

Documento PTR n. 206 relativo a:

INDACATEROLO

Marzo 2014

INDACATEROLO

Indicazioni registrate: terapia broncodilatatrice di mantenimento nell'ostruzione del flusso aereo in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

ATC R03AC18

Regime di fornitura: ricetta ripetibile (RR)

Classe di rimborsabilità: A

Procedura registrazione: centralizzata EMA

Confezioni disponibili e Prezzo

30 capsule da 150 mcg o 300 mcg + inalatore (breezhaler) € 35,75*

**prezzo al pubblico al netto degli sconti*

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia respiratoria che si sviluppa in genere dopo i 40 anni in soggetti fumatori, caratterizzata da un deficit ventilatorio progressivo, il cui decorso è scarsamente modificabile con le terapie farmacologiche, ed in cui il grado di ostruzione è solo modestamente reversibile.

Con l'aumentare dell'ostruzione si assiste ad una progressiva modificazione di alcuni parametri spirometrici fra cui di particolare importanza è il FEV₁.¹ I trattamenti farmacologici cronici hanno l'obiettivo di ottenere il controllo dei sintomi e sono, a differenza di quanto avviene nel trattamento dell'asma, solo incrementali (terapia a scalini) in relazione alla gravità del quadro clinico.¹

Tutte le principali Linee Guida internazionali sul trattamento della BPCO sono concordi nel raccomandare in prima battuta per il controllo dei sintomi un beta₂-agonista a breve durata d'azione (SABA) al bisogno e, successivamente, in progressione, un beta₂-agonista a lunga durata d'azione (LABA) o un antimuscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) in monoterapia, associati fra loro e/o associati ad un corticosteroide inalatorio (ICS).²⁻⁶

¹ FEV₁ = volume espiratorio massimo nel 1° secondo. E' il volume di aria che viene emesso nel 1° secondo di una manovra di espirazione forzata.

Meccanismo d'azione

Indacaterolo è un agonista beta₂-adrenergico a lunga durata d'azione (LABA). Ha un effetto broncodilatatore che si traduce in un aumento del FEV₁.⁷

La posologia standard giornaliera raccomandata, è di una dose di 150 mcg (una capsula) una volta al giorno. Trecento mcg una volta al giorno è la posologia massima autorizzata. L'inalazione del contenuto della capsula deve avvenire utilizzando il relativo inalatore Breezhaler®.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Numerosi RCT hanno valutato l'efficacia di indacaterolo nel trattamento di mantenimento della BPCO moderata-grave. I principali, per numerosità dei pazienti arruolati (oltre il migliaio) e durata (almeno 12 settimane), sono gli studi:

- INHANCE (1.683 pazienti arruolati; 26 settimane):⁸ RCT che ha confrontato 2 dosaggi di indacaterolo (150 mg o 300 mg QD) con placebo ed, indirettamente, con tiotropio HandiHaler.
- INVOLVE (1.732 pazienti arruolati; 52 settimane):⁹ RCT che ha confrontato 2 dosaggi di indacaterolo (300 mg o 600 mg QD) con placebo ed, indirettamente, con formoterolo.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

- INLIGHT-2 (1.002 pazienti arruolati; 26 settimane):¹⁰ RCT che ha confrontato indacaterolo (150 mg QD) con placebo ed, indirettamente, con salmeterolo.

In tutti e tre gli studi, l'obiettivo primario era quello di dimostrare la superiorità di indacaterolo rispetto al placebo in termini di FEV₁ a valle a 12 settimane dall'inizio del trattamento (esito primario di efficacia). In INHANCE ed INVOLVE sono stati valutati tra gli esiti secondari la frequenza di riacutizzazioni ed il tempo alla prima riacutizzazione, esiti clinicamente rilevanti.

- INSIST (1.123 pazienti arruolati; 12 settimane):¹¹ RCT che ha confrontato direttamente indacaterolo (150 mg QD) con salmeterolo. L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la superiorità di indacaterolo rispetto a salmeterolo in termini di effetto sulla AUC del FEV₁ a valle a 12 settimane dall'inizio del trattamento (esito primario di efficacia).
- INTENSITY (1.598 pazienti arruolati; 12 settimane):¹² RCT che ha confrontato direttamente indacaterolo (150 mg QD) con tiotropio HandiHaler. L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la non inferiorità di indacaterolo rispetto a tiotropio in termini di FEV₁ a valle a 12 settimane dall'inizio del trattamento (esito primario di efficacia).

