias: Evaluar el porcentaje de días con mal control a las 52 semanas Variación del SGRQ a las 12 semanas Tiempo hasta la primera reagudización del EPOC durante las 52 semanas | Valor del FEV ₁ tras 12 semanas de tratamiento, diferencias frente al placebo Indacaterol 300 mcg vs placebo 0,17 (IC 95% 0,13-0,20) Indacaterol 600 mcg vs placebo 0,17 (IC 95% 0,13-0,20) Formoterol 12 mcg vs placebo 0,07 (IC 95% 0,04-0,10) <u>% días de mal control</u> No hubo diferencias estadísticamente significativas entre indacaterol y formoterol. Ambos fueron superior a placebo Ind 300 mcg -4,7 (IC 95% -8,4 a -1,0) Ind 600 mcg -8,3 (IC 95% -12,0 a -4,6) Form -4,8 (IC 95% -8,5 a -1,1) <u>% pacientes con una exacerbación:</u> Indac 300 mcg 32,8% Indac 600 mcg 29,3% Formoterol 12mcg 31,5% Placebo 36,3% <u>Razón de tasas de las exacerbaciones frente a placebo.</u> Indac 300 mcg 0,82 (IC 95% 0,63 – 1,06) Indac 600 mcg 0,74 (IC 95% 0,56-0,97) Formoterol 0,75 (IC 95% 0,58 - | Frente al placebo Total: 5 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmascaram: 1 Frente a formoterol Total: 3 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 0 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmascaram: 0 Pérdidas: 26% Un 7,4% del total por no cumplir el protocolo del ensayo |

| | | | | | |
|--|--|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| | | | | <p>0,99) <u>Variación puntuación SGRQ a las 52 semanas</u> No hubo diferencias estadísticamente significativas entre indacaterol y formoterol. Ambos fueron superior a placebo Ind 300 mcg -4,7 IC 95% (-6,7 a -2,7) Ind 600 mcg -4,6 (IC 95% -6,6 a -2,6) Form -4,0 (IC 95% -6,0 a -2,0)</p> <p>Seguridad: Registro de efectos adversos. Abandonos.</p> <p><u>Variación puntuación ITD</u> No hubo diferencias estadísticamente significativas entre indacaterol y formoterol. Ambos fueron superior a placebo Ind 300 mcg 1,00 (IC 95% 0,53 a 1,47) Ind 600 mcg 0,98 (IC 95% 0,51 a 1,46) Form 0,71 (IC 95% 0,24 a 1,19)</p> <p>% abandono global (446/1728): 26%</p> <p>% abandonos por EA Ind 300 mcg 8,2% Ind 600 mcg 5,6% Formoterol 12 mcg 9,7% Placebo 9,3%</p> <p>EA más frecuentes (≥ 5%) en grupos de indacat: , empeoramiento del EPOC, nasofaringitis, tos, infecciones respiratorias de vías altas, de vías bajas y espasmos musculares</p> | |
|--|--|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza) | Calidad del estudio (escala Jadad) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kornmann O. Eur Respir J.2010; (NCT 00567996) INLIGHT 2 Ref. 3 Financiado por Novartis Pharma AG. | Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo con un brazo abierto con salmeterol Objetivo principal Demostrar la superioridad frente a placebo en FEV ₁ a las 24 horas de la última dosis después de 12 semanas de tratamiento Otros objetivos evaluar la eficacia y seguridad del indacaterol frente al placebo y el salmeterol a las 26 semanas. | 1.002 pacientes ≥40 años fumadores o exfumadores de al menos 20 paquetes año y diagnóstico de EPOC moderada o grave. Con FEV ₁ /FVC < 70% y FEV ₁ ≥ 30% y < 80% Criterios de exclusión: Obtenido del registro de clinical trials.gov embarazadas y lactantes, pacientes que hubieran sido ingresadas por una exacerbación de EPOC o con una infección del tracto respiratorio en las 6 semanas previas, que requieran oxigenoterapia >15 horas al día asmáticos, con otras enfermedades pulmonares concomitantes, con alteraciones bioquímicas relevantes, pacientes con síndrome de alargamiento del QT, pacientes que no pueden completar un diario o con ciclos | -Indacaterol 150 mcg una vez al día (n=330) - Salmeterol 50 mcg dos vez al día (n=333) - Placebo (n=335) Duración: 26 semanas. | Variable principal: - Valor del FEV ₁ tras 12 semanas de tratamiento. Variables secundarias: _ Evaluar el porcentaje de días con mal control a las 26 semanas - la puntuación del SGRQ alas 12 Se obtienen también el índice TDI y las puntuaciones SGRQ a las 26 semanas. | Valor del FEV1 tras 12 semanas de tratamiento, diferencias frente al placebo Ind 150 mcg vs placebo 110ml (IC95% 90-130) Salmeterol vs placebo 60 ml (IC95% 40-80) Ind 150 mcg vs salmeterol 50 ml (IC 95% 30-70) Indacaterol fue estadísticamente mejor que placebo y que salmeterol. La diferencia con placebo alcanzo la significación clínica predefinida ($\delta = 120$ ml) no con salmeterol <u>% medio de días con mal control</u> No hubo diferencias estadísticamente significativas entre indacaterol o formoterol y placebo Ind 150 mcg 34,1 % días con mal control (DE 1,82) Salmeterol 34,1 % días con mal control (DE 1,82) Placebo 38,1 % días con mal control (DE 1,85) <u>Variación puntuación SGRQ</u> A las 12 semanas hubo diferencias estadísticamente significativas entre indacaterol 150 mcg y salmeterol. A las 26 semanas NO . | Frente al placebo Total: 5 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmascaram: 1 Frente a salmeterol Total: 3 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 0 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmascaram: 0 Pérdidas: 16% |

