

Il ruolo di indacaterolo per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Mario Cazzola, Floriana Bardaro, Emanuele Stirpe

Unità di Farmacologia Clinica Respiratoria, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", Roma, Italia

ABSTRACT

Indacaterolo è il primo β_2 -agonista a lunga durata d'azione (*Long-Acting β_2 -Agonist*, LABA) approvato per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che consente la monosomministrazione giornaliera (*Once Daily*, OD). Il farmaco agisce con rapida insorgenza d'azione che si manifesta in 5 minuti, come salbutamolo e formoterolo, ma esercita un effetto broncodilatatorio prolungato che dura 24 ore, come tiotropio. Negli studi clinici a lungo termine (da 12 settimane a 1 anno) condotti in pazienti con BPCO da moderata a grave, indacaterolo 150 o 300 μg OD ha migliorato la funzionalità respiratoria (endpoint primario) in misura significativamente superiore al placebo; i miglioramenti sono risultati significativamente più marcati di quelli osservati con due somministrazioni giornaliere di formoterolo 12 μg o salmeterolo 50 μg , e non inferiori a quelli ottenuti con tiotropio bromuro 18 μg OD. Indacaterolo è stato ben tollerato a tutti i dosaggi utilizzati e ha mostrato un buon profilo di sicurezza complessivo. Le analisi di costo-utilità evidenziano che indacaterolo 150 μg è associato a costi totali inferiori e ad outcome migliori rispetto a tiotropio e salmeterolo. Queste osservazioni suggeriscono che indacaterolo possa essere considerato un farmaco di prima scelta per il trattamento dei pazienti con BPCO stabile lieve/moderata. Tuttavia, nei soggetti con BPCO che rimangono sintomatici nonostante il trattamento con indacaterolo, l'opzione migliore consiste nell'aggiunta di un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (*Long-Acting Muscarinic Antagonist*, LAMA). In ogni caso, nei pazienti con bassi valori di volume espiratorio forzato nel 1° secondo (*Forced Expiratory Volume in 1 second*, FEV1) è consigliabile combinare indacaterolo con un corticosteroide inalatorio (*Inhaled Corticosteroid*, ICS) OD come mometasone furoato o ciclesonide e, nei pazienti notevolmente sintomatici e ad alto rischio di riacutizzazione, combinare indacaterolo con un LAMA e un ICS OD.

KEYWORDS

β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA); indacaterolo; broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO); terapia di combinazione

J Thorac Dis 2013;5(4):559-566. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.35

Introduzione

I broncodilatatori inalatori rappresentano attualmente il fondamento della gestione terapeutica della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (1). I broncodilatatori a breve durata d'azione sono raccomandati come terapia di prima scelta solo per i soggetti che, grazie alla presenza di pochi sintomi e di un basso rischio di riacutizzazione, possono essere classificati come pazienti di gruppo A in base all'ultima classificazione della Global

Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2). Per tutti gli altri pazienti con BPCO, le formulazioni a lunga durata d'azione sono preferibili rispetto a quelle a breve durata d'azione (2). Sono disponibili due classi di broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione: i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (*Long-Acting β_2 -Agonists*, LABA) e gli antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (*Long-Acting Muscarinic Antagonists*, LAMA). I LABA inducono direttamente la broncodilatazione rilasciando la muscolatura liscia delle vie aeree attraverso la stimolazione dei recettori adrenergici β_2 , mentre i LAMA prevengono la broncoconstrizione indotta dall'acetilcolina agendo come antagonisti competitivi a livello dei recettori muscarinici (3).

A causa del ruolo centrale dei broncodilatatori a lunga durata d'azione per il trattamento della BPCO, negli ultimi anni si è assistito a un rinnovato interesse per questi farmaci e oggi sono in via di sviluppo broncodilatatori in monosomministrazione giornaliera (*Once-Daily*, OD), con l'obiettivo di semplificare la gestione clinica dei pazienti con BPCO (3,4). In effetti, un

Corrispondenza: Prof. Mario Cazzola. Unità di Farmacologia Clinica Respiratoria, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", Via Montpellier 1, 00133 Roma, Italia. Email: mario.cazzola@uniroma2.it.

Inviato il 23 luglio 2013. Accettato per la pubblicazione il 25 luglio 2013.

Disponibile presso il sito web www.jthoracdis.com

ISSN: 2072-1439

© Pioneer Bioscience Publishing Company. Tutti i diritti riservati.

passo significativo per la semplificazione del trattamento della BPCO e per il miglioramento dell'aderenza alle prescrizioni è la riduzione della frequenza di somministrazione (3,4). Pertanto, l'implementazione dei regimi posologici OD è una strategia importante per migliorare la compliance, poiché tali regimi sono quelli preferiti dalla maggior parte dei pazienti (3,4). Indacaterolo, primo β_2 -agonista a ultra-lunga durata d'azione (ultra-LABA), ha un effetto broncodilatatorio che dura 24 ore e consente quindi la somministrazione OD (5).