Si tratta degli unici due studi di ampie dimensioni che hanno confrontato direttamente indacaterolo con un altro trattamento attivo. Nessuno dei due studi, che peraltro hanno avuto una durata di molto inferiore rispetto a quelli che hanno confrontato indacaterolo con placebo, ha valutato la frequenza delle riacutizzazioni.

In tutti gli studi di superiorità in cui l'esito primario era rappresentato dal FEV₁ a valle (INHANCE, INVOLVE ed INLIGHT-2) la dimensione campionaria è stata calcolata per rilevare una differenza tra indacaterolo ed il comparator pari a 120 mL, valore ritenuto clinicamente rilevante.

Nell'unico studio di superiorità in cui l'esito primario era rappresentato dall'AUC del FEV₁ a valle (studio INSIST), la dimensione campionaria è

stata calcolata per rilevare una differenza tra indacaterolo ed il comparator di 50 mL.

Nello studio di non inferiorità verso tiotropio (INTENSITY) il margine predefinito di non inferiorità era di -55mL.

Le principali caratteristiche degli studi ed i risultati sono illustrati in maggior dettaglio nelle tabelle delle evidenze in Allegato.

Risultati

Studi di confronto con placebo (INHANCE; INVOLVE; INLIGHT-2)

Effetti sul FEV₁. Indacaterolo è risultato più efficace del placebo: la differenza rispetto a placebo nel valore del FEV₁ a valle della somministrazione alla 12° settimana era di 170-180 mL, una differenza clinicamente rilevante oltre che statisticamente significativa.⁸⁻¹⁰

Rispetto ai comparator attivi, con cui indacaterolo è stato confrontato indirettamente, la differenza nei valori di FEV₁ a valle della somministrazione alla 12° settimana, seppur statisticamente significativa per tutti i confronti, non è risultata clinicamente rilevante in quanto inferiore a 120 mL negli studi in cui il comparator era un altro LABA mentre è risultata clinicamente rilevante verso tiotropio. In particolare, tale differenza è stata pari a:

- +70 mL rispetto a formoterolo nello studio INVOLVE;
- +110 mL vs salmeterolo nello studio INLIGHT-2;
- +140 mL vs tiotropio nello studio INHANCE.

Riacutizzazioni

Nello studio INHANCE è risultata significativamente ridotta rispetto al placebo la frequenza relativa delle riacutizzazioni, ma solo per il dosaggio più basso di indacaterolo.

Nello studio INVOLVE la frequenza relativa delle riacutizzazioni (misurata in termini di % di pazienti senza riacutizzazioni a 12 mesi) è risultata significativamente ridotta sia con indacaterolo (entrambi i dosaggi valutati) che con formoterolo.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tuttavia occorre tenere presente che:

- In entrambi gli studi sono stati arruolati pazienti con una bassa frequenza di riacutizzazioni/anno (<1)
- la frequenza di riacutizzazioni all'anno per paziente nei bracci trattati con i farmaci attivi era simile a quella del braccio placebo (differenza: -0,2 riacutizzazioni per paziente all'anno con i farmaci rispetto al placebo)

Studi di confronto diretto vs comparator attivi (studi INSIST e INTENSITY)

Effetti sul FEV₁

Indacaterolo vs salmeterolo (INSIST).

Indacaterolo è risultato superiore a salmeterolo con una differenza in termini di AUC del FEV₁ a valle della somministrazione alla 12^a settimana pari a 57 ml (95% CI 0,035 – 0,079; la differenza tra i trattamenti predefinita come rilevante nell'ipotesi statistica dello studio era di 50 ml). La rilevanza clinica di tale differenza è difficilmente valutabile.

Indacaterolo vs tiotropio (INTENSITY).

Indacaterolo è risultato non inferiore a tiotropio mostrando una differenza nel FEV₁ a valle tra i 2 trattamenti di 0 mL (95% CI da -20 mL a +20 mL).

Revisioni sistematiche (RS)

Sono state reperite 4 revisioni sistematiche che hanno valutato gli effetti di indacaterolo sulle riacutizzazioni della BPCO.² Di queste:

- due (Rodrigo et al. 2012 e Chung et al. 2013) avevano l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza di indacaterolo rispetto al placebo o ad un altro broncodilatatore a lunga durata d'azione (altri LABA o tiotropio).^{13,14} La variazione del FEV₁ rappresentava l'esito primario di entrambe le revisioni; le riacutizzazioni sono state valutate tra gli esiti secondari.
- una (Wang et al. 2012) aveva l'obiettivo di valutare l'effetto del trattamento con LABA sulla frequenza delle riacutizzazioni della BPCO.¹⁵