| | | | | | | |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| | | <p>irregulares de sueño y vigilia, o que no pueden utilizar correctamente los inhaladores en polvo o la realización de espirometrías.</p> | | <p>Seguridad: Registro de efectos adversos. Abandonos.</p> | <p>Diferencia media ajustada A las 12 semanas: Ind 150 mcg -6,3 Salmeterol -4,2</p> <p>A las 26 semanas: Ind 150 mcg -5,0 Salmeterol -4,1</p> <p><u>Razón de tasas de los pacientes con mejoras en la escala ITD > 1 frente a placebo.</u> A las 26 semanas ambos tratamientos son significativamente mejor que placebo. Ind 150 mcg 1,87 Salmeterol 1,90</p> <p>% abandono global (164/1002): 16%</p> <p>% abandonos por EA Ind 150 mcg 5,4 % Salmeterol 4,8 % Placebo 3,9 %</p> <p>EA más frecuentes (≥ 5%) en grupos de indacat: Empeoramiento del EPOC, nasofaringitis, infecciones respiratorias de vías altas.</p> <p>%EA graves</p> <p>Ind 150 mcg 8,8 % Salmeterol 5,7 % Placebo 7,8 %</p> | |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza) | Calidad del estudio (escala Jadad) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Donohue JF. Am J Respir Crit Care Med.2010;182:155-162 (NCT00463567) INHANCE Ref. 4</p> <p>Financiado por Novartis Pharma AG.</p> | <p>Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo con un brazo abierto con tiotropio</p> <p>Objetivo principal: Demostrar la superioridad frente a placebo en FEV₁ a las 24 horas de la última dosis después de 12 semanas de tratamiento.</p> <p>Otros objetivos evaluar la eficacia y seguridad del indacaterol frente al placebo y el tiotropio a las 26 semanas. Evaluar la no inferioridad frente a tiotropio en FEV₁ a las 12 semanas</p> | <p>1.683 pacientes ≥40 años fumadores o exfumadores de al menos 20 paquetes año y diagnóstico de EPOC moderada o grave. Con FEV₁/FVC < 70% y FEV₁ ≥ 30% y < 80%</p> <p>Criterios de exclusión: Obtenidos del registro de clinicaltrials.gov embarazadas y lactantes, pacientes que hubieran sido ingresadas por una exacerbación de EPOC o con una infección del tracto respiratorio en las 6 semanas previas, que requieran oxigenoterapia >15 horas al día, diabéticos, asmáticos, con cáncer, con alteraciones bioquímicas relevantes, pacientes con síndrome de alargamiento del QT, pacientes con antecedentes de mal cumplimiento o que no pueden utilizar correctamente los inhaladores en polvo o la realización de</p> | <p>-Indacaterol 150 mcg una vez al día (n=416) - Indacaterol 300 mcg una vez al día (n=416) - Tiotropio 18 mcg una vez al día (n=415) - Placebo (n=418)</p> <p>Duración: 26 semanas.</p> | <p>Variable principal: - Valor del FEV₁ tras 12 semanas de tratamiento.</p> <p>Variables secundarias: _Según registro clinicaltrials y EMA. Evaluar el porcentaje de días con mal control - según la publicación evaluar el estado de salud (medido con SGRQ), las exacerbaciones y el índice TDI</p> | <p>Valor del FEV₁ tras 12 semanas de tratamiento, diferencias frente al placebo Indacaterol 150 mcg vs placebo 0,18 (IC95% 0,14-0,22) Indacaterol 300 mcg vs placebo 0,18 (IC95% 0,14-0,22) Tiotropio vs placebo 0,14 (IC95% 0,10-0,18) Los tres tratamientos fueron superiores al placebo e indacaterol fue no inferior con respecto al tiotropio</p> <p><u>Días de mal control (del EPAR de la EMA ref 7)</u> No hubo diferencias estadísticamente significativas entre indacaterol o tiotropio y placebo Ind 150 mcg 31,5 días (1,51) Ind 300 mcg 30,8 días (1,51) Tiotropio 31,0 días (1,50) Placebo 34,0 días (1,53)</p> <p><u>% pacientes con una exacerbación:</u> Ind 150 mcg 17,3% Ind 300 mcg 18,3 % Tiotropio 19,0 % Placebo 21,8 % Diferencias estad no signif</p> | <p>Frente al placebo Total: 5 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmascaram: 1</p> <p>Frente a tiotropio</p> <p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 0 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmascaram: 0</p> <p>Pérdidas: 22%</p> |