Profilo farmacologico di indacaterolo

Indacaterolo è un nuovo ultra-LABA con composizione chirale pura. Nell'ambito di una serie di agonisti β_2 -adrenorecettoriali con struttura di 8-idrossichinolina 2-aminoindano, la lipofilia è stata usata come base di partenza per il disegno e la razionalizzazione dei profili farmacodinamici in termini di insorgenza e durata d'azione, valutate mediante il test su strisce tracheali di cavia. Oltre alla lipofilia, si è visto che anche la potenza e l'efficacia intrinseca contribuivano alla regolazione di questi profili temporali *in vitro*. Da tali studi è stato selezionato l'analogo indanico con due sostituzioni etiliche nelle posizioni 5 e 6, (R)-5-{2-[(5,6-dietil-2,3-diidro-1H-inden-2-il)amino]-1-idrossietil}-8-idrossichinolil-2(1H)-one, cioè indacaterolo (Figura 1) (6). Approfonditi studi

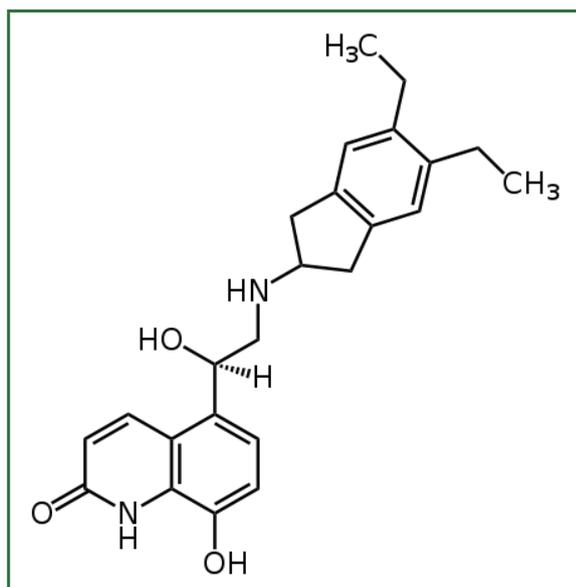


Figura 1. Struttura chimica di indacaterolo.

preclinici, condotti sia *in vitro* sia *in vivo*, hanno dimostrato che indacaterolo possiede un'insorgenza d'azione particolarmente rapida e un effetto broncodilatatorio che dura per 24 ore (5,6).

Indacaterolo sembra avere un'elevata attività intrinseca *in vitro* sui recettori adrenergici β_2 umani (Tabella 1). Il valore medio dell'effetto massimo (E_{max}) di indacaterolo è risultato pari al 73% dell'effetto massimo di isoprenalina, contro il 90% di formoterolo, il 38% di salmeterolo e il 47% di salbutamolo (7). Analogamente a formoterolo, indacaterolo è un agonista molto debole dei recettori β_1 -adrenergici (E_{max} medio =16% dell'effetto massimo di isoprenalina), ma agisce come agonista completo a livello dei recettori adrenergici β_3 (E_{max} medio =113%) (7). Gli studi compiuti su sezioni di bronchi e di piccole vie aeree di polmone umano hanno mostrato che indacaterolo si comporta come un β_2 -agonista ad elevata efficacia, con insorgenza d'azione non significativamente differente da quella di formoterolo o salbutamolo, ma significativamente più rapida rispetto a quella di salmeterolo, e con durata d'azione significativamente più prolungata sia rispetto a formoterolo sia rispetto a salmeterolo (8,9). In particolare, uno studio in cui le proprietà di indacaterolo sono state confrontate con quelle di salmeterolo, formoterolo e salbutamolo su sezioni ad alta precisione di piccole vie aeree di polmone umano, fatte contrarre con carbacolo (9), ha confermato che l'insorgenza d'azione è rapida per salbutamolo, formoterolo e indacaterolo mentre è significativamente più lenta per salmeterolo, indicando inoltre che indacaterolo e formoterolo hanno un'efficacia intrinseca più elevata rispetto a salbutamolo e salmeterolo. È stato visto anche che indacaterolo, contrariamente a salmeterolo, non antagonizza l'effetto broncodilatatorio di un β_2 -agonista ad azione breve (8).

È importante sottolineare che con indacaterolo non è stata osservata alcuna tachifilassi, sebbene vi sia stato un miglioramento significativo della protezione contro la broncocostrizione da serotonina dopo 5 giorni di trattamento concomitante con indacaterolo e formoterolo (rispetto ai due trattamenti singoli), fenomeno che non si è verificato con salmeterolo, almeno sulle vie aeree di cavia (7). Il fatto che indacaterolo si comporti come β_2 -agonista pressoché completo potrebbe spiegare perché il farmaco non induce tachifilassi e non antagonizza l'effetto broncodilatatorio di un β_2 -agonista ad azione breve. Sebbene a parità di occupazione dei recettori gli agonisti a bassa efficacia possano causare una minore desensibilizzazione recettoriale, essi necessitano di un maggior numero di recettori per generare una risposta successiva, pertanto risultano più sensibili alla perdita di recettori funzionali (10).

Tabella 1. Proprietà funzionali di indacaterolo sui tre sottotipi di recettori β -adrenergici umani. Da Battram et al. (7).

pEC ₅₀ sui β_1	IA	pEC ₅₀ sui β_2	IA	pEC ₅₀ sui β_3	IA	Selettività per β_2 rispetto a β_1
6.60±0.24	16±2	8.06±0.02	73±1	6.72±0.13	113±7	1.46

La pEC₅₀ è il logaritmo negativo della concentrazione molare di farmaco che produce una risposta in cAMP pari al 50% della sua risposta massimale. La IA è la percentuale della risposta massimale indotta dall'isoprenalina. La selettività per β_2 rispetto a β_1 è espressa come differenza tra la pEC₅₀ sui recettori adrenergici β_2 e la pEC₅₀ sui recettori adrenergici β_1 .

