

# Eficacia y seguridad de QVA149 versus glicopirronio y tiotropio en EPOC severa a muy severa: el estudio SPARK



Luna, C<sup>1</sup>; Alchapar, R<sup>1</sup>; Alonso, A<sup>2</sup>; Belloni J<sup>3</sup>; Bergna, M<sup>4</sup>; Bocca, X<sup>5</sup>; Budani, H<sup>6</sup>; Carminio, C<sup>7</sup>; Casal, E<sup>8</sup>; Wedzicha, J<sup>9</sup>; Decramer, M<sup>10</sup>; Ficker J<sup>11</sup>; Niewoehner, D<sup>12</sup>; Sandström T<sup>13</sup>; Taylor, A<sup>14</sup>; Donald Banerji, D<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Neumología y Dermatología, CABA, Arg; <sup>2</sup>Mendoza, Arg; <sup>3</sup>Centro Médico Sta Rita, Bs As, Arg; <sup>4</sup>Consultorios Médicos Belloni, 9 de Julio, Bs As, Arg; <sup>5</sup>INAER, CABA, Arg; <sup>6</sup>Clinica Monte Grande, Bs As, Arg; <sup>7</sup>FAICEP, CABA, Arg; <sup>8</sup>Clinica del Torax, Rosario, Arg; <sup>9</sup>Centro Médico, CABA, Arg; <sup>10</sup>Centre for Respiratory Medicine, U. College Londres, RU; <sup>11</sup>Respiratory Division, University Hospital, University of Leuven, Leuven, Bélgica; <sup>12</sup>Klinikum Nuernberg, Department of Respiratory Medicine, Allergy, Sleep Medicine, Nuernberg, Alemania; <sup>13</sup>Lungmotagningen, MedicinCentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umea, Suecia; <sup>14</sup>VA Medical Center, Pulmonary Section 111N, Minneapolis, MN, EUA; <sup>15</sup>Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, EUA

## Introducción

- La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la limitación del flujo aéreo persistente y habitualmente progresiva, y frecuentemente es interrumpido por episodios de agravamiento agudo de los síntomas respiratorios.<sup>1</sup>
- Estas exacerbaciones afectan la calidad de vida, aceleran el deterioro de la función pulmonar y aumentan el riesgo de mortalidad.<sup>2</sup>
- Por lo tanto, la reducción de la frecuencia y severidad de las exacerbaciones es un objetivo importante en el manejo farmacológico de la EPOC.<sup>1</sup>
- A pesar que los agonistas β de acción prolongada (LABA) y los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) han demostrado ser eficaces en la reducción de la frecuencia de las exacerbaciones de la EPOC,<sup>3-5</sup> muchos pacientes, a pesar de dicho tratamiento, aún tienen un control subóptimo de la enfermedad.
- Cuando los síntomas no son controlados de forma adecuada por un solo broncodilatador de acción prolongada, los lineamientos actuales recomiendan combinar broncodilatadores de diferentes clases.<sup>1</sup>
- QVA149 es un broncodilatador dual de una vez por día en desarrollo para el tratamiento de la EPOC, y contiene una dosis fija del LABA indacaterol y del LAMA glicopirronio (NVA237).
- En el estudio SPARK se evaluó la eficacia y seguridad de QVA149, en comparación con los LAMAs glicopirronio y tiotropio, en pacientes con EPOC severa a muy severa.<sup>6</sup>

## Diseño del estudio

- SPARK fue un estudio multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con activo (abierto) que consistió de tres periodos (Figura 1):
  - periodo de pre-aleatorización
  - periodo de tratamiento doble ciego (64 semanas)
  - periodo variable de tratamiento doble ciego (hasta la Semana 76).
- Al final del periodo de pre-aleatorización, los pacientes elegibles fueron aleatorizados en una proporción de 1 : 1 : 1 a 64 semanas de tratamiento con QVA149 doble ciego (110 µg de indacaterol / 50 µg de glicopirronio) o glicopirronio 50 µg u tiotropio 18 µg abierto.
- Los pacientes debían recibir la medicación del estudio una vez por día por la mañana.
- La aleatorización se estratificó por el estado de tabaquismo y el uso de corticosteroides inhalados (CSI).
- A los pacientes se les solicitó que registren sus síntomas de EPOC en un diario electrónico cada mañana y noche.

## Resultados

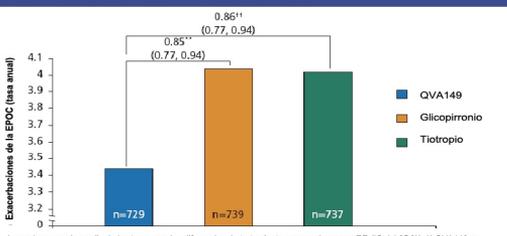
### Características de los pacientes

- Se aleatorizó un total de 2 224 pacientes para recibir QVA149 (n = 741), glicopirronio (n = 741) o tiotropio (n = 742), el 75,0 % de los pacientes completaron las 64 semanas de tratamiento (Figura 2).
- Los datos demográficos y las características clínicas basales de los pacientes fueron en general similares en los tres grupos de tratamiento (Tabla 1).