- una revisione Cochrane (Chong et al 2012) aveva l'obiettivo di confrontare tiotropio in monoterapia vs un LABA in monoterapia nel trattamento della BPCO. Esiti co-primari erano rappresentati da: qualità di vita, frequenza di riacutizzazioni, mortalità per qualunque causa¹⁶. Nel protocollo della revisione era previsto che fosse condotta una analisi per sottogruppi in base a:

1. tipo di LABA;
2. stadio GOLD della BPCO al baseline;
3. uso concomitante di corticosteroidi inalatori (ICS) vs nessun utilizzo;
4. durata degli studi (< 6 mesi o ≥ 6 mesi)

Per una descrizione più dettagliata si rimanda alle Tabelle delle evidenze in allegato. Di seguito vengono riportati sinteticamente i principali risultati delle RS considerate.

Risultati

Rodrigo et al. 2012 e Chung et al 2013: entrambe le RS hanno incluso tutti i principali RCT che hanno valutato l'efficacia di indacaterolo, già descritti sopra. Tali studi sono stati gli unici inclusi nella revisione di Rodrigo et al.

Indacaterolo vs placebo (Chung et al): indacaterolo è risultato superiore al placebo in termini di effetti sul FEV₁. La differenza media è risultata di +160 mL.

Solo uno studio ha valutato la frequenza delle esacerbazioni a 1 anno. La differenza relativa rispetto a placebo era statisticamente significativa e a favore di indacaterolo solo per il dosaggio più alto valutato (600 mcg QD, posologia non autorizzata).

Indacaterolo vs altri broncodilatatori a lunga durata d'azione: la **differenza nel FEV₁ a valle** a 12 settimane tra indacaterolo ed un altro LABA è risultata statisticamente significativa a favore di indacaterolo e pari a 40-80 mL; rispetto a tiotropio, la differenza sul parametro spirometrico è risultata non statisticamente significativa.

² I criteri utilizzati per la selezione delle revisioni qui riportate sono descritti in Allegato.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Per quanto riguarda **le riacutizzazioni**, sono state effettivamente valutate solo nella RS di Rodrigo et al, come frequenza di riacutizzazioni: non sono emerse differenze statisticamente significative tra indacaterolo e gli altri LABA o il tiotropio.

Wang et al 2012: la RS ha incluso per indacaterolo gli studi INVOLVE, INHANCE ed INLIGHT-2. Il rischio relativo di riacutizzazioni e di riacutizzazioni gravi è risultato significativamente ridotto con indacaterolo rispetto al placebo (rispettivamente, OR 0,82, 95% CI 0,69-0,97 e OR 0,42, 95% CI 0,21-0,83). Tuttavia, la differenza assoluta era piccola (riacutizzazioni: 2,8%; riacutizzazioni gravi: 1,9%). Inoltre, come gli stessi autori della revisione riportano, i risultati potrebbero essere stati influenzati dal fatto che negli studi che hanno valutato indacaterolo era permessa la prosecuzione della terapia con corticosteroidi e quindi non è stato possibile valutare l'effetto del LABA da solo. Inoltre, in nessuno studio le riacutizzazioni sono state valutate come esito primario.

RS Cochrane (2012): la RS ha incluso per indacaterolo entrambi gli studi che lo hanno confrontato con tiotropio (INHANCE ed INTENSITY). Di questi, solo lo studio INHANCE ha valutato le riacutizzazioni.

La metanalisi non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra indacaterolo e tiotropio nel rischio relativo di avere almeno una riacutizzazione (OR 0,92, 95% CI 0,66 – 1,28).

Sicurezza

Negli studi che hanno valutato indacaterolo, la percentuale di interruzioni del trattamento per eventi avversi è stata del 4-5% circa con i dosaggi più bassi e del 7-8% con quelli maggiori, ma comunque simile a quella dei comparator.

L'evento avverso più frequentemente segnalato è stato il peggioramento della BPCO (1/3 circa dei pazienti), seguito da tosse (5-7% circa dei pazienti) e nasofaringite (5-7% dei pazienti con il dosaggio di 150 mcg; 16% circa con il dosaggio di 300 mcg).

Linee Guida

Tutte le principali Linee Guida internazionali sul trattamento della BPCO sono concordi nel raccomandare di iniziare la terapia inalatoria con

un LABA o un LAMA se il trattamento al bisogno con un SABA si dimostra insufficiente.²⁻⁶

La maggior parte delle LG considera la monoterapia con un broncodilatatore long acting come 1° scelta, a partire dalle forme moderate. I SABA al bisogno non sono da interrompere, ma mantengono un ruolo come "terapia di salvataggio".