| | | | | | |
|--|--|----------------|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | espirometrías. | | | <p><u>Razón de tasas de las exacerbaciones frente a placebo.</u>(por ITT)</p> <p>Ind 150 mcg 0,71 Ind 300 mcg 0,65 Tiotropio 0,69</p> <p>Diferencias estad no signif</p> <p><u>Variación puntuación SGRQ a la semana 26.</u></p> <p>Hubo diferencias estadísticamente significativas entre indacaterol 150 mcg y tiotropio. Las dos dosis de indacaterol fueron superiores a placebo pero no el tiotropio.</p> <p>Ind 150 mcg -3,3 (-5,1 a -1,5) Ind 300 mcg -2,4 (-4,2 a -0,6) Tiotropio -1,0 (-2,8 a 0,8)</p> <p><u>Variación puntuación ITD a la semana 26</u></p> <p>No hubo diferencias estadísticamente significativas entre indacaterol y Tiotropio.</p> <p>Ambos fueron superior a placebo</p> <p>Ind 150 mcg 1,00 (IC95% 0,55 a 1,46) Ind 300 mcg 1,18 (IC95% 0,73 a 1,62) Tiotropio 0,87 (IC95% 0,42 a 1,32)</p> <p>Seguridad: % abandono global (374/1665): 22%</p> <p>Registro de efectos adversos. Abandonos. % abandonos por EA</p> <p>Ind 150 mcg 7,2% Ind 300 mcg 5,8 % Tiotropio 4,1 % Placebo 10,8 %</p> |
|--|--|----------------|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| | | | | | EA más frecuentes ($\geq 5\%$) en grupos de indacat: empeoramiento del EPOC, infecciones respiratorias de vías altas, nasofaringitis, tos y dolor de cabeza. | |
|--|--|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

Estudio (referencia): Dahl R et al Thorax.2010; 65:473-479 (NCT 00393458). Referencia 2
 Fecha de revisión: agosto 2010

| | SI /NO | JUSTIFICAR |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ¿Considera adecuado el comparador? | NO | Se comparan dosis altas de indacaterol 300 mcg y la no autorizada de 600 mcg frente a la dosis bajas de mantenimiento de formoterol 12 mcg/12 h |
| ¿Considera adecuada la variable de medida? | NO | El FEV ₁ es una medida que no se correlaciona bien con la clínica del paciente por lo que debería haberse elegido alguna variable importante para el paciente como las exacerbaciones de la EPOC, la calidad de vida o en el caso de leves o moderadas el FEV ₁ / distancia caminada en 6 minutos por ejemplo. |
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? | NO | Los criterios de inclusión son claros. Los criterios de exclusión son muy estrictos y pueden condicionar la validez externa del ensayo. Por ejemplo el eliminar a los pacientes con alteraciones bioquímicas relevantes, diabéticos o con alargamiento del QT |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? | NO | Al ser dosis no equivalentes. |
| Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio | | En una patología crónica no se entiende como se evalúa el resultado de la variación de la puntuación de la SGRQ a las 12 semanas cuando el periodo de seguimiento es de 52. Es muy improbable que el ciego se mantuviera dado el importante efecto broncodilatador de los dos fármacos activos y a que los aparatos dispensadores de formoterol e indacaterol eran diferentes |