### Eficacia

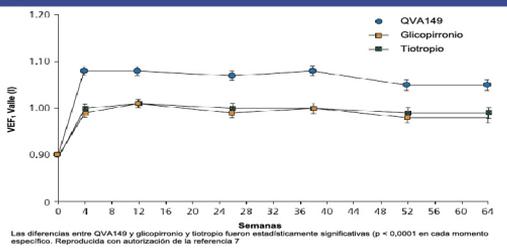
- QVA149 fue estadísticamente superior (p = 0,0012) al glicopirronio en la reducción de la tasa de todas las exacerbaciones de la EPOC (leve, moderada y severa), con una tasa de reducción del 15 % (Figura 3).
- La reducción del 14 % en la tasa de todas las exacerbaciones con QVA149 versus tiotropio también fue estadísticamente significativa (p = 0,0017; Figura 3).

Figura 3. Tasas anuales de todas las exacerbaciones



- QVA149 produjo mejoras clínicamente significativas en el VEF<sub>1</sub> valle que fueron significativamente mayores que en los grupos que recibieron glicopirronio y tiotropio en todos los momentos específicos durante las Semanas 4 - 64 (Figura 4).
- Las diferencias de tratamiento variaron de 60 a 80 ml (todas p < 0,0001).

Figura 4. Media de los cuadrados mínimos ± error estándar del VEF<sub>1</sub> valle



- Durante el periodo de tratamiento, el uso de albuterol de rescate disminuyó en 2,3 inhalaciones (puffs) / día (error estándar [EE] 0,13) entre los pacientes que recibieron QVA149 (media de mínimos cuadrados [LSM] de la diferencia de tratamiento con QVA149 - glicopirronio = 0,81, p < 0,0001; LSM de la diferencia de tratamiento con QVA149 - tiotropio = 0,76, p < 0,0001), y en 1,5 inhalaciones / día (EE 1,5) tanto con glicopirronio como con tiotropio.

### Seguridad

- QVA149 fue en general bien tolerado, con una frecuencia de EA similar a glicopirronio y tiotropio y no hubo diferencias significativas entre los grupos.
- El EA más frecuentemente informado fue la EPOC, que fue informada con una frecuencia similar en todos los grupos de tratamiento (87,1 - 88,0 %).
- Otros EA frecuentemente informados (≥ 10 % de los pacientes en la población total) fueron infección bacteriana de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis e infección viral de las vías respiratorias superiores.
- Los eventos adversos serios se produjeron en el 48,6 % de los pacientes en el grupo con QVA149, en el 50,9 % del grupo con glicopirronio y en el 39,2 % del grupo con tiotropio.
- No se registraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los eventos adversos cardíaco / cerebrovasculares.

### Resultados adicionales

- Otros hallazgos del estudio SPARK presentados en otro lugar en este congreso:
  - Análisis de subgrupos de exacerbación de la EPOC (Wedzicha JA, et al. Abstract 40759)
  - seguridad (Decramer M, et al. Abstract 40786)
  - calidad de vida relacionada con la salud (Decramer M, et al. Abstract 40865).

## Métodos

### Pacientes

- Hombrs y mujeres ≥ 40 años de edad fueron enrolados si tenían EPOC severa o muy severa (estado III o IV de acuerdo con GOLD 2008) y antecedentes de tabaquismo de 10 años - paquete.
- Los criterios de inclusión clave fueron volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF<sub>1</sub>) después del broncodilatador < 50 % del valor normal previsto, VEF<sub>1</sub> / capacidad vital forzada (CVF) después del broncodilatador de < 0,7, y un antecedente documentado de ≥ 1 exacerbación de la EPOC en los 12 meses previos, que requirieron tratamiento con corticosteroides sistémicos y / o antibióticos.

### Tratamiento concomitante

- Se requirió que los pacientes dejaran de recibir broncodilatadores de acción prolongada antes del periodo introductorio (durante ≥ 7 días para los LAMAs y teofilina; 48 horas para LABA y combinaciones de LABA / CSI).
- Los pacientes que recibían una combinación fija de LABA / CSI se cambiaron a una dosis equivalente de monoterapia con CSI con medicación de rescate, según fuera necesario, por lo menos 48 horas antes de la selección.
- El albuterol / salbutamol se permitieron como medicación de rescate.