Secondo le LG GOLD (aggiornamento 2014),⁶ che sono le più recenti, le associazioni di un LABA o LAMA con un corticosteroide inalatorio (ICS) sono raccomandate come terapia di scelta nelle forme gravi e molto gravi (Gruppi C e D)³. Le associazioni LABA + LAMA possono rappresentare una/la alternativa da utilizzare quando la terapia con un solo LABA/LAMA non è sufficiente a garantire un controllo dei sintomi nelle forme gravi (Gruppo C) o ulteriormente associate ad ICS nelle forme molto gravi (Gruppo D).

Tutte le LG sul trattamento della BPCO hanno formulato raccomandazioni relative all'utilizzo dei farmaci in modo generale, senza fare riferimento ai singoli principi attivi.

Secondo quanto riportato nelle LG GOLD 2014, la "scelta nell'ambito di ciascuna classe dipende dalla disponibilità e dal costo dei singoli farmaci e dalla risposta del paziente". Inoltre, "... è essenziale l'addestramento all'uso del dispositivo erogatore La scelta dell'inalatore dipende dalla disponibilità, dal costo, dalla preferenza del prescrittore e dalle capacità del paziente".

Costo della terapia (elaborato con riferimento al prezzo al pubblico al netto degli sconti -5%, -5% praticati a farmacie e grossisti)

Una confezione da 30 capsule di indacaterolo (150 mcg o 300 mcg) + relativo erogatore Breezhaler ha un prezzo al pubblico di 35,75 euro e copre 30 giorni di terapia. Pertanto, un anno di trattamento con il farmaco costa circa 435 euro.

³ Nelle LG GOLD 2014 i pazienti sono classificati in 4 categorie sulla base dei seguenti parametri:

- valori spirometrici
- frequenza annuale delle esacerbazioni
- punteggio su 2 questionari validati di autovalutazione di sintomi e qualità di vita (mMRC e CAT)

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

La tabella seguente riporta un confronto dei costi di un anno di trattamento con i broncodilatatori a lunga durata d'azione attualmente disponibili:

P. a.	U.P. per confezione	Posologia nella BPCO	Costo/anno*
LABA:			
salmeterolo	60 dosi da 50 mcg	50 mcg BID	407 euro
formoterolo	60 cps da 12 mcg + erogatore	12-24 mcg BID	215 – 429 euro**
indacaterolo	30 cps da 150 o 300 mcg + erogatore Breezhaler	Dose racc.: 150 mcg QD Dose max.: 300 mcg QD	435 euro

Anticolinergici long-acting:			
tiotropio	30 cps 18 mcg + erogatore Handihaler	18 mcg QD	618 euro
aclidinio	60 dosi 322 mcg + inalatore Genuair	322 mcg BID	558 euro
glicopirronio	30 cps 44 mcg + erogatore Breezhaler	44 mcg QD	587 euro

*calcolato in base al prezzo al pubblico

**per formoterolo è scaduta la copertura brevettuale ed il costo è quello rimborsato dal SSN sulla base di quanto riportato nelle liste di trasparenza (aggiornamento 15 gennaio 2014)

CONCLUSIONI

L'indacaterolo si è dimostrato superiore al placebo in termini di capacità broncodilatatoria (misurata come FEV₁ a valle della somministrazione a 12 settimane dall'inizio del trattamento) nei principali studi che ne hanno valutato l'efficacia nel trattamento della BPCO. In questi stessi studi, che hanno previsto anche un confronto indiretto verso un altro LABA o tiotropio, la variazione nel FEV₁ a valle prodotta dall'indacaterolo è risultata paragonabile a quella del controllo attivo.

Nello studio INSIST, di confronto diretto verso salmeterolo, l'indacaterolo si è dimostrato superiore al controllo in termini di effetto sull'AUC del FEV₁ a valle della somministrazione a 12 settimane; tuttavia la differenza tra i due farmaci, seppur statisticamente significativa, non è stata ritenuta clinicamente rilevante in quanto inferiore a 100 ml, la variazione di volume minima percepita dal paziente.

Nell'unico studio di confronto diretto tra indacaterolo e tiotropio (INTENSITY), l'indacaterolo è risultato non inferiore al LAMA in termini di effetti sul FEV₁ a valle della somministrazione dopo 12 settimane di trattamento.

Pur con i limiti sopra evidenziati, i dati disponibili per l'indacaterolo ne documentano un profilo di efficacia e sicurezza sostanzialmente sovrapponibile a quello emerso per gli altri farmaci indicati nella BPCO e già disponibili nel PTR.

