

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

## Indacaterol



In den vorgelegten Studien zeigte die 12-wöchige Behandlung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) mit dem Beta-2-Agonisten Indacaterol zwar eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der FEV<sub>1</sub> im Vergleich zu Placebo, aber die Zunahme der FEV<sub>1</sub> lag in der gleichen Größenordnung wie bei den zum Vergleich eingesetzten langwirksamen Bronchodilatoren (Formoterol, Salmeterol und Tiotropium). Die für das Behandlungsziel einer COPD relevante Reduktion von Exazerbationsraten war gering und nicht durchgehend nachweisbar. Indacaterol bietet somit keinen relevanten Vorteil gegenüber den existierenden und zum Teil kostengünstigeren therapeutischen Alternativen.

### Indikation

Bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bronchodilatoren sind die Basismedikamente zur Behandlung der Beschwerden bei COPD. Die Wahl zwischen Anticholinergika und Beta-2-Agonisten hängt vom individuellen Ansprechen des Patienten bezüglich der Effekte und der unerwünschten Wirkungen ab. Langwirksame Bronchodilatoren (Beta-2-Agonisten und das Anticholinergikum Tiotropium) sind effektiver und einfacher anzuwenden als kurzwirksame, aber auch teurer (1).
- Ab dem Schweregrad II (Atemwegsobstruktion bei gleichzeitiger moderater FEV<sub>1</sub>-Verminderung (FEV<sub>1</sub>-Werte zwischen 50 % und weniger als 80 % des Sollwertes)) gehört die Gabe eines oder mehrerer langwirksamer inhalativer Bronchodilatoren (langwirksame Beta-2-Agonisten (LABA) und/oder Anticholinergika) zur Standardtherapie der COPD. Inhalative Corticosteroide (ICS) sollten nur bei Patienten verordnet werden, deren FEV<sub>1</sub> < 50 % des Sollwertes beträgt und die mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr haben, welche Antibiotika- und/oder orale Corticosteroid-Therapie erfordern. Die Indikationsstellung sollte im Verlauf regelmäßig überprüft werden. Behandlungsziele sind eine Verringerung der Exazerbationsrate und eine Verlangsamung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die sich nicht unbedingt in den Lungenfunktionsdaten abbildet (1–3).
- Der LABA Indacaterol zeigte in klinischen Studien eine anderen LABA (Formoterol, Salmeterol) vergleichbare Verbesserung der FEV<sub>1</sub> bei mittelschwerer bis schwerer COPD. Eine Reduktion von Exazerbationsraten und Tagen mit schlechter Symptomkontrolle war jedoch nicht konsistent nachweisbar. Somit ergibt sich für Indacaterol kein relevanter Vorteil gegenüber den existierenden und zum Teil kostengünstigeren therapeutischen Alternativen (4).
- Ob die einmal tägliche Gabe des LABA bei Patienten mit mäßiger Therapieadhärenz von Vorteil ist, kann erst die klinische Praxis zeigen. Für eine einmal tägliche Gabe eines Arzneimittels versus einer zweimal täglichen Applikation kann nicht generell ein Vorteil angenommen werden, da verbesserte klinische Ergebnisse für diese Dosierungsänderung nicht einheitlich nachgewiesen werden konnten (5;6). Daher ist ein Vorteil für die einmalige Gabe von Indacaterol gegenüber der ggf. zweimaligen Applikation anderer LABA bisher nicht belegt.
- Es ist zu beachten, dass Indacaterol aufgrund fehlender Langzeitstudien nicht für die Indikation Asthma bronchiale zugelassen wurde (4;7–10). Bei einem Off-label-use sind die haftungs- und sozialrechtlichen Konsequenzen zu beachten.