Al contrario, gli agonisti ad alta efficacia possono causare una maggiore perdita recettoriale, ma la tollerano meglio perché hanno dei “recettori di riserva”, andando incontro a una perdita di potenza ma non necessariamente a una riduzione dell'effetto massimale e, dunque, risultando meno sensibili alla perdita di recettori dovuta alla desensibilizzazione (10). I dati preclinici suggeriscono anche che, per un determinato livello di attività broncodilatatoria, indacaterolo abbia un margine di sicurezza cardiovascolare superiore a quello di formoterolo o salmeterolo (7).

L'insorgenza d'azione più rapida e la durata d'azione più prolungata di indacaterolo, rispetto ad altri β_2 -agonisti, possono essere legate alle interazioni con i doppi strati lipidici (11). Indacaterolo e salmeterolo non sono molto dissimili dal punto di vista delle interazioni cinetiche con le membrane lipidiche allo stato stazionario, ma mostrano una serie di differenze minori, come la più elevata ripartizione di indacaterolo nel microambiente recettoriale e la maggiore rapidità con cui il farmaco attraversa le membrane; si ritiene che la somma di queste piccole differenze contribuisca alla maggiore rapidità e durata dell'azione terapeutica di indacaterolo. Una differenza notevole è stata invece osservata tra indacaterolo e salmeterolo riguardo alla fluidità di membrana. Mentre indacaterolo non altera la fluidità delle membrane, salmeterolo la aumenta drasticamente. Ciò può influenzare la funzione dei recettori β_2 -adrenergici, riducendo l'affinità intrinseca di salmeterolo (11). È stato suggerito anche che nella lunga durata d'azione di indacaterolo possano avere un ruolo sia le cosiddette “zattere lipidiche”, che sono zone delle membrane cellulari in cui i recettori β_2 -adrenergici si accumulano a stretto contatto con molecole di segnale ed effettori, sia le caveole, che sono un tipo particolare di zattera lipidica costituito da piccole (50-100 nm) invaginazioni della membrana plasmatica presenti nella muscolatura liscia delle vie aeree (11). L'affinità di indacaterolo per i microdomini delle zattere lipidiche è 2 volte superiore a quella di salmeterolo, il che potrebbe contribuire alla differenza tra i due farmaci in termini di durata d'azione. Inoltre, è stato postulato che la maggiore efficacia intrinseca di indacaterolo si accompagni a un'elevata lipofilia, importante per il raggiungimento di una lunga durata d'azione (12). Infatti, in cellule primarie di muscolatura liscia bronchiale umana, indacaterolo mostra un'attività intrinseca simile a quella di formoterolo che, combinata con una lipofilia paragonabile, si traduce in una più alta velocità di accumulo del cAMP, molecola che svolge un ruolo fondamentale nel rilasciamento della muscolatura liscia indotto dai recettori β_2 -adrenergici nelle vie aeree.

Sviluppo clinico di indacaterolo

Farmacocinetica e identificazione della dose ottimale

Dopo la somministrazione orale di una singola dose di (14 C) indacaterolo 800 μ g (base libera) in soggetti sani di sesso

maschile, il farmaco è stato assorbito abbastanza rapidamente, raggiungendo la C_{max} dopo 1.75 ore (13). La principale forma circolante di indacaterolo è rappresentata dal farmaco immodificato, ma alle sue concentrazioni sieriche contribuiscono anche il metabolita monoidrossilato, P26.9, il suo glucuronide, P19, e la forma 8-O-glucuronide del composto. L'escrezione della radioattività e di indacaterolo nelle urine è risultata pari rispettivamente a circa il 10% e allo 0.55% della dose somministrata. L'escrezione della radioattività, di indacaterolo e della somma dei metaboliti P26.9 e P30.3 nelle feci è stata invece pari rispettivamente a circa l'85%, al 55% e al 24% della dose somministrata. Non è stata osservata alcuna influenza dell'etnia sul profilo farmacocinetico sistemico di indacaterolo (14).

Gli studi preliminari hanno dimostrato che, dopo la somministrazione per via inalatoria, indacaterolo è rapidamente assorbito nella circolazione sistemica, con un T_{max} di 15 minuti. La sua farmacocinetica è lineare e proporzionale alla dose, raggiungendo lo stato stazionario entro 12 giorni di somministrazione OD a dosaggi di 150, 300 e 600 μ g (15).

In pazienti con BPCO, la valutazione completa della relazione dose-risposta di indacaterolo ha dimostrato in maniera molto attendibile che la dose minima efficace è di 75 μ g e che dosi di 150 e 300 μ g producono una broncodilatazione ottimale, particolarmente nei pazienti con malattia grave (16). Nei pazienti con BPCO stabile che non riescono a trarre il massimo beneficio clinico dalla terapia di fondo con indacaterolo 150 μ g, non avvertendo una broncodilatazione sufficiente, è ragionevole e sicuro aumentare il dosaggio del farmaco. Tuttavia, solo una minoranza di pazienti sembra beneficiare di questo incremento posologico, almeno in termini di miglioramento dei test spirometrici (17).