La Commissione Regionale del Farmaco esprime pertanto parere favorevole all'inserimento dell'indacaterolo nel Prontuario Terapeutico Regionale. Ricorda inoltre che, gli obiettivi regionali prevedono che all'atto della prescrizione vengano privilegiati, nell'ambito dello stesso gruppo terapeutico, i prodotti con il miglior rapporto costo-beneficio o, se presenti, i farmaci a brevetto scaduto. Nel caso specifico è inoltre opportuno evitare che la scelta del generico sia causa di una modifica del dispositivo di erogazione.

Il rapporto costo beneficio dovrà essere definito considerando il prezzo al pubblico dei singoli farmaci.

Le Commissioni di Area Vasta garantiscono la diffusione delle raccomandazioni contenute nel presente documento e concordano con i prescrittori gli indicatori di uso atteso tramite i quali effettuare un monitoraggio periodico dei comportamenti prescrittivi.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

BIBLIOGRAFIA

1. Capelli O, Rovatti E*, Riccomi S, Lavezzini E, Giroladini R, Maestri E, Formoso G, Magrini N, Marata AM. Terapie inalatorie nella BPCO. Analisi delle prove di efficacia disponibili. Pacchetti Informativi sui Farmaci 2011;5:1-8.
2. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. http://www.lung.ca/cts-sct/guidelines-lignes_e.php [accesso: gennaio 2014]
3. National Institute of Clinical Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care. Update NICE Clinical Guideline 12 - 2010. www.nice.org.uk/CG101 [accesso: gennaio 2014]
4. Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia. Disponibile on line: www.agenas.it/agenas_pdf/BPCO.pdf [accesso: gennaio 2014]
5. American College of Physicians. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Disponibile on line: www.acponline.org/clinical_information/guidelines/guidelines/ [accesso: gennaio 2014]
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2014. www.goldcopd.org [accesso: gennaio 2014]
7. Onbrez Breezhaler®, Hirobriz Breezhaler®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: gennaio 2014]
8. Donohue J et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. Indacaterol versus tiotropium. *Am J Resp Crit Care Med* 2010;182:155-62.
9. Dahl R et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β 2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65:473-9.
10. Kormann O et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-9.
11. Korn S et al. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12 week study. *Respir Med* 2011;105:719-26.
12. Buhl R et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011;38:797–803.
13. Rodrigo GJ et al. Comparison of Indacaterol With Tiotropium or Twice-Daily Long-Acting β -Agonists for Stable COPD. A Systematic Review *Chest* 2012; 142:1104–10.
14. Chung CH et al. Indacaterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8(8): e70784. doi:10.1371/journal.pone.0070784
15. Wang J et al. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37:204-11.
16. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157. DOI: 10.1002/14651858.CD009157.pub2.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Allegato 1. Evidenze disponibili per l'indicazione valutata

Nome	Indacaterolo
Documenti registrativi	EPAR EMA
Pubmed*	5 RCT 4 RS, di cui una Cochrane
Cochrane Library	4 RS, di cui una Cochrane
LG	Canadian Thoracic Society update 2007; NICE 2010; AGENAS; LG congiunta American College of Physicians/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/European Respiratory Society 2011; GOLD 2014

*** Stringa utilizzata per la ricerca nella banca dati PubMed:**

RCT: keywords: "indacaterol" [Supplementary Concept] AND "copd"; Filters activated: Randomized Controlled Trial;

NB: tra gli RCT reperiti sono stati selezionati ai fini della presente valutazione quelli di maggiori dimensioni (≥ 1.000 pazienti arruolati) e durati almeno 12 settimane, che hanno confrontato indacaterolo (almeno uno dei dosaggi valutati doveva corrispondere a quelli registrati in Europa) in monoterapia con placebo o un altro broncodilatatore a lunga durata d'azione (in monoterapia) nel trattamento della BPCO moderata-grave.

RS: keywords: "indacaterol" [Supplementary Concept] copd; Filters activated: Systematic Reviews

Stringa utilizzata per la ricerca nella Cochrane Library: indacaterol AND copd

NB: tra le Revisioni sistematiche reperite attraverso la ricerca bibliografica condotta nelle due banche dati sono state selezionate ai fini della presente valutazione quelle che:

- hanno incluso studi che hanno confrontato indacaterolo (almeno uno dei dosaggi valutati doveva corrispondere a quelli registrati in Europa) in monoterapia con placebo o un altro broncodilatatore a lunga durata d'azione (in monoterapia) nel trattamento della BPCO moderata-grave;
- hanno valutato tra gli esiti le riacutizzazioni di BPCO;
- in caso di confronto tra classi di broncodilatatori a lunga durata d'azione hanno riportato la frequenza di riacutizzazioni per singolo principio attivo.

