

Arzneimittel im Blickpunkt

Nr. 33/2011

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: 3. März 2011

Verordnungsberatung@kvb.de
www.kvb.de/Praxis/Verordnungen

■ Indacaterol, ein langwirksames Beta-Sympathomimetikum (LABA) zur Behandlung der COPD



Foto: iStockphoto.com

Seit einem Jahr ist mit Indacaterol ein weiterer langwirksamer Beta₂-Rezeptoragonist auf dem deutschen Markt. Als erster Vertreter der langwirksamen Beta-Sympathomimetika muss dieser nur einmal täglich angewendet werden.

Indikation

Die Zulassung von Onbrez[®] Breezhaler umfasst ausschließlich die bronchial-erweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Der Wirkeintritt erfolgt schnell, hält lange an und resultiert in der einmal täglichen Anwendung, welche jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen sollte.

Nebenwirkungen

In den Zulassungsstudien traten unter Indacaterol im Vergleich zu Placebo häufiger Husten, Muskelkrämpfe, Atemwegsinfekte, Kopfschmerzen und Durchfälle auf. Die UAWs fielen meist leicht oder moderat aus. Statistisch signifikant häufiger zeigte sich ein inhalationsbedingter, mehrere Sekunden anhaltender Husten (6-Monatsdaten: Indacaterol 17% bis 20%, Placebo 2%, Formoterol 0,9%, Tiotropium 0,8%) (1).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise für die Anwendung / Wechselwirkungen

Zu beachten sind potentielle systemische und kardiovaskuläre Effekte, Hypokaliämien und Hyperglykämien. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von systemischen Sympathomimetika, Beta-Blockern und Kalium senkenden Arzneimitteln.

Detaillierte Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation (2).

Klinische Wirksamkeit

Im European Assessment Report (EPAR) (1) stuft das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) die Wirkung von Indacaterol als zu den aktuell existierenden Bronchodilatoren vergleichbar ein.

Für die Zulassung waren keine Studien mit harten klinischen Endpunkten gefordert.

Die drei placebokontrollierten Zulassungsstudien wurden auf den primären Endpunkt FEV1 (Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde) angelegt (3,4,5) und zeigten gegenüber Placebo signifikante und klinisch relevante Verbesserungen im Lungenfunktionsparameter „post-dose“ FEV1 nach 12 Wochen.

Eine Studie zeigte zudem - allerdings im sekundären Endpunkt - die Nicht-Unterlegenheit (Non-Inferiority) zu Tiotropium hinsichtlich der Verbesserung klinischer Zielparameter (5).

Eine der Zulassungsstudien, namentlich die INHANCE-Studie, wurde Mitte 2010 veröffentlicht (5).

Die Studiendauer war mit 12 Wochen (primärer Endpunkt) bzw. 26 Wochen relativ kurz.

Als *primärer Endpunkt* der Studie wurde der Lungenfunktionsparameter Trough-FEV1 (Messwert unmittelbar vor der nächsten Arzneimittelgabe) nach 12 Wochen im Vergleich zu Placebo für die Dosierungen Indacaterol 150µg und 300µg untersucht.

Als *sekundärer Endpunkt* wurde auf Nicht-Unterlegenheit zu Tiotropium geprüft und falls diese gegeben wäre, anschließend auf Überlegenheit getestet.

Einen möglichen Bias stellt dabei die Open-label Gabe von Tiotropium im entsprechenden Studien-Arm dar.

Im Ergebnis zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Placebo bezüglich FEV1 und mindestens Gleichwertigkeit zu Tiotropium (s. Tabellen 1 und 2).

Es ergab sich im Studienzeitraum eine signifikant bessere Wirkung auf die Exazerbationsrate gegen Placebo – bemerkenswerter Weise nur für die 150µg, nicht aber für die 300µg Dosierung. Allerdings war die Studie nicht auf diesen Endpunkt gepowert.

In der Studie selbst werden Limitationen angegeben, dass die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit klinischer Zielparameter - ausgenommen des primären und sekundären Endpunktes - auch zufällig sein können (obwohl man unterschiedliche Analysen durchgeführt hat, wurde wohl nicht multipel getestet). Die Autoren gehen aber davon aus, dass Indacaterol diesbezüglich mindestens so effektiv wie Tiotropium ist (5). Dieser Sachverhalt müsste jedoch in weiteren Studien, gepowert auf entsprechende primäre Endpunkte, gezeigt werden.

Die Nebenwirkungsrate fiel für Indacaterol höher aus, was sich vor allem durch einen inhalationsbedingten Hustenreiz zeigte.