Studi a breve termine

Diversi studi a breve termine hanno esaminato l'effetto di indacaterolo in pazienti con BPCO. Le dosi singole di indacaterolo (150 e 300 μ g) hanno mostrato una rapida insorgenza d'azione, simile a quella di salbutamolo e più veloce rispetto a quella di salmeterolo-fluticasone (18). Inoltre, indacaterolo OD (150 μ g) ha un'efficacia almeno equivalente a quella di tiotropio bromuro, con un'insorgenza d'azione più rapida (entro 5 minuti) (19) e un'attività lievemente maggiore per la riduzione dell'iperinsufflazione polmonare (20) nel primo giorno di somministrazione.

Indacaterolo 300 μ g ha indotto un miglioramento significativo del tempo di resistenza allo sforzo, non solo dopo 3 settimane di trattamento ma anche dopo una singola dose (21). È stato suggerito che uno dei motivi del miglioramento della prestazione fisica ottenuto in seguito al trattamento con indacaterolo sia la riduzione dell'iperinsufflazione (21). In ogni caso, vi sono evidenze che indacaterolo 150 μ g migliori

l'attività fisica quotidiana nei pazienti con BPCO. In uno studio giapponese (22), in tutti i pazienti con BPCO il numero di passi compiuti con la deambulazione, la durata dell'attività fisica moderata o più intensa e il dispendio energetico sono aumentati significativamente dopo il trattamento con indacaterolo, rispetto ai valori basali; il farmaco ha incrementato significativamente anche l'equivalente metabolico dell'esercizio fisico.

Inoltre, è stato dimostrato che il trattamento di fondo con indacaterolo non altera la risposta broncodilatatoria alle somministrazioni ripetute di salbutamolo, β_2 -agonista ad azione breve, in pazienti con BPCO (23).

Studi a lungo termine

L'efficacia di indacaterolo per la terapia di mantenimento di pazienti adulti con BPCO è stata valutata in diversi grandi studi multicentrici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo (24-31).

L'analisi di questi studi (32) evidenzia che indacaterolo 150 e/o 300 μg OD è risultato più efficace rispetto a tiotropio bromuro, formoterolo o salmeterolo per il miglioramento dei valori di valle del volume espiratorio forzato in 1 secondo (*Forced Expiratory Volume in 1 second*, FEV₁) in confronto al placebo. Indacaterolo 150 o 300 μg OD ha ridotto significativamente le riacutizzazioni della BPCO rispetto al placebo. In uno studio di 52 settimane (24), il trattamento OD con indacaterolo ha prolungato il tempo alla prima riacutizzazione della BPCO ed è stato efficace per la riduzione dell'incidenza e della frequenza delle riacutizzazioni, senza differenze significative tra indacaterolo e formoterolo. In tutti i grandi studi, i pazienti trattati con indacaterolo hanno avuto una percentuale significativamente più elevata di giorni senza uso di salbutamolo come terapia di emergenza al bisogno, rispetto ai pazienti trattati con placebo. Inoltre, in tutti gli studi, la percentuale dei giorni senza terapie di emergenza è risultata significativamente più elevata ($P < 0.05$) nei gruppi trattati con indacaterolo, rispetto ai gruppi trattati con i farmaci attivi di confronto. In generale, indacaterolo è sembrato avere effetti più marcati sulla maggior parte dei sintomi di BPCO rispetto a tiotropio bromuro, formoterolo o salmeterolo, sebbene le differenze tra indacaterolo e i farmaci attivi di confronto non siano risultate costantemente significative dal punto di vista statistico. Indacaterolo è apparso associato anche a un miglioramento significativo e clinicamente rilevante della qualità di vita correlata alla salute. In tutti gli studi disegnati per valutare se indacaterolo avesse la stessa tollerabilità dei LABA già disponibili in commercio, il farmaco è stato ben tollerato a tutti i dosaggi e ha mostrato un buon profilo di tollerabilità complessiva (5).

Un confronto tra i trattamenti effettuato mediante un modello bayesiano a effetti misti, per il quale sono stati utilizzati i dati dei singoli pazienti arruolati in 4 trial randomizzati controllati,

ha concluso che indacaterolo è verosimilmente paragonabile a formoterolo, salmeterolo e tiotropio, producendo un FEV₁ più elevato rispetto a formoterolo e salmeterolo e un miglioramento più marcato del punteggio totale del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) rispetto a tiotropio. Indacaterolo 150 μg ha determinato un miglioramento della dispnea paragonabile a quello ottenuto con gli altri farmaci, mentre indacaterolo 300 μg è risultato associato alla migliore risposta complessiva (33).

Poiché la dispnea è il sintomo più problematico della BPCO, giungendo spesso a spaventare notevolmente il paziente, essa è stata esaminata in maniera specifica in diverse rassegne sistematiche e metanalisi, al fine di stabilire la reale importanza di indacaterolo per la terapia di mantenimento della BPCO.