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (µg) <sup>1</sup>	Dosis (µg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3, 4</sup>
<b>LABA</b>				
Indacaterol	Onbrez® Breezhaler® 150 µg, 300 µg, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	150	1 x 150 1 x 300	497,25 685,39
Indacaterol	Hirobriz® Breezhaler® 150 µg, 300 µg, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	150	1 x 150 1 x 300	512,82 753,89
Formoterol	Generikum, 12 µg/Dosis Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	24	1–2 x 12 <sup>5</sup> 2 x 24 <sup>5</sup>	146,85 – 293,70 587,41
Salmeterol	Serevent® Diskus® 50 µg/Dosis, Pulver zur Inhalation	100	2 x 50 2 x 100	350,70 701,41
Salmeterol	Aeromax® Diskus® 50 µg/Dosis, Pulver zur Inhalation	100	2 x 50 2 x 100	728,54 1457,08
<b>Anticholinergikum</b>				
Tiotropium	Spiriva® 18 µg, Kapsel mit Inhalationspulver	18	1 x 18	657,00
<b>ICS</b>				
Beclometason	Generikum, 200 µg/Dosis, Pulver zur Inhalation, 400 µg/Dosis, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	800	2 x 200 2 x 400	109,32 209,29
Budesonid	Pulmicort® Turbohaler® 200 µg/Dosis, 400 µg/Dosis, Pulver zur Inhalation	800	2 x 200 2 x 400	105,92 192,72
Budesonid	Generikum, 200 µg/Dosis, Pulver zur Inhalation	800	2 x 200 2 x 400	73,24 146,49
Fluticason	Flutide® forte 500 Diskus®, Pulver zur Inhalation	600	2 x 500	382,28
<b>LABA + ICS (Kombinationspräparate)</b>				
Budesonid/ Formoterol	Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 µg/Dosis, 320/9 µg/Dosis, Pulver zur Inhalation	24 <sup>6</sup>	4 x 160/4,5 <sup>6,7</sup> 2 x 320/9 <sup>6,8</sup>	536,47 786,53
Salmeterol/ Fluticason	Viani® forte 50 µg/500 µg Diskus®, Pulver zur Inhalation atmadisc® forte 50 µg/500 µg Diskus®, Pulver zur Inhalation	100 <sup>9</sup>	2 x 50/500	1199,23 1199,23
Salmeterol/ Fluticason	Seretide® 50 µg/500 µg Diskus®, Inhalationspulver <sup>10</sup>	100 <sup>9</sup>	2 x 50/500	1031,06

Stand Lauertaxe: 15.06.2011

<sup>1</sup>Nach (11) außer Beclometason-Pulver nach persönlicher Mitteilung Dr. A. Zawinell, Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), 28.01.2011; <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>Kosten inkl. Inhalationsgerät; <sup>5</sup>bezogen auf Formoterolhemifumarat; <sup>6</sup>bezogen auf Formoterolfumaratdihydrat; <sup>7</sup>Einzeldosis Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 µg/Dosis entspricht Turbohaler-Monopräparaten mit 200 µg Budesonid bzw. 6 µg Formoterolhemifumarat. <sup>8</sup>Einzeldosis Symbicort® Turbohaler® 320/9 µg/Dosis entspricht Turbohaler-Monopräparaten mit 400 µg Budesonid bzw. 12 µg Formoterolhemifumarat; <sup>9</sup>bezogen auf Salmeterol; <sup>10</sup>Import des Originalpräparates (Viani®).

Neben den dargestellten Pulver zur Inhalation stehen noch weitere Darreichungsformen zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Wirkungsweise

Indacaterol führt zu einer lang anhaltenden Aktivierung von β<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptoren, was die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) katalysiert. Die erhöhte Konzentration von cAMP führt zur Entspannung der Bronchialmuskulatur. Inhalierendes Indacaterol wirkt somit in der Lunge lokal als Bronchodilatator. Im Median dauert es nach Anwendung einer Inhalationseinzeldosis oder wiederholter Inhalations-

dosen etwa 15 Minuten bis Spitzenkonzentrationen von Indacaterol im Serum erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Indacaterol nach einer Inhalationsdosis beträgt im Durchschnitt 43 %. Indacaterol wird über die Fäzes überwiegend unverändert (54 % der Dosis) und in geringerem Maß in Form von hydroxylierten Indacaterol-Metaboliten (23 % der Dosis) ausgeschieden (7–10).

## Wirksamkeit

Drei klinische Studien wurden zum Beleg der Wirksamkeit vorgelegt. In alle Wirksamkeitsstudien wurden ausschließlich Patienten mit einer Raucheranamnese einbezogen. Primärer Endpunkt war jeweils das FEV<sub>1</sub> nach 12 Wochen. In Studie 1 (INHANCE) wurden Dosen von 150 µg (n = 416) und 300 µg (n = 416) Indacaterol verblindet gegen Placebo (n = 418) und offen gegen Tiotropium als aktive Kontrolle (n = 415) geprüft. Nach 12 Wochen hatte das FEV<sub>1</sub> unter beiden Dosen von Indacaterol (150 µg und 300 µg) gegenüber Placebo statistisch signifikant zugenommen (jeweils 180 ml (95 % Konfidenzintervall [CI] 140–220 ml; p < 0,001). Tiotropium war ebenfalls gegenüber Placebo effektiv (140 ml (95 % CI 100–180 ml; p < 0,01). Unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz war der Therapieeffekt von Indacaterol und Tiotropium vergleichbar (Unterschied 40 ml; p < 0,001). Keine der Dosen von Indacaterol verringerte nach 12 Wochen im Vergleich zu Placebo die Tage mit schlechter Symptomkontrolle (150 µg: –2,5 Tage [95 % CI –7,0 bis 2,1 Tage]; p = 0,179; 300 µg: –3,1 Tage [95 % CI –7,7 bis 1,4 Tage]; p = 0,086). In Studie 2 (INLIGHT 1) wurden 150 µg Indacaterol (n = 201) gegen Placebo (n = 189) doppelblind geprüft. Nach 12 Wochen zeigte Indacaterol gegenüber Placebo mit 130 ml (95 % CI 90–180; p < 0,001) eine statistisch signifikant höhere Steigerung der FEV<sub>1</sub>. In Studie 3 (INVOLVE) wurden 300 µg (n = 437) und 600 µg (n = 425) Indacaterol verblindet gegen Placebo (n = 432) und gegen Formoterol als aktive Kontrolle (n = 434) geprüft. Nach 12 Wochen zeigten alle drei aktiven Behandlungen gegenüber Placebo eine Verbesserung der FEV<sub>1</sub>: Indacaterol um 170 ml

