

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in white, bold, sans-serif capital letters. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill. The text is set against a dark blue rounded rectangular background.

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 17/2016**

Indacaterol para o tratamento de bronquite crônica simples

**Belo Horizonte
Outubro - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto dos Santos
Mestre em Medicamentos e
Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Indacaterol (Onbrize®)

Indicação na bula: indicado para o tratamento broncodilatador de manutenção em longo prazo, em dose única diária, da obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, definida como um volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) pós-broncodilatador < 80% e \geq 30% do valor normal previsto e uma capacidade vital forçada (CVF) pós-broncodilatador inferior a 70%.

Pergunta: Eficácia e segurança do indacaterol para o tratamento da bronquite crônica simples

Evidências: Não foram encontrados estudos que avaliassem especificamente o subgrupo bronquite crônica no DPOC. Foi encontrada uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e a segurança do indacaterol em comparação com o placebo ou agonista β 2 de longa duração para o tratamento de DPOC. Indacaterol apresentou melhora significativa e clinicamente relevante no VEF1, na média do escore do *St George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) e na proporção de participantes que experimentaram uma melhora na pontuação SGRQ quando comparado com placebo. No geral não há diferença estatisticamente significantes para eventos adversos graves e mortalidade entre indacaterol e placebo. Comparado com agonista β 2 duas vezes por dia, um pequeno, mas estatisticamente significativo aumento no VEF1 foi visto com indacaterol. Entretanto, este resultado não foi clinicamente relevante. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre agonistas β 2 e indacaterol para qualidade de vida, eventos adversos graves e mortalidade.

Conclusões: Não há diferenças clinicamente relevantes entre indacaterol e os agonistas β 2 disponibilizados pelo SUS. Logo, deve ser verificado o tratamento com menor custo no Brasil.

CONTEXTO

A bronquite é uma inflamação dos brônquios. Existem dois tipos, a bronquite aguda, que geralmente é causada por vírus ou bactérias e que dura diversos dias e até semanas e a bronquite crônica com duração de anos, que faz parte da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A DPOC é uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, que se caracteriza pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível. A obstrução do fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, causada primariamente pelo tabagismo. Embora a DPOC comprometa os pulmões, ela também produz consequências sistêmicas significativas^(1,2). A heterogeneidade da DPOC permite identificar subgrupos de pacientes com diferentes características clínicas. Alguns autores têm proposto agrupar os fenótipos clínicos com desfechos relevantes, como a frequência e a gravidade das exacerbações, a progressão da doença, a resposta ao tratamento e a mortalidade. Os subgrupos clínicos mais estudados são: enfisema hiperinflação, bronquite crônica, exacerbador frequente e asma associada a DPOC⁽³⁾.

1-População acometida: Pacientes com bronquite crônica simples.

2-Prevalência/Incidência: Nos países industrializados, 5 a 10% da população adulta sofrem de DPOC. No Brasil, estudo de base populacional com avaliação espirométrica de indivíduos com mais de 40 anos mostrou uma prevalência total de distúrbio ventilatório obstrutivo de 15,8% na região metropolitana de São Paulo, sendo 18% entre os homens e 14% entre as mulheres⁽⁴⁾. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a DPOC é a quarta principal causa de morte, depois de infarto do miocárdio, câncer e doença cerebrovascular. Entre as principais causas de morte, é a única que está aumentando, prevendo-se que se torne a terceira em 2020, devido ao aumento do tabagismo nos países em desenvolvimento e ao envelhecimento da população^(5,6). Nos últimos 10 anos, a DPOC foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde de pacientes com mais de 40 anos, com cerca de 200.000 hospitalizações e gasto

anual aproximado de 72 milhões de reais ⁽⁷⁾. Não existem dados específicos para o subgrupo bronquite crônica.

3-Curso da doença: O substrato fisiopatológico da DPOC envolve bronquite crônica e enfisema pulmonar, os quais geralmente ocorrem de forma simultânea, com variáveis graus de comprometimento relativo em um mesmo indivíduo. A bronquite crônica é definida clinicamente pela presença de tosse e expectoração na maioria dos dias por no mínimo três meses/ano durante dois anos consecutivos. O enfisema pulmonar é definido anatomicamente como aumento dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, com destruição das paredes alveolares. Na DPOC, as mudanças compostas por inflamação, hipersecreção de muco, contração da musculatura lisa das vias aéreas, espessamento da parede brônquica, perda de retração elástica e destruição alveolar levam à limitação do fluxo aéreo, à inadequação da relação ventilação-perfusão e à hiperinsuflação pulmonar. A DPOC também está associada a um quadro inflamatório sistêmico, com manifestações como perda de peso e redução da massa muscular nas fases mais avançadas. Os principais fatores de risco são fumaça do cigarro, poeiras ocupacionais, irritantes químicos, poluição ambiental, baixa condição socioeconômica e infecções respiratórias graves na infância ^(1,2,8).