In una rassegna sistematica e metanalisi degli studi randomizzati e controllati con placebo disponibili in letteratura, come parametro di outcome è stato utilizzato il numero dei pazienti che avevano raggiunto la differenza minima clinicamente importante (*Minimum Clinically Important Difference*, MCID) ≥ 1 nel punteggio del Transition Dyspnea Index (TDI), valutando l'efficacia di indacaterolo OD sui punteggi TDI nei pazienti con BPCO stabile (34). Con indacaterolo è stato ottenuto un effetto favorevole costantemente superiore a quello osservato con placebo. Parallelamente all'aumento di dosaggio del farmaco, si è osservata la tendenza a un incremento del beneficio clinico nei pazienti. In effetti, i risultati di un'analisi post-hoc dei dati aggregati degli studi clinici, riguardanti 3,177 pazienti con BPCO, hanno suggerito che indacaterolo 300 μg può rappresentare un'utile opzione terapeutica per i soggetti in cui l'affanno respiratorio è più grave, cioè quelli con "più dispnea" [scala modificata del Medical Research Council (mMRC) ≥ 2] (35). A questo proposito, è interessante il fatto che un'ampia percentuale di pazienti risponda anche a indacaterolo 75 μg ottenendo una MCID rispetto al basale nel punteggio TDI totale, con effetti in gran parte simili nei sottogruppi di pazienti con BPCO moderata (GOLD II) o con BPCO grave o molto grave (GOLD III-IV) (36).

Molti degli studi principali condotti con indacaterolo e controllati con placebo prevedevano l'esecuzione di analisi predefinite sul parametro di efficacia primario (FEV₁ di valle dopo 12 settimane di trattamento) in sottogruppi di pazienti definiti in base a diversi fattori, quali la gravità della BPCO, l'uso di corticosteroidi inalatori (*Inhaled Corticosteroids*, ICS), l'età e l'abitudine al fumo. Un'analisi post-hoc—condotta sui dati aggregati degli studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di indacaterolo rispetto al placebo e ad altri broncodilatatori a lunga durata d'azione (formoterolo, salmeterolo, tiotropio in aperto) in sottogruppi di pazienti definiti in base alla gravità della BPCO e all'uso di ICS al basale—ha mostrato che indacaterolo ha mantenuto la sua efficacia indipendentemente dalla gravità della malattia o dall'uso concomitante di ICS. Gli hazard ratio per il tempo alla prima riacutizzazione della BPCO, calcolati rispetto al placebo, hanno

evidenziato un effetto significativo di indacaterolo nei pazienti che non facevano uso di ICS [150 µg, 0.47 (P=0.001); 300 µg, 0.64 (P<0.05)] e un effetto meno intenso e non significativo nei pazienti che facevano uso di tali farmaci (0.77 per 150 µg e 0.72 per 300 µg). Indacaterolo 150 µg ha mostrato il miglior profilo di efficacia complessivo nei pazienti in stadio GOLD II, mentre i pazienti con malattia più grave hanno ottenuto un utile miglioramento della dispnea con indacaterolo 300 µg (37). Indacaterolo ha prodotto un'efficace broncodilatazione—con miglioramenti significativi e clinicamente rilevanti della dispnea e dello stato di salute generale rispetto al placebo—anche quando è stato somministrato a pazienti con BPCO da moderata a grave che non ricevevano altre terapie di mantenimento (38).

Sicurezza

In tutti gli studi, indacaterolo è stato ben tollerato a tutti i dosaggi utilizzati e ha mostrato un buon profilo di sicurezza complessivo. Le incidenze degli eventi avversi caratteristici dei β₂-agonisti, come spasmi muscolari, cefalea e tremore, sono risultate simili tra indacaterolo e placebo (5).

La sicurezza cardiovascolare e cerebrovascolare di indacaterolo è stata riesaminata utilizzando i dati aggregati a 6 mesi di 4 studi clinici, nei quali 3,035 pazienti sono stati trattati con indacaterolo o con i LABA che si somministrano due volte al giorno (39). Sebbene numerosi pazienti avessero patologie cardiovascolari e cerebrovascolari preesistenti, né indacaterolo né formoterolo né salmeterolo hanno determinato un aumento significativo del rischio di eventi avversi cerebrovascolari o cardiovascolari rispetto al placebo. L'aumento del dosaggio di indacaterolo non ha prodotto alcun incremento numerico dell'incidenza o del rischio relativo di tali eventi. Nel lavoro sono state descritte anche le misurazioni elettrocardiografiche dell'intervallo QT corretto (QTc), poiché il prolungamento dell'intervallo QTc è indicativo di possibili effetti aritmogeni. Con tutti i LABA, l'incidenza dei prolungamenti rilevanti è risultata bassa e simile a quella osservata con placebo. Prolungamenti >60 ms si sono verificati nello 0.1-0.3% dei pazienti trattati con indacaterolo e nello 0.3% di quelli trattati con placebo.

Un'analisi degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (EACM) osservati con indacaterolo e con i LABA due volte al giorno, condotta utilizzando i dati aggregati di tutti gli studi con durata ≥12 settimane, ha documentato una riduzione non significativa con tutti i LABA rispetto al placebo (40). Non è stata osservata alcuna relazione con il dosaggio di indacaterolo. È interessante sottolineare che anche i valori dell'intervallo QTc, della potassiemia e della glicemia non hanno subito modificazioni clinicamente significative in seguito al trattamento con indacaterolo.