NB: si riportano solo i risultati pertinenti alla valutazione oggetto del presente documento

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabelle delle evidenze

Indacaterolo – Principali studi

	INHANCE (2010)	INVOLVE (2010)	INLIGHT-2 (2011)	INSIST# (2011)	INTENSITY° (2011)
Popolazione	1.683 pz	1.732 pz	1.002 pz	1.123 pz	1.598 pz
Intervento	I 150 mcg/die (416 pz) I 300 mcg/die (416 pz)	I 300 mcg/die (437 pz) I 600 mcg/die (428 pz)	I 150 mcg/die (333 pz)	I 150 mcg/die (560 pz)	I 150 mcg/die (797 pz)
Controllo	P (418 pz) T-H (415 pz)	P (432 pz) F (435 pz)	P (335 pz) S (334 pz)	S (563 pz)	T-H (801 pz)
Outcome primario	FEV ₁ a valle a 12 sett.	FEV ₁ a valle a 12 sett.	FEV ₁ a valle a 12 sett.	AUC di FEV ₁ a valle a 12 sett.	FEV ₁ a valle a 12 sett.
Esiti clinici rilevanti Valutati (Esiti 2°)	Riac. (%) tempo 1° riacut. Sicurezza	Riac. (%) Riac./aa pz tempo 1° riacut., Sicurezza	Sicurezza	Sicurezza	Sicurezza
Tempo (sett)	26	52	26	12	12

I = Indacaterolo, T-H=Tiotropio Handihaler 18 mcg/die

F= Formoterolo 12 mcg x 2 /die , S=Salmeterolo 50 mcg x 2 /die PI=Placebo Riac.= Riacutizzazioni

#studio di superiorità

°studio di non inferiorità

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Indacaterolo – criteri di arruolamento degli studi

	INHANCE (2010) INLIGHT-2 (2011)	INVOLVE (2010)	INSIST (2011)	INTENSITY (2011)
Criteri di inclusione	Età ≥40 aa., fumatori (≥20* pacchetti/anno), diagnosi di BPCO moderata/grave, ° FEV ₁ post broncodilatatore < 80% e ≥ 30% dell'atteso, FEV1/FVC post broncodilatatore <70%			
Criteri di esclusione	Storia di asma	Storia di asma, infezione vie resp., ospedalizz. per esacerbazione della BPCO nelle 6 sett. precedenti, uso di corticosteroidi orali o cambiamento della terapia con ICS nel mese prec.te	Storia di asma o pneumopatia concomitante, DM tipo 1 o 2 non controllato, cancro (attivo o pregresso ma libertà da malattia < 5aa.), esacerbazione della BPCO o infezione delle vie respiratorie nelle 6 sett. precedenti	Storia di asma, esacerbazione della BPCO o infezione delle vie respiratorie recente

* **Pacchetto/anno** = unità di misura del quantitativo di sigarette fumate su un lungo periodo di tempo.

Calcolo: n. pacchetti di sigarette fumati per giorno X n. anni in cui la persona ha fumato

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Indacaterolo – Caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi principali

	INHANCE (2010)	INVOLVE (2010)	INLIGHT-2 (2011)	INSIST (2011)	INTENSITY (2011)
Popolazione	1.683 pz	1.732 pz	1.002 pz	1.123 pz	1.598 pz
Età (media)	63,6 aa.	63,5 aa.	63,3 aa.	62,8 aa.	63,5 aa.
FEV₁ (L)*	1,50	1,44	1,50	---	1,53
FEV1 % atteso*	55,6	51,7	53,3	51,8	54,5
% uso ICS	37,5	52,9	43,6	45,9	55
Gravità BPCO:					
Lieve/moderata	55,7	52,4	---	53,3	---
Grave/molto grave	43,8	45,7	---	46,6	---
Durata BPCO (anni)	---	---	6,5	7,1	7

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Indacaterolo – Principali risultati degli studi

Esito primario: Effetti sul FEV₁

	INHANCE (2010)				INVOLVE (2010)				INLIGHT-2 (2011)		
Esito 1°	FEV ₁ a valle a 12 sett. di trattamento										
	I 150	I 300	P	T-H	I 300	I 600	P	F	I 150	P	S
FEV ₁ (L)	1,46	1,46	1,28	1,42	1,48	1,48	1,31	1,38	1,45	1,28	1,39
Δ _{I o Comp vs P} [95% CI]	0,18 [0,14 – 0,22]		---	0,14 [0,10 – 0,18]	0,17 [0,13 - 0,20]		---	0,07 [0,04 - 0,10]	0,17 [???	---	0,11 [????]
Δ _{I vs Comp} [95% CI]	0,04 [???		---	---	0,10 [0,07 – 0,13]		---	---	0,06 [???	---	---

INHANCE, INVOLVE, INLIGHT-2 : valutazione esito 1° nella mITT (=pz randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio); Ipotesi: predefinita differenza clinicam. rilevante nel FEV1: 120 ml

INHANCE: obiettivo secondario: dimostrare la non inferiorità di I vs T-H e, se soddisfatta, la superiorità.