Tabelle 1: Ausgangswert in FEV1 (INHANCE-Studie)

INHANCE-Studie: Ausgangswert	Indacaterol 150 µg	Indacaterol 300 µg	Tiotropium	Placebo
FEV1 (Liter; M (SD))	1,52 (0,497)	1,53 (0,521)	1,45 (0,505)	1,51 (0,490)

Tabelle 2: Unterschied in Trough-FEV1 zu Placebo

	Unterschied in Trough FEV1 zu Placebo Last Square Means (LSM) (95% KI) in Liter			Trough FEV1 LSM in Liter
	Indacaterol 150 µg	Indacaterol 300 µg	Tiotropium	Placebo
Woche 12	0,18 (0,14-0,22)*	0,18 (0,14-0,22)*	0,14 (0,10-0,18)	1,28 (0,015)
Woche 26	0,16 (0,12-0,19)	0,18 (0,14-0,22)	0,14 (0,10-0,18)	1,26 (0,017)

alle signifikant gegen Placebo ; * signifikant vs. Tiotropium
(M: Mean, SD: Standard Deviation; LSM: Last Square Means)

Vergleicht man die Angaben in der Publikation der Studie mit denen des EPARs, fällt auf, dass in der Veröffentlichung die Aussagen über den Effekt innerhalb der einzelnen Therapiearme quasi nicht angegeben werden: So waren im Tiotropium-Arm schon die Ausgangswerte FEV1 (Prä-Bronchodilatation) im Mittel 80ml bzw. 60ml geringer als bei Indacaterol 300 µg bzw. 150µg (Tabelle 3). Hinsichtlich statistischer Unterschiede im Ausgangswert zwischen den einzelnen Studien-Armen werden keine Angaben gemacht. Im Tiotropium-Arm ergab sich nach 12 Wochen eine durchschnittliche Verbesserung in FEV1 um 140ml, unter Indacaterol verbesserte sich der Wert um 120ml für die 150µg Dosierung und um 100ml für die Dosierung 300µg bezogen auf den Ausgangswert. Im Placebo-Arm nahm der Wert um 50ml ab. Auch über diese Unterschiede werden keine statistischen Angaben gemacht (Tabelle 3). Zudem findet man unterschiedliche Angaben bzgl. des FEV1-Ausgangswertes. (Im EPAR handelt es sich um die Werte Prä-Bronchodilatation, in der Publikation wird keine nähere Angabe gemacht; bezogen auf die Angaben im EPAR müsste es sich aber um die Werte Post-Bronchodilatation handeln).

Zum Vergleich sind diese Daten in nachfolgender Tabelle dargestellt (Tabelle 3).

Tabelle 3:

EPAR	Indacaterol 150µg	Indacaterol 300µg	Tiotropium	Placebo
Pre-Bronchodilatator FEV1 (Liter; M (SD))	1,34 (0,49)	1,36 (0,51)	1,28 (0,50)	1,33 (0,47)
Trough FEV1 Woche 12 LSM (S.E.) in Liter	1,46 (0,015)	1,46 (0,015)	1,42 (0,015)	1,28 (0,015)
Trough FEV1 Woche 26 LSM (S.E.) in Liter	1,41 (0,017)	1,44 (0,0179)	1,40 (0,015)	1,34 (0,043)

*) beide Indacaterol Dosierungen waren signifikant besser als Placebo
(M: Mean, SD: Standard Deviation; LSM: Last Square Means; S.E.: Standard Error)

Die Wirksamkeit wurde auch nach einem Jahr bestätigt.

Hinsichtlich klinischer symptomatischer Endpunkte wie z.B. Exazerbationen existieren keine einheitlichen Daten über alle Studien hinweg, wie im EPAR und kürzlich auch in einer Übersichtsarbeit veröffentlicht (1,6). Ein klinisch relevanter Vorteil für Indacaterol ist anhand des EPARs nicht erkennbar.

Vergleichsstudien von Indacaterol gegen die langwirksamen Beta-Agonisten Salmeterol und Formoterol waren ebenfalls auf den primären Endpunkt FEV1 und nicht auf harte klinische Endpunkte ausgelegt (3,7,8). Indacaterol war dabei sowohl Salmeterol als auch Formoterol hinsichtlich des Parameters FEV1 überlegen. Die Salmeterol-Studie (INTEGRAL-Studie) lief allerdings nur über 14 Tage und umfasste lediglich 68 Patienten (7). Der Unterschied im Vergleich zu Formoterol war - auch bei signifikanter Überlegenheit - jedoch geringer als die im Vergleich zu Placebo als klinisch relevant eingestufte Differenz (> 120 ml; Differenz der FEV1: 100 ml; 95 % CI: 70– 130 ml). Es zeigte sich kein Unterschied in der Zeit bis zu den ersten Exazerbationen (sekundärer Endpunkt) im Vergleich zu Formoterol (3).