In alcuni studi l'evento avverso più frequente è stato la tosse: la percentuale media delle visite ambulatoriali durante le quali

i pazienti hanno avuto tosse dopo l'inalazione di indacaterolo è risultata compresa tra il 14.1% e il 18.4% nei vari gruppi di dosaggio del farmaco—contro il 2% osservato nel gruppo placebo—ed è aumentata leggermente di pari passo con l'aumento della dose di indacaterolo (40). Nella maggior parte dei pazienti, la tosse è iniziata entro 15 secondi dall'inalazione ed è durata per ≤15 secondi; nei gruppi trattati con indacaterolo, la durata mediana della tosse in occasione di ciascuna visita è stata ≤6 secondi.

Costo-efficacia

La maggior parte delle valutazioni economiche ha indicato che la terapia farmacologica della BPCO effettuata in contesto ambulatoriale è costo-efficace. Tale costo-efficacia sembra derivare da un miglioramento della funzionalità respiratoria e da una riduzione del numero di riacutizzazioni, che si traducono in un risparmio economico legato al minor numero di ricoveri ospedalieri. Questo risparmio, a sua volta, deve essere messo a confronto con il costo della farmacoterapia (41).

Un'analisi di costo-utilità ha mostrato che indacaterolo 150 µg è dominante (cioè associato a costi totali inferiori e ad esiti clinici migliori) rispetto a tiotropio e salmeterolo (42). Un'altra analisi, che ha confrontato indacaterolo 300 µg (dosaggio massimo) e tiotropio in Germania, ha rivelato un rapporto di costo-efficacia incrementale (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER) pari a €28.300 per anno di vita aggiustato per la qualità (*Quality-Adjusted Life Year*, QALY) (43). Indacaterolo è risultato dominante rispetto a salmeterolo anche nel Regno Unito, dove ha prodotto un guadagno in QALY incrementali di 0.008 e un risparmio di £110 per paziente su un orizzonte temporale di 3 anni (44). Nel confronto con tiotropio sul medesimo orizzonte temporale, indacaterolo si è confermato la strategia dominante, determinando un guadagno in QALY incrementali di 0.008 e un risparmio di £248 per paziente. L'analisi di sensibilità a una via ha indicato che le variabili più fortemente correlate con i risultati erano la percentuale di pazienti in ciascuno stadio di BPCO e il tasso di mortalità associato alla BPCO molto grave. Le analisi di sensibilità probabilistiche hanno mostrato che oltre il 72% e l'89% delle iterazioni, rispettivamente nel confronto con salmeterolo e tiotropio, producevano risultati dominanti per indacaterolo.

Collocazione di indacaterolo nello schema terapeutico della BPCO

Quando trattiamo un paziente con BPCO stabile di entità lieve o moderata, dobbiamo sempre domandarci se sia meglio iniziare la terapia con un β-agonista o con un antimuscarinico e, in caso di risposta affermativa (come crediamo sia giusto), dobbiamo chiederci anche se sia appropriato sottoporre tutti i pazienti con BPCO al trattamento regolare con un broncodilatatore a lunga durata d'azione (45).

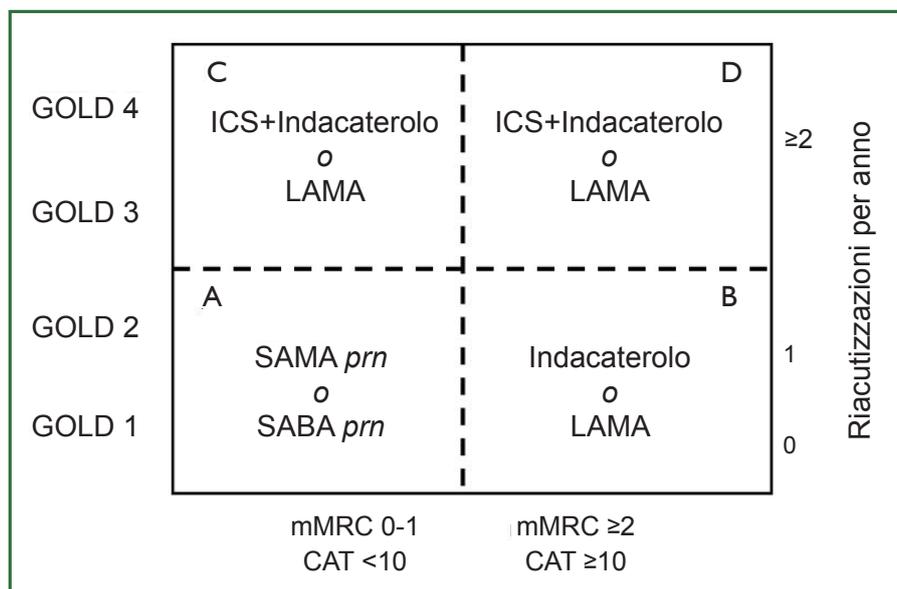


Figura 2. Possibile collocazione di indacaterolo nel diagramma GOLD 2013 per la terapia di prima scelta. CAT, COPD Assessment Test; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ICS, corticosteroidi inalatori; LAMA, antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione; mMRC, scala modificata del Medical Research Council; SABA (*Short-Acting β_2 -Agonists*), β_2 -agonisti a breve durata d'azione; SAMA (*Short-Acting Muscarinic Antagonists*), antagonisti muscarinici a breve durata d'azione. 1 = ICS + indacaterolo o LAMA; 2 = SAMA al bisogno o SABA al bisogno; 3 = Indacaterolo o LAMA; 4 = Riacutizzazioni per anno.

