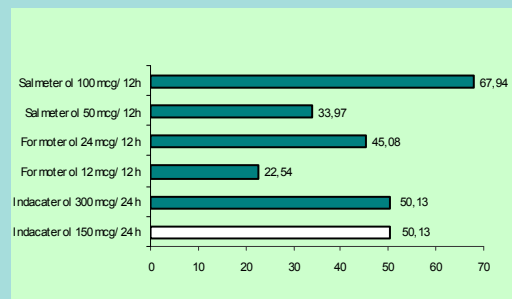


INDACATEROL

- **Indacaterol es un nuevo agonista beta2 adrenérgico de acción larga inhalado de administración única diaria autorizado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).**
- **Indacaterol no ha demostrado ser clínicamente más eficaz que los otros beta 2 adrenérgicos 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.**

Coste mensual del tratamiento (€)



Presentación

▲ **Onbrez Breezhaler®** (Novartis Farmacéutica, S.A)

150 mcg 30 cap+inhal pol (50,13 €)

300 mcg 30 cap+inhal pol (50,13 €)

Excipiente de declaración obligatoria: Lactosa

Dispensación con receta médica

Comercializado en Agosto 2010

Evaluado en Agosto 2010

[-]

0

NO VALORABLE
INFORMACIÓN INSUFICIENTE

1

NO SUPONE AVANCE
TERAPÉUTICO

2

APORTA EN SITUACIONES
CONCRETAS

3

MODESTA MEJORA
TERAPÉUTICA

4

IMPORTANTE MEJORA
TERAPÉUTICA

[+]

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

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

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.

POSOLÓGIA¹

La dosis recomendada consiste en la inhalación, por medio de un dispositivo específico, del contenido de una cápsula de 150 mcg una vez al día. Se puede aumentar la dosis hasta 300 mcg 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 al día siguiente a la hora habitual.

EFICACIA CLÍNICA

Se han publicado seis ensayos multicéntricos aleatorizados en los que se evaluó el indacaterol en pacientes con EPOC frente a placebo²⁻⁷. En tres de ellos 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.

La variable principal fue una variable no orientada al paciente, el volumen expiratorio forzado durante el primer segundo (FEV1) a las 12 semanas. Como variables secundarias se evaluaron: días de mal control, variaciones en el estado de salud medidas por la escala St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), disnea y exacerbaciones de la EPOC.

Ensayos frente a placebo. Los cambios en el FEV1 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 índice transaccional de la disnea (ITD) y en el SGRQ aunque las diferencias no se consideraron clínicamente relevantes. Respecto a las exacerbaciones, el informe de la EMEA 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.

Ensayos 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), 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 FEV1 entre el indacaterol y el formoterol (100 ml) y con el salmeterol (60 ml) sin que fueran clínicamente significativas (120 ml), la EMEA 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, y en el 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. No hubo diferencias clínicamente relevantes en el FEV1 (diferencias entre 40 y 50 ml), ni en las variables que midieron beneficios sintomáticos para el paciente. 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. 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

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.

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.

La administración de indacaterol puede causar un broncoespasmo paradójico que puede ser amenazante para la vida.

No está indicado como tratamiento de rescate ni en episodios agudos de broncoespasmo.

Interacciones¹

- Agentes simpaticomiméticos.
- Fármacos con efecto hipocalémico.
- Bloqueantes beta-adrenérgicos.
- Inhibidores del CYP3A4 o de la glicoproteína P

Nota: Para completar información sobre seguridad consultar ficha técnica

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento farmacológico de la EPOC se utiliza para reducir los síntomas y/o las complicaciones. 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, mejora 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 usado 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, tiene una pobre correlación con la disnea y la respuesta al ejercicio. La EMEA 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 la disnea 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, hipocalcemia, 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 rápido comienzo de acción similar al salbutamol se puede traducir en un mal uso del fármaco como medicación de rescate, con el correspondiente riesgo de sobredosificación, 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.

BIBLIOGRAFÍA

Disponible, junto con el Informe completo de Evaluación en <http://portal.aragon.es/portal/page/portal/SAS/PROFESIONAL/MEDICAMENTO>.