Estudio (referencia): Kornmann O. Eur Respir J.2010; (NCT 00567996) Referencia 3
 Fecha de revisión: agosto 2010

| | SI /NO | JUSTIFICAR |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ¿Considera adecuado el comparador? | SI | Se comparan frente a otro beta 2 de acción larga a la dosis equivalente |
| ¿Considera adecuada la variable de medida? | NO | El FEV ₁ es una medida que no se correlaciona bien con la clínica del paciente por lo que debería haberse elegido alguna variable importante para el paciente como las exacerbaciones de la EPOC, la calidad de vida o en el caso de leves o moderadas el FEV ₁ / distancia caminada en 6 minutos por ejemplo |
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? | NO | Los criterios de inclusión son claros. Los criterios de exclusión son muy estrictos y pueden condicionar la validez externa del ensayo. Por ejemplo el eliminar a los pacientes con alteraciones bioquímicas relevantes, diabéticos o con alargamiento del QT |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? | SI | Con la salvedad de que las variables importantes eran secundarias, los criterios de exclusión y que los datos son sólo a 26 semanas. |
| Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio | | En una patología crónica no se entiende como se evalúa el resultado a las 12 semanas cuando el periodo de seguimiento es de 26 semanas. Es muy improbable que el ciego se mantuviera dado el importante efecto broncodilatador de los dos fármacos activos y a que los aparatos dispensadores de salmeterol e indacaterol eran diferentes. |

Estudio (referencia): Donohue JF. Am J Respir Crit Care Med.2010;182:155-162 (NCT 00463567) Referencia 4
 Fecha de revisión: agosto 2010

| | SI /NO | JUSTIFICAR |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ¿Considera adecuado el comparador? | SI | Se comparan frente a un anticolinérgico de acción larga que es un tratamiento de elección en estos pacientes. |
| ¿Considera adecuada la variable de medida? | NO | El FEV ₁ es una medida que no se correlaciona bien con la clínica del paciente por lo que debería haberse elegido alguna variable importante para el paciente como las exacerbaciones de la EPOC, la calidad de vida o en el caso de leves o moderadas el FEV ₁ / distancia caminada en 6 minutos por ejemplo. |
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? | NO | Los criterios de inclusión son claros. Los criterios de exclusión son muy estrictos y pueden condicionar la validez externa del ensayo. Por ejemplo el eliminar a los pacientes con alteraciones bioquímicas relevantes o con alargamiento del QT |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? | NO | Es un ensayo abierto a sólo 26 semanas exploratorio, se evaluaba la eficacia frente a placebo del indacaterol. |
| Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio | | En una patología crónica no se entiende como se evalúa el resultado a las 12 semanas cuando el periodo de seguimiento es de 26 semanas. El ensayo no era ciego . |

- ¹ Ficha técnica de Onbrez Breezhaler[®]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/> (consultado 3/08/2010)
- ² Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473-479.
- ³ Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2010 <http://erj.ersjournals.com/content/early/2010/08/06/09031936.00045810.abstract>
- ⁴ Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. Indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 155-162
- ⁵ Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 μ g once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulmonary Medicine* 2010; 10:11 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2466/10/11>)
- ⁶ Beier J, Chanez P, Martinot JB, Schreurs AJ, Tkacova R, Bao W, et al. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta(2)-agonist, in patients with COPD: a 28-day randomised, placebo controlled clinical trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:740-9
- ⁷ Kato M, Makita H, Uemura K, Fukuchi Y, Hosoe M et al. Bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in japanese patients with COPD: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergology International* 2010;59: 285-293
- ⁸ Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Onbrez Breezhaler[®]. DCI: indacaterol. EMEA H/C/ 001114; 2009. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001114/human_med_001219.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consultado 3/08/2010)
- ⁹ Craig LaForce, Joseph Aumann, on behalf of the INTEGRAL study investigators. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 μ g) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010 Jul 7. [Epub ahead of print]
- ¹⁰ Beier J, Beeh KM, Brookman L, Peachey G, Hmissi A, Pascoe S. Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009 Dec;22(6):492-6.
- ¹¹ Vogelheimer C et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilatation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respiratory Research* 2010;11:135 doi:10.1186/1465-9921-11-135
- ¹² Comparison of Indacaterol and Tiotropium on Lung Function and Related Outcomes in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (INVIGORATE). En <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00845728?term=invigorate&rank=1> (accedido el 05/11/2010)
- ¹³ Balint B et al. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: Comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Intern J Cron Obstruct Dis* 2010; 5: 311-318
- ¹⁴ Calverley P, Anderson JA, Bartolome Celli BA, Ferguson GT et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- ¹⁵ Grupo de trabajo de la [guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica \(EPOC\). Desde la Atención Primaria a la Especializada](#). Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2010.
- ¹⁶ Shukla VK, Chen S, Boucher M, Mensinkai S, Dales R. [Long-acting \$\beta_2\$ -agonists for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with reversible and nonreversible airflow obstruction: a systematic review of clinical effectiveness \[Technology report no 65\]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.](#)
- ¹⁷ [CONCEPT PAPER ON THE NEED FOR REVISION OF THE POINTS TO CONSIDER ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE CHRONIC TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE \(COPD\) \(CPMP/EWP/562/98\). EMEA/CHMP/EWP/8197/2009.](#) (Accedido 24 de agosto de 2010)