Le linee guida attuali non fanno distinzione tra i profili di efficacia dei vari broncodilatatori e suggeriscono che la scelta del farmaco si basi sulla sua disponibilità e sulla risposta del paziente in termini di riduzione sintomatologica ed effetti collaterali (1,2). Tuttavia, i dati degli studi di efficacia indicano che i LABA due volte al giorno (salmeterolo e formoterolo) sono preferibili ai farmaci antimuscarinici a breve durata d'azione (ipratropio) (46,47), mentre la somministrazione OD di tiotropio, che è un LAMA (48,49), e di indacaterolo, che è un ultra-LABA (50), risulta essere superiore ai LABA.

In una recente rassegna sistematica che ha esaminato l'efficacia e la sicurezza di indacaterolo rispetto a tiotropio, indacaterolo (150-300 $\mu\text{g}/\text{die}$) ha mostrato un'efficacia simile a quella di tiotropio (18 $\mu\text{g}/\text{die}$) sul FEV₁ di valle dopo 12-26 settimane di trattamento, ma ha prodotto risultati significativamente migliori riguardo agli outcome clinici rappresentati dalla dispnea, dall'uso di salbutamolo al bisogno e dallo stato di salute generale (42). Inoltre, come è stato già sottolineato, un'analisi di costo-utilità ha mostrato che indacaterolo 150 μg è dominante (minori costi totali e migliori outcome) rispetto a tiotropio e salmeterolo (42).

Queste osservazioni suggeriscono che sia preferibile iniziare il trattamento dei pazienti con BPCO stabile lieve/moderata scegliendo indacaterolo (Figura 2). Tuttavia, nei soggetti la cui BPCO rimane sintomatica nonostante la terapia con indacaterolo, l'opzione migliore è rappresentata dall'aggiunta di un LAMA (51). La somministrazione concomitante di indacaterolo e tiotropio è una strategia terapeutica efficace per i pazienti con BPCO

da moderata a grave al fine di favorire la broncodilatazione e la desufflazione polmonare, e non è associata a problemi di sicurezza aggiuntivi (52). Attualmente è in via di sviluppo il nuovo broncodilatatore a duplice meccanismo d'azione QVA149, che consente la somministrazione OD e contiene dosi fisse del LABA indacaterolo e del LAMA glicopirronio. In uno studio di 26 settimane, QVA149 è risultato superiore alle monoterapie con indacaterolo o glicopirronio e ha mostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità simile a quello del placebo (53).

Naturalmente, dobbiamo chiederci se e quando sia necessario aggiungere al trattamento un ICS (terapia "combinata") o anche se non sia preferibile usare una combinazione ICS/LABA a dose fissa.

Una metanalisi di 15 trial randomizzati controllati con placebo suggerisce che la monoterapia con indacaterolo (150 e 300 μg) abbia un'efficacia almeno equivalente a quella di formoterolo/budesonide (9/320 e 9/160 μg) e paragonabile a quella di salmeterolo/fluticasone (50/250 e 50/500 μg) in termini di funzionalità respiratoria (FEV₁ di valle) (54). Inoltre, la monoterapia con indacaterolo (150 e 300 μg) ha un'efficacia paragonabile a quella di formoterolo/budesonide (9/320 e 9/160 μg) e di salmeterolo/fluticasone 50/500 μg dal punto di vista dello stato di salute generale (punteggio totale SGRQ), oltre a determinare un miglioramento dell'affanno respiratorio (punteggio totale TDI) simile a quello prodotto da salmeterolo/fluticasone (50/250 e 50/500 μg) (54). È opportuno sottolineare che QVA149 è una potenziale opzione terapeutica futura per i pazienti con BPCO sintomatica senza riacutizzazione, offrendo

benefici aggiuntivi rispetto alle combinazioni LABA/ICS sia in termini di miglioramenti significativamente più marcati e clinicamente rilevanti della funzionalità respiratoria, sia riguardo al miglioramento di importanti outcome soggettivi riferiti dal paziente, come la dispnea e l'uso di farmaci di emergenza (55).

In ogni caso, sebbene gli ICS non sembrano offrire vantaggi per la riduzione delle riacutizzazioni se usati in combinazione con i LABA, e ciò rafforza la convinzione che nei pazienti con BPCO stabile lieve/moderata sia meglio ricorrere alla monoterapia con indacaterolo, il trattamento di combinazione sembra essere più efficace rispetto alla monoterapia con un β -agonista nei pazienti con basso FEV₁ (56). In particolare, anche se i risultati degli studi di fase III su larga scala indicano che QVA149 è in grado di prevenire le riacutizzazioni della BPCO moderata o grave, con effetto superiore a quello del LAMA glicopirronio in monoterapia (57), in questi pazienti è consigliabile combinare indacaterolo con un ICS OD come mometasone furoato o ciclesonide e, nei pazienti notevolmente sintomatici e ad alto rischio di riacutizzazione, combinare QVA149 con un ICS OD.