INVOLVE, INLIGHT-2: obiettivo secondario: dimostrare la superiorità vs comparator attivo.

In **rosso** i risultati statisticamente significativi; su fondo **beige** i risultati clinicamente rilevanti.

	INSIST (2011)		INTENSITY (2011)	
Esito 1°	AUC di FEV ₁ a valle a 12 sett.		FEV ₁ a valle a 12 sett.	
	I 150	S	I 150	T-H
Δ FEV ₁ vs baseline (L)	0,19	0,13	---	---
FEV ₁ (L)	---	---	1,44	1,43
AUC _{5' – 11h 45'} FEV ₁ (L)	---	---	---	---
Δ I vs Comp (L) [95% CI]	AUC: 0,057 [0,035 – 0,079] FEV1: 0,06 [0,037 – 0,083]*		0 [-0,020 a + 0,020]	

*esito 2° nello studio INSIST

INSIST: studio di superiorità vs salmeterolo.

Ipotesi: differenza tra i trattam. predefinita come rilevante: 50 mL

INTENSITY: studio di non inferiorità vs tiotropio [margine : -55 mL (-0,055 L)]

In **rosso** i risultati che dimostrano l'ipotesi dello studio; su fondo **beige** i risultati clinicamente rilevanti

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Esito secondario (clinicamente rilevante) – Riacutizzazioni

	INHANCE (2010)				INVOLVE (2010)			
Esiti 2°								
	I 150	I 300	P	T-H	I 300	I 600	P	F
Riacut. (% pz)	17,3	18,3	21,8	19,0	32,8	29,3	36,3	31,5
Rate ratio vs P [95% CI]	0,67 [0,46-0,99]	0,75 [0,51-1,08]	---	0,70 [0,48-1,03]	---	---	---	---
% pz senza riacut. a 6° o a 12 m.*	80,8°	80,0°	74,5°	79,2°	63,1*	66,7*	57,0*	65,0*
HR vs P [95%CI]	---	---	---	---	0,77 [0,61-0,98]	0,69 [0,54-0,88]	---	0,77 [0,61-0,98]
Riacut./anno pz	0,50	0,53	0,72	0,53	0,60	0,57	0,74	0,56
Rate ratio vs P [95% CI]	0,71 [n.r.]	0,65 [n.r.]	---	0,69 [n.r.]	0,82 [0,63-1,06]	0,74 [0,56-0,97]	---	0,75 [0,58-0,99]
tempo 1° riacut.	---	---	---	---	---	---	---	---
HR vs P [95% CI]	0,69 [0,51-0,94]	n.r.	---	n.r.	---	---	---	---

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Indacaterolo – Revisioni sistematiche

Confronto	Ref. (anno - autore) / Obiettivi della revisione / outcome valutati	N. RCT inclusi	N. pz	NNT riacutizz.	Diff. FEV ₁
Indacaterolo vs Placebo	<p>Plos One (Chung VCH et al. 2013)⁵</p> <p>Obiettivo: confrontare efficacia e sicurezza di indacaterolo vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo; - altri broncodilatatori disponibili in terapia add on a tiotropio <p>Criteri di inclusione: RCT che hanno confrontato indacaterolo con altri farmaci per il trattamento di mantenimento della BPCO; che hanno valutato la variazione del FEV₁; durati almeno 12 settimane</p> <p>Outcome valutati:</p> <p>1°: variazione del FEV₁</p> <p>2°: Frequenza esacerbazioni° ad un tempo ≤ 1 anno; variazione del punteggio sulla scala TDI (durata valutazione: almeno 6 mesi); punteggio SGRQ; variazione del BODE index</p>	10	5.000	ND	+ 160 ml
	<p>Clin Pharm Ther (Wang J et al. 2012)⁶</p> <p>Obiettivo: valutare gli effetti del trattamento con LABA sulla frequenza di riacutizzazioni della BPCO</p> <p>Criteri di inclusione: RCT condotti in almeno 100 pz con BPCO stabile (secondo i criteri ATS/ERS); che hanno confrontato i LABA con placebo; durati almeno 24 settimane; che hanno prodotto dati sulle riacutizzazioni.</p> <p>Outcome valutati:</p> <p>1°: riacutizzazioni moderate o gravi</p> <p>2°: frequenza delle riacutizzazioni gravi e delle interruzioni per riacutizzazione</p>	17, di cui 3 hanno valutato indacaterolo vs placebo	11.871, di cui 3.976 arruolati negli studi su indacaterolo	ND	----
Indacaterolo	Plos One (Chung VCH et al. 2013) ⁵	4	3.400	ND	+ 40 ml