(95 % CI 130–200 ml; p < 0,001), Formoterol um 70 ml (95 % CI 40–100 ml; p < 0,001). Beide Dosen von Indacaterol waren auch effektiver als Formoterol (Differenz der FEV<sub>1</sub>: 100 ml; 95 % CI 70–130 ml; p < 0,001), dieser Unterschied erreichte jedoch nicht die als klinisch relevant eingestufte Differenz von 120 ml. Eine Reduktion von Exazerbationsraten war in den Studien nicht konsistent nachweisbar. In Studie 1 wurde ein statistisch signifikanter Effekt auf Exazerbationen gegenüber Placebo nur für Indacaterol 150 µg (Hazard Ratio [HR] = 0,69; 95 % CI 0,5–0,94; p = 0,019) nachgewiesen, aber nicht für Indacaterol 300 µg (HR = 0,74; 95 % CI 0,56–1,005; p = 0,054). In Studie 2 gab es unter 150 µg Indacaterol keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Exazerbationsrate (HR = 0,6; 95 % CI 0,31–1,13; p = 0,113). Dagegen verringerten in Studie 3 die Indacateroldosen 300 und 600 µg signifikant die Exazerbationsrate (300 µg: HR = 0,77; 95 % CI 0,61–0,98; p = 0,03; 600 µg: HR = 0,69; 95 % CI 0,54–0,88; p = 0,003). In einer weiteren Studie (INLIGHT 2) wurde Indacaterol 150 µg (n = 330) vs. Salmeterol 2 x 50 µg (n = 333) und vs. Placebo (n = 335) geprüft. Nach 12 Wochen war die FEV<sub>1</sub> unter Indacaterol geringfügig (60 ml, p < 0,001) höher als unter Salmeterol. Eine klinisch relevant eingestufte FEV<sub>1</sub>-Differenz zeigte sich nur im Vergleich zu Placebo (170 ml, p < 0,001) (4;7–10;12). In der INSIST-Studie zeigte nach 12 Wochen Indacaterol 150 µg täglich (n = 560) eine signifikante Verbesserung der FEV<sub>1</sub> gegenüber Salmeterol 2 x 50 µg täglich (n = 563) (Differenz der FEV<sub>1</sub>: 57 ml, 95 % CI 35–79) (13). Diese Größenordnung ist jedoch nicht als klinisch relevant anzusehen.

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (4;7–10)\*

- Kontraindikationen
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Lactose oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
  - Indacaterol ist nicht zur Anwendung bei Asthma bronchiale zugelassen, strenge Differenzierung absolut notwendig.
  - Indacaterol ist nicht als Notfalltherapie für die Behandlung akuter Bronchospasmus-Anfälle angezeigt. Bei einer Verschlechterung der COPD während der Behandlung mit Indacaterol sollte eine Neubeurteilung des Patienten und der COPD-Behandlung vorgenommen werden. Die Tagesdosis von Indacaterol sollte nicht über die Höchstdosis von 300 µg erhöht werden.
  - Indacaterol sollte, wie andere beta-2-adrenerge Agonisten auch, bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie), Krampfanfällen oder Thyreotoxikose und bei Patienten, die auf beta-2-adrenerge Agonisten besonders empfindlich reagieren, mit Vorsicht eingesetzt werden. Indacaterol kann bei manchen Patienten zu einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Herz-Kreislauf-Symptomen führen. In solchen Fällen kann es notwendig sein, eine differenzierte Indikation vorzunehmen (Facharztkonsultation).
  - Die Anwendung von Indacaterol kann einen möglicherweise lebensgefährlichen paradoxen Bronchospasmus auslösen. Sollte ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, muss Indacaterol unverzüglich abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.
  - Die Inhalation hoher Dosen Indacaterol kann möglicherweise zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Indacaterol engmaschig überwacht werden. Indacaterol kann bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann.
  - Indacaterol verursacht bei einem erheblichen Teil der Patienten einen postinhalatorischen Hustenreiz, der nicht mit dem Schweregrad oder Exazerbationen der COPD assoziiert ist. (Zeitraum 6 Monate: Indacaterol: 17 % bis 20 %, Placebo: 2 %, Formoterol 0,9 %, Tiotropium 0,8 %).