Ringraziamenti

Dichiarazione sul conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Bibliografia

- O'Reilly J, Jones MM, Parnham J, et al. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c3134.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available online: <http://www.goldcopd.org/>, accessed July 18, 2013.
- Cazzola M, Page CP, Calzetta L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012;64:450-504.
- Matera MG, Page CP, Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:495-506.
- Cazzola M, Proietto A, Matera MG. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Drugs Today (Barc)* 2010;46:139-50.
- Baur F, Beattie D, Beer D, et al. The identification of indacaterol as an ultralong-acting inhaled β_2 -adrenoceptor agonist. *J Med Chem* 2010;53:3675-84.
- Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled β_2 adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:762-70.
- Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA, et al. Effect of indacaterol, a novel long acting β_2 -agonist, on isolated human bronchi. *Eur Respir J* 2007;29:575-81.
- Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, et al. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled β_2 adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:270-5.
- Charlton SJ. Agonist efficacy and receptor desensitization: from partial truths to a fuller picture. *Br J Pharmacol* 2009;158:165-8.
- Lombardi D, Cuenoud B, Krämer SD. Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: do they influence their pharmacological properties? *Eur J Pharm Sci* 2009;38:533-47.
- Rosethorne EM, Turner RJ, Fairhurst RA, et al. Efficacy is a contributing factor to the clinical onset of bronchodilation of inhaled β_2 -adrenoceptor agonists. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;382:255-63.
- Kagan M, Dain J, Peng L, et al. Metabolism and pharmacokinetics of indacaterol in humans. *Drug Metab Dispos* 2012;40:1712-22.
- Matsushima S, Matthews I, Woessner R, et al. Systemic pharmacokinetics of indacaterol, an inhaled once-daily long-acting β_2 -agonist, in different ethnic populations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:545-56.
- Perry S, Woessner R, Kaiser G, et al. Pharmacokinetics of indacaterol after single and multiple inhaled doses. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A4420.
- Renard D, Looby M, Kramer B, et al. Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches. *Respir Res* 2011;12:54.
- Cazzola M, Segreti A, Stirpe E, et al. Effect of an additional dose of indacaterol in COPD patients under regular treatment with indacaterol. *Respir Med* 2013;107:107-11.
- Balint B, Watz H, Amos C, et al. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:311-8.
- Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res* 2010;11:135.
- Rossi A, Centanni S, Cerveri I, et al. Acute effects of indacaterol on lung hyperinflation in moderate COPD: a comparison with tiotropium. *Respir Med* 2012;106:84-90.
- O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2011;105:1030-6.
- Hataji O, Naito M, Ito K, et al. Indacaterol improves daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:1-5.
- Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013;107:848-53.
- Dahl R, Chung KF, Buhl 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.
- Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
- Feldman G, Siler T, Prasad N, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 μ g once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11.
- Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011;38:797-803.

28. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a novel long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011;140:68-75.
29. 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;105:719-26.
30. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-9.
31. Laforce C, Aumann J, Parreño LD, et al. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 μg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:162-8.
32. Moen MD. Indacaterol: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2010;70:2269-80.
33. Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, et al. Efficacy of once-daily indacaterol relative to alternative bronchodilators in COPD: a patient-level mixed treatment comparison. *Value Health* 2012;15:524-33.
34. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013;13:26.
35. Mahler DA, Buhl R, Lawrence D, et al. Efficacy and safety of indacaterol and tiotropium in COPD patients according to dyspnoea severity. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:348-55.
36. Gotfried MH, Kerwin EM, Lawrence D, et al. Efficacy of indacaterol 75 μg once-daily on dyspnea and health status: results of two double-blind, placebo-controlled 12-week studies. *COPD* 2012;9:629-36.
37. Worth H, Chung KF, Felser JM, et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med* 2011;105:571-9.
38. Decramer M, Dahl R, Kornmann O, et al. Effects of long-acting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use. *Respir Med* 2013;107:223-32.
39. Decramer M, Rossi A, Lawrence D, et al. Indacaterol therapy in patients with COPD not receiving other maintenance treatment. *Respir Med* 2012;106:1706-14.
40. Donohue JF, Singh D, Kornmann O, et al. Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:477-92.
41. Simoens S. Cost-effectiveness of pharmacotherapy for COPD in ambulatory care: a review. *Eval Clin Pract* 2013. [Epub ahead of print].
42. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2012;142:1104-10.
43. Price D, Gray A, Gale R, et al. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respir Med* 2011;105:1635-47.
44. Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, et al. Bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11:259-74.
45. Cazzola M, Segreti A, Rogliani P. Comparative effectiveness of drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Today (Barc)* 2012;48:785-94.
46. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087-92.
47. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778-84.
48. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122:47-55.
49. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
50. Vogelmeier C, Magnussen H, LaForce C, et al. Profiling the bronchodilator effects of the novel ultra-long-acting β_2 -agonist indacaterol against established treatments in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011;67:781-8.
51. Cazzola M, Brusasco V, Centanni S, et al. Project PriMo: sharing principles and practices of bronchodilator therapy monitoring in COPD: a consensus initiative for optimizing therapeutic appropriateness among Italian specialists. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:218-28.
52. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
53. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013. [Epub ahead of print].
54. Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, et al. Comparative efficacy of indacaterol 150 μg and 300 μg versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease--a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:329-44.
55. Vogelmeier C, Bateman E, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (illuminate): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.
56. Puhon MA, Bachmann LM, Kleijnen J, et al. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med* 2009;7:2.
57. Wedzicha JA, Decramer M, JH Ficker, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.



Citare questo articolo come: Cazzola M, Bardaro F, Stirpe E. The role of indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis* 2013;5(4):559-566. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.35