Wirkung und Sicherheitsaspekte sind - wie auch zu erwarten – ähnlich denen der langwirksamen Beta-Sympathomimetika.

Kürzlich wurde eine Arbeit veröffentlicht, die das Sicherheitsprofil bzgl. kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse von Indacaterol, Formoterol, Salmeterol, Tiotropium und Placebo bei COPD gegen einander stellt. In dieser Analyse aus gepoolten Daten dreier Studien zeigt sich ein zu Placebo ähnliches und zu den anderen lang wirksamen Bronchodilatoren vergleichbares Risikoprofil (9).

Die Kosten im Vergleich zu anderen langwirksamen Bronchodilatoren

Tabelle 4:

Fertigarzneimittel				Originalpackung VK (€)	Tagestherapie- kosten (€)
Indacaterol	Onbrez Breezhaler®	Novartis	150µg 90St	145,35	1,62
			300µg 90St	213,21	2,37
Salmeterol	Serevent Dis- kus®	GSK	2*60 Pulver- Einzeldosen	112,15	1,87
Formoterol	Foradil P®	Novartis	180 Kap	101,80	1,13
	Formoterol CT®	CT	180 Kap	79,97	0,89
	Formoterol ratiopharm®	Ratiopharm	200 Kap	86,76	0,87
Tiotropium	Spiriva®	Boehringer- Ingelheim	90 Kap	178,15	2,08

Stand: Lauer vom 15. Februar 2011

Fazit:

- Indacaterol ist ein langwirksames Beta- Sympathomimetikum mit schnellem Wirkeintritt und lang anhaltender Wirkung, das einmal täglich angewendet wird
- die AKDÄ stuft Onbrez® als Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bekannter Wirkprinzipien ein (10), sieht aber keinen klinischen Vorteil gegenüber existierenden Alternativen (11)
- Indacaterol kann bei Compliance–Schwierigkeiten eine Alternative bieten
- ein mehrere Sekunden anhaltender, inhalationsbedingter Husten trat signifikant häufiger auf
- die Tagestherapiekosten von Indacaterol liegen leicht unter denjenigen von Salmeterol, jedoch höher als Formoterol;
die 150µg Dosierung fällt preislich günstiger als Tiotropium aus (bei nicht unterlegener Wirkung hinsichtlich des Lungenfunktionsparameters FEV1)
- klinische Endpunktstudien und Langzeit-Daten fehlen noch
- die FDA (amerikanische Zulassungsbehörde) hat die Zulassung bislang nicht erteilt und weitere Daten gefordert

Hilfe erhalten Sie auch von unserem **Service-Telefon Verordnung unter 0180 5 909290-30**

0,14 €/Min. aus dem dt. Festnetz, Mobilfunk max. 0,42 €/Min.

Literatur:

- 1) EPAR download unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001114/human_med_001219.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
- 2) Fachinfo Onbrez download unter www.fachinfo.de
- 3) Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, Bleasdale P, Owen R, Higgins M, Kramer B; INVOLVE (Indacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators: Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 6:473-9 (2010)
- 4) Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, Kramer B; INLIGHT 1 study group: Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med.* 10:11 (2010)
- 5) Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, Iqbal A, Swales J, Owen R, Higgins M, Kramer B; INHANCE Study Investigators: Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 182:155-62 (2010)
- 6) Moen MD. Indacaterol: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 70 :2269-80 (2010)
- 7) Laforce C, Aumann J, de Teresa Parreño L, Iqbal A, Young D, Owen R, Higgins M, Kramer B; on behalf of the INTEGRAL study investigators. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 mug) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther.* (2010)
- 8) Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J.* (2010)
- 9) Worth H, Chung KF, Felser JM, Hu H, Rueegg P. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD.. *Respir Med.* (2011)
- 10) Schwabe U.: Therapie-Symposium Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mit der Ärztekammer Hamburg und der KV Hamburg in Hamburg- 15. Dezember 2010
<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Vortraege/2010-Neue-Arzneimittel.pdf>
- 11) AKDÄ: Arzneiverordnung in der Praxis 37 (5): 109-110 (2010)