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Onbrize®

2-Princípio ativo: Indacaterol

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 100681073. Validade: 11/2020. Citar: Indacaterol é indicado para o tratamento broncodilatador de manutenção em longo prazo, em dose única diária, da obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, definida como um volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) pós-broncodilatador < 80% e

≥ 30% do valor normal previsto e um VEF1/capacidade vital forçada (CVF) pós-broncodilatador inferior a 70%. É contraindicado para pacientes asmáticos ⁽⁹⁾.

Sim, para outra indicação.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicação: Indacaterol é um agonista β_2 de longa duração de ação, indicado em longo prazo, uma vez por dia, para o tratamento broncodilatador da obstrução das vias aéreas em pacientes com DPOC, incluindo bronquite crônica e/ou enfisema. Não é indicado para o tratamento de deteriorações agudas da doença pulmonar obstrutiva crônica e para asma ⁽¹⁰⁾.

b) EMA

Sim Não

Indicação: indacaterol é indicado para a manutenção do tratamento broncodilatador da obstrução ao fluxo aéreo em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ⁽¹¹⁾.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2016) ⁽³⁾, a farmacoterapia da DPOC tem como objetivo principal a redução dos sintomas, da frequência e gravidade das exacerbações, e melhorar a qualidade de vida, a função pulmonar e a tolerância ao exercício. A escolha do tratamento depende da

disponibilidade dos medicamentos, da gravidade da doença e da resposta clínica. Abaixo se encontram os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para DPOC:

Tratamento farmacológico

- Broncodilatadores (os broncodilatadores são a pedra angular da terapia medicamentosa).

Broncodilatadores de curta duração

1. Agonistas β_2 : salbutamol, fenoterol e terbutalino.
2. Anti-muscarínicos: ipratrópio.

Broncodilatadores de longa duração

1. β_2 -agonistas de longa duração de ação (LABA)
 - 12 horas de duração: salmeterol e formoterol.
 - 24 horas de duração: indacaterol, olodaterol, vilanterol
2. Antimuscarínicos de ação prolongada (LAMA)
 - Tiotrópio, glicopirrônio e brometo de acilídnio.

- Metilxantinas
- Inibidor da fosfodiesterase-4 (roflumilaste)
- Corticosteroides inalados (CI)
- Corticosteroides sistêmicos
- Mucolíticos

Tratamento não farmacológico

- Oxigenoterapia
- Reabilitação pulmonar
- Cirurgia de redução de volume e transplante de pulmão
- Ventilação domiciliar não-invasiva

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

A dose diária definida (DDD) para o indacaterol na Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 0,15 mg por inalação⁽¹²⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 20 de setembro de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) e 18% (Tabela 1).

Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com indacaterol

| ICMS | Dose diária recomendada | Apresentação | Valor do tratamento mensal |
|------|-------------------------|--|----------------------------|
| 0% | 0,15 mg | 150 microgramas - embalagens contendo 30 cápsulas e 1 inalador | R\$ 64,53 |
| 18% | 0,15 mg | 150 microgramas - embalagens contendo 30 cápsulas e 1 inalador | R\$ 78,70 |

Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG.

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

Cura da doença

Redução de surtos

- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 27/09/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Indacaterol é eficaz e seguro para o tratamento da bronquite crônica?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 27/09/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Indacaterol é eficaz e seguro para o tratamento da bronquite crônica?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Não foram encontrados estudos que avaliassem especificamente o subgrupo bronquite crônica.

Geake et al. (2015) realizaram uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e a segurança do indacaterol em comparação com o placebo ou agonista β_2 de longa duração para o tratamento de DPOC. Um total de 13 ensaios clínicos randomizados com 9961 participantes foram incluídos na revisão. Dez estudos com um total de 8562 participantes compararam indacaterol contra placebo. Cinco estudos com um total de 4133 participantes compararam indacaterol contra agonista β_2 de longa duração duas vezes ao dia (tempo de ação de 12 horas). Os comparadores agonista β_2 foram salmeterol, formoterol e eformoterol.