\*Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

- Wechselwirkungen
  - Die gleichzeitige Anwendung anderer Sympathomimetika (allein oder als Teil einer Kombinationstherapie) kann die unerwünschten Wirkungen von Indacaterol verstärken. Indacaterol darf nicht gemeinsam mit anderen lang wirkenden beta-2-adrenergen Agonisten bzw. Arzneimitteln, die lang wirkende beta-2-adrenerge Agonisten enthalten, angewendet werden.
  - Bei gleichzeitiger kaliumsenkender Behandlung mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht kaliumsparenden Diuretika kann sich eine durch beta-2-adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken. Indacaterol ist deshalb mit Vorsicht anzuwenden.
  - Betablocker können die Wirkung von beta-2-adrenergen Agonisten abschwächen bzw. antagonisieren. Indacaterol sollte daher nicht gemeinsam mit Betablockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, es sei denn, ihre Anwendung ist klinisch zwingend begründet. Bei Patienten mit KHK oder Herzinsuffizienz und vorliegender COPD kann eine Betablockertherapie zur Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse indiziert sein.
  - Die Inhibierung der Hauptkomponenten der Indacaterol-Clearance, CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-gp), erhöht die systemische Wirkstoffkonzentration von Indacaterol bis auf das Zweifache. Aufgrund der Sicherheitsdaten aus klinischen Studien mit Indacaterol, in denen bis zu einem Jahr lang Dosen bis zur doppelten empfohlenen therapeutischen Höchstdosis angewendet wurden, stellt der Anstieg der Wirkstoffkonzentration infolge von Arzneimittelinteraktionen kein Sicherheitsrisiko dar.

Nebenwirkungen	
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Skelettmuskelspasmus, Tremor, Rhinorrhoe, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, Hyperglykämie, Kopfschmerzen, Symptome einer ischämischen Herzerkrankung, Husten, pharyngolaryngealer Schmerz, Atemwegobstruktion, peripheres Ödem
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Parästhesie, Vorhofflimmern, nicht kardial bedingte Schmerzen im Brustkorb

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Keine Indikation.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Leberfunktionsstörung: Es liegen keine Daten vor.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Es liegen keine Daten bei Schwangeren vor. Indacaterol kann die Wehentätigkeit hemmen. Soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, falls der erwartete Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

## Literatur

1. Deutsche Atemwegsliga: Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD): <http://www.atemwegsliga.de/download/COPD-Leitlinie.pdf>. Stand: 2007. Zuletzt geprüft: 12. Mai 2011.
2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie COPD. Version 1.7: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl\\_copd\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf). Berlin, Februar 2010. Zuletzt geprüft: 12. Mai 2011.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2007: <http://www.goldcopd.dk/docs/goldwork-07.pdf>. MCR VISION, Inc. Zuletzt geprüft: 12. Mai 2011.
4. EMA: Onbrez Breezhaler: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report ): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001114/WC500053735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001114/WC500053735.pdf). Stand: 17. Dezember 2009. Zuletzt geprüft: 12. Mai 2011.
5. Gorenio V, Schönemark MP, Hagen A: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. 1. Aufl.; Schriftenreihe Health Technologie Assessment, Bd. 65. Köln: DIMDI, 2007.
6. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al.: Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev 2008; Issue 2: CD000011.
7. Novartis Pharma: Fachinformation "Onbrez® Breezhaler® 150 Mikrogramm". Stand: Dezember 2010.
8. Novartis Pharma: Fachinformation "Onbrez® Breezhaler® 300 Mikrogramm". Stand: Dezember 2010.
9. Takeda Pharma GmbH: Fachinformation "Hirobriz® Breezhaler® 150 Mikrogramm". Stand: Dezember 2010.
10. Takeda Pharma GmbH: Fachinformation "Hirobriz® Breezhaler® 300 Mikrogramm". Stand: Dezember 2010.
11. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. Berlin: DIMDI, 2011.
12. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J et al.: Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 155-162.
13. Korn S, Kerwin E, Atis S et al.: Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. Respir Med 2011; 105: 719-726.