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

vs altro LABA	<p>Chest (Rodrigo GJ et al. 2012)⁷ Obiettivo: valutare efficacia e sicurezza di indacaterolo vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tiotropio - altri LABA <p>Criteri di inclusione: RCT (a gruppi paralleli o crossover) durati >4 settimane; condotti in pz >40 aa. con BPCO moderata/grave stabile (secondo i criteri ATS/ERS o GOLD); che hanno confrontato indacaterolo in monoterapia con tiotropio, salmeterolo o formoterolo in monoterapia e che hanno prodotto dati relativamente ad almeno uno di questi out come: FEV1 a valle al termine del trattamento; uso di farmaci rescue; stato di salute (questionario SGRQ); dispnea (valutata mediante indice TDI); riacutizzazioni della BPCO; mortalità per qualunque causa; interruzioni del trattamento; eventi avversi; eventi avversi gravi; effetti sul QTc; parametri di laboratorio, in particolare kaliemia e glicemia.</p> <p>Outcome valutati: 1°: FEV1 a valle al termine del trattamento; 2°: gli altri esiti sopra riportati</p>	3	3.000	NS	+ 70-80 ml
Indacaterolo vs Tiotropio	<p>Plos One (Chung VCH et al. 2013)⁵ Obiettivo: confrontare efficacia e sicurezza di indacaterolo vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo; - altri broncodilatatori disponibili in terapia add on a tiotropio 	2	2.700	ND	NS
	<p>Chest (Rodrigo GJ et al. 2012)⁷</p>	2	2.800	NS	NS
	<p>RS Cochrane (Chong J et al 2012)⁸ Obiettivi: a. confrontare gli effetti clinici di tiotropio in monoterapia vs un LABA in monoterapia su esiti quali: qualità di vita; riacutizzazioni, funzione polmonare, eventi avversi gravi, in pz con BPCO stabile</p>	7, di cui 2 che hanno valutato indacaterolo vs tiotropio	12.223, di cui 2.856 arruolati negli studi di confronto tiotropio vs indacaterolo	ND [§]	ND

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

	<p>b. valutare criticamente e sintetizzare le evidenze attualmente disponibili sui costi e sul rapporto costo/efficacia per tiotropio e LABA nel trattamento della BPCO</p> <p>Criteri di inclusione per gli studi: RCT a gruppi paralleli, durati almeno 12 settimane; condotti in pz con BPCO stabile (secondo i criteri GOLD, ATS, BTS, TSANZ); che hanno confrontato tiotropio con un LABA</p> <p>Outcome valutati:</p> <p>1°:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. qualità di vita (misurata su una scala validata per la BPCO es. SGRQ, CRDQ) b. riacutizzazioni (che hanno richiesto un breve ciclo di corticosteroidi orali e/o antibiotici) c. Mortalità per qualunque causa <p>2°:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. ospedalizzazioni (per qualunque causa e per le riacutizzazioni) b. mortalità correlata alla patologia, se valutata separatamente c. FEV1 d. eventi avversi gravi non fatali e. interruzioni del trattamento f. costi e costo/efficacia 			
--	---	--	--	--

^oper la scarsità di dati disponibili, gli Autori hanno dichiarato di aver considerato anche le esacerbazioni della BPCO al termine dello studio come proxy di questo esito

ND = non disponibile **NS** = statisticamente non significativo

^sLa RS riporta un valore di NNT per riacutizzazioni calcolato per il confronto tiotropio vs LABA di 29: occorre trattare 29 pazienti con tiotropio per avere una riacutizzazione in meno rispetto ad un LABA. Il dato non è riportato per singolo confronto e si basa principalmente sui risultati dello studio POET (Vogelmeier 2011), un RCT condotto sul oltre 7.000 pazienti e durato un anno, in cui tiotropio è stato confrontato direttamente con salmeterolo ed il cui esito primario era rappresentato dal tempo alla prima riacutizzazione.