Dois estudos incluíram tanto indacaterol versus placebo quanto indacaterol contra agonista β_2 duas vezes por dia. As doses de indacaterol foram de 75, 150, 300 e 600 mcg por dia. Os estudos tiveram duração de 12 semanas a 52 semanas. No geral, a qualidade da evidência foi boa, e o risco de viés significativo foi mínimo na maioria dos estudos incluídos. Os desfechos primários foram volume expiratório forçado (VEF1) no final da dosagem, taxas de exacerbação e qualidade de vida (St George Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Eventos adversos significativos, mortalidade e dispneia foram incluídos como desfechos secundários. Comparado com placebo, uma melhora significativa e clinicamente relevante no VEF1 foi observada com indacaterol (diferença de média [DM] de 149,11, intervalo de confiança [IC 95%] 137,09-161,12). Além disso, em comparação com o placebo, uma melhora significativa na média do escore do SGRQ (DM -3,60, IC 95% -4,36 a -2,83) foi relatada, e uma proporção de participantes experimentaram uma melhora clinicamente relevante e significativa na pontuação SGRQ (odds ratio [OR] 1,63, IC95% 1,46-1,84). Na análise de subgrupos verificou-se que todas as dosagens de indacaterol foram eficazes em comparação com placebo para VEF1 e qualidade de vida. No geral não há diferença estatisticamente significantes para eventos adverso graves (OR 1,00, IC95% 0,82-1,23) e mortalidade (OR 0,42, IC95% 0,16-1,08) entre indacaterol e placebo. Comparado com agonista β_2 de longa duração duas vezes por dia, um pequeno, mas estatisticamente significativo aumento no VEF1 foi visto com indacaterol (DM 61,71 mL, IC95% 41,24-82,17). Entretanto, este resultado não foi clinicamente relevante. As diferenças entre indacaterol e agonistas β_2 duas vezes por dia na média das pontuações do SGRQ (MD -0,81, IC 95% -2,28 a 0,66) e nas proporções de participantes que alcançaram melhora clinicamente relevantes nos escores do SGRQ (OR 1,07, IC 95% 0,87 a 1,32) não foram estatisticamente significantes, mas os intervalos de confiança são muito largos para permitir a conclusão de que os tratamentos foram equivalentes. Formoterol e salmeterol foram comparados com indacaterol 150 mcg, 300mcg and 600 mcg. Não há diferenças estatisticamente significativas para eventos adversos graves (OR 1,02, IC 95% 0,79-1,32) e mortalidade (OR 1,00, IC-95%

0,31-3,28) entre indacaterol e agonistas β_2 de longa duração duas vezes por dia⁽¹³⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente dispõe de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento não medicamentoso e medicamentoso de DPOC⁽²⁾.

Tratamento medicamentoso:

A base do tratamento medicamentoso são os broncodilatadores por via inalatória, os quais proporcionam alívio sintomático. Na presença de sintomas leves e intermitentes, recomendam-se preferencialmente os broncodilatadores agonistas beta-2 de curta ação em esquema de administração conforme a necessidade. Os broncodilatadores agonistas beta-2 de longa ação em esquema fixo são indicados para o tratamento de manutenção, a fim de melhorar o controle dos sintomas e favorecer a adesão de pacientes com doença moderada ou grave com sintomas persistentes. Na falta de melhora sintomática com esses fármacos, pode-se considerar a associação com corticosteroide inalatório, especialmente se o VEF1 pós-BD for inferior a 50% e houver mais de duas exacerbações ao ano. Abaixo estão os medicamentos que podem ser utilizados para o tratamento da DPOC⁽²⁾:

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 e 400mcg e aerossol de 200 mcg e 250mcg.
- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg ou pó inalante e aerossol oral de 200 mcg.
- Formoterol + budesonida: cápsula inalante ou pó inalante de 6mcg + 200 mcg ou de 12 mcg + 400 mcg.
- Fenoterol: aerossol de 100 mcg.
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg.
- Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml.

- Salmeterol: aerossol oralou pó inalante de 50 mcg.
- Prednisona: comprimidos de 5mg e 20 mg.
- Prednisolona: solução oral de fosfato sódico de prednisolona 4,02 mg/ml (equivalente a 3,0 mg de prednisolona/ml).
- Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg.
- Brometo de ipratrópio: solução inalante de 0,25 mg/ml e aerossol oral de 0,02 mg/dose.

Tratamento não medicamentoso:

- Cessaçãõ do tabagismo
- Reabilitaçãõ pulmonar e fisioterapia respiratõria
- Tratamento cirúrgico

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

CADTH

Indacaterol

O Comitê de especialistas do Canadá recomenda que o indacaterol seja listado de forma semelhante a outros agonistas β_2 de ação prolongada para o tratamento de DPOC, a uma dose não superior a 75 mcg por dia.

Razões para a recomendação:

1. Em 12 semanas, dois ensaios clínicos randomizados duplo-cego de pacientes com DPOC moderada a grave, em comparação com placebo, indacaterol 75 mcg por dia foi associado a melhorias estatisticamente significativas no volume expiratório forçado em um segundo (VEF1).
2. Nas doses recomendadas, o custo diário de indacaterol (75 mcg uma vez por dia; [preço confidenciais removido a pedido do fabricante]) é menos caro do que

salmeterol (50 mcg duas vezes ao dia; \$ 1,88), mas semelhante ao formoterol (12 mcg a 24 mcg duas vezes por dia; \$ 1,68 a \$ 3,36) ⁽¹⁴⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Indacaterol é indicado para o tratamento broncodilatador de manutenção em longo prazo, em dose única diária, da obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave. Não foram encontrados estudos que avaliassem especificamente o subgrupo bronquite crônica no DPOC. Foi encontrada uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e a segurança do indacaterol em comparação com o placebo ou agonista β_2 de longa duração para o tratamento de DPOC. Indacaterol apresentou melhora significativa e clinicamente relevante no VEF1, na média do escore do SGRQ e na proporção de participantes que experimentou uma melhora na pontuação SGRQ quando comparado com placebo. No geral não há diferença estatisticamente significantes para eventos adverso graves e mortalidade entre indacaterol e placebo. Comparado com agonista β_2 duas vezes por dia, um pequeno, mas estatisticamente significativo aumento no VEF1 foi visto com indacaterol. Entretanto, este resultado não foi clinicamente relevante. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre agonistas β_2 e indacaterol para qualidade de vida, eventos adversos graves e mortalidade. Não há diferenças clinicamente relevantes entre indacaterol e os agonistas β_2 disponibilizados pelo SUS. Logo, deve ser verificado o tratamento com menor custo no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010
2. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 609, 6 DE JUNHO DE 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Brasil. 2013.
3. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes brasileiras para o manejo da DPOC (Adaptação para o Brasil do consenso Latino-Americano de DPOC), 2016.
4. Jardim J, Camelier AA, Rose FW, Perez-Padilla R, Hallal P, Victora C, et al. PLATINO: A population based study on the prevalence of COPD in São Paulo, Brazil. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(7):A222.
5. Pessoa C, Pessoa R. Epidemiologia da DPOC no presente – aspectos nacionais e internacionais. Pulmão RJ - Atualizações Temáticas. 2009;1(1):7-12.
6. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997 May 24;349(9064):1498-504.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS [Internet]. Brasília: DATASUS; 2010. [capturado em 12 abr. 2010] Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.ph>
8. Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica II - DPOC. J Bras Pneumol. 2004;30(Supl 5):S1-42.
9. Novartis Pharma Stein AG. Onbrize. Bula do Profissional. 04 fev. 2016. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12503332016&pIdAnexo=3099548>. Acesso em: 26 set. 2016.
10. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Arcapta Neohaler. Labeling revision. Label approved on 26/09/2012 (PDF) for NDA no. 022383. Disponível em: <

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022383s000lbl.pdf >. Acesso em: 26 set 2016.

11. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Onbrez. Product Information. 13/10/2014. Onbrez Breezhaler -EMA/H/C/001114 - IG/0488. Disponível em: <
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001114/WC500053732.pdf >. Acesso em: 26 set 2016
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Mycophenolate mofetil. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE21>. Acesso em: 27 set 2016.
13. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 10;1:CD010139. doi: 10.1002/14651858.
14. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC FINAL RECOMMENDATION. INDACATEROL/GLYCOPYRRONIUM (Ultibro Breezhaler — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). February 3, 2014. Disponível em: <
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0369_Ultibro%20Breezhaler_Jan30_2015.pdf>. Acesso em: 26 set 2016.