### Evaluaciones

- Las exacerbaciones de la EPOC se definirían como el agravamiento de dos o más síntomas mayores (disnea, volumen de esputo, esputo purulento) o el agravamiento de cualquier síntoma mayor junto con un aumento de la severidad de cualquier síntoma menor (dolor de garganta, resfrios, fiebre sin otra causa, tos, sibilancias) durante ≥ 2 días consecutivos.
  - Las Exacerbaciones se clasificaron como leves (podían ser manejadas por el propio paciente), moderada (tratadas con corticosteroides sistémicos y / o antibióticos) o severas (requirieron hospitalización o tratamiento de emergencia).
- El VEF<sub>1</sub> valle (promedio de los valores de 45 min y 15 min antes de la dosis) se evaluó durante las Semanas 4 - 64.
- El estado de salud se evaluó utilizando el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire).<sup>9</sup>
- El uso del albuterol de rescate se registró durante todo el periodo de tratamiento.
- Las evaluaciones de seguridad incluyeron la recolección de todos los eventos adversos (EA) y evaluaciones periódicas de laboratorio, electrocardiogramas y exámenes físicos.

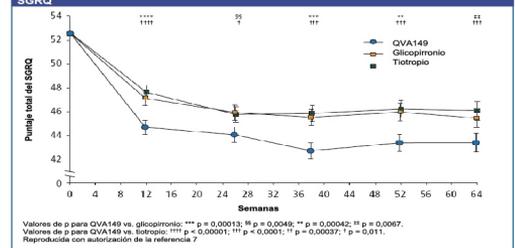
Tabla 1. Datos demográficos y características clínicas basales (población de análisis de seguridad)

	QVA149 (n = 729)	Glicopirronio (n = 740)	Tiotropio (n = 737)
Media de edad, años (DE)	63,1 (6,07)	63,1 (6,28)	63,6 (6,75)
Sexo masculino, n (%)	586 (76,3)	542 (73,2)	563 (77,0)
Media del índice de masa corporal, kg / m <sup>2</sup> (DE)	25,1 (5,14)	25,3 (5,43)	25,4 (5,72)
≤ 30,0 kg / m <sup>2</sup> , n (%)	616 (84,4)	599 (80,9)	600 (81,4)
> 30,0 kg / m <sup>2</sup> , n (%)	113 (15,6)	140 (18,9)	137 (18,6)
Media de duración de la EPOC, años (DE)	7,2 (6,78)	7,1 (6,30)	7,2 (6,49)
Severidad de la enfermedad (GOLD 2010), n (%)			
Moderada	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Severa	578 (79,3)	584 (79,0)	581 (79,0)
Muy severa	150 (20,6)	155 (20,9)	156 (21,2)
Antecedentes de exacerbaciones de la EPOC, n (%)			
0 exacerbación	8 (1,1)	13 (1,8)	11 (1,5)
1 exacerbación	557 (76,4)	572 (77,3)	562 (76,9)
≥ 2 exacerbaciones	164 (22,5)	155 (20,9)	174 (23,6)
Uso de CSI en la basal, n (%)	546 (74,9)	557 (75,3)	559 (75,8)
Antecedentes de tabaquismo, n (%)			
Ex-fumador	452 (62,0)	457 (61,8)	467 (63,4)
Fumador actual	277 (38,0)	283 (38,2)	270 (36,6)
Media de duración del tabaquismo, años - paquete (DE)	44,8 (22,64)	44,7 (22,46)	46,8 (27,42)
Antecedentes de enfermedad cardiovascular, n (%)			
Infarto de miocardio	35 (4,8)	27 (3,6)	32 (4,3)
Accidente cerebrovascular	17 (2,3)	23 (3,1)	22 (3,0)
Enfermedad arterial periférica	22 (3,0)	41 (5,5)	29 (3,9)
Cirugía de revascularización coronaria	10 (1,4)	4 (0,5)	6 (0,8)
Revascularización coronaria percutánea	15 (2,1)	12 (1,6)	11 (1,5)
Revascularización arterial percutánea	10 (1,4)	13 (1,8)	10 (1,4)
Hipertensión, n (%)	337 (46,2)	352 (47,6)	353 (47,9)
Hiperlipidemia, n (%)	187 (25,7)	184 (24,9)	193 (26,5)
Diabetes mellitus Tipo 2, n (%)	68 (9,3)	70 (9,3)	68 (9,2)
Media de VEF <sub>1</sub> antes del broncodilatador, l (DE)	0,81 (0,301)	0,80 (0,296)	0,80 (0,295)
Media de VEF <sub>1</sub> después del broncodilatador, l (DE)	1,04 (0,301)	1,04 (0,298)	1,04 (0,299)
Media de VEF <sub>1</sub> antes del broncodilatador, % previsto (DE)	32,38 (8,769)	32,16 (8,696)	32,26 (8,748)
Media de reversibilidad VEF <sub>1</sub> después del broncodilatador, % (DE)	17,2 (19,62)	18,8 (19,09)	18,6 (19,31)
Antecedentes de CSI (DE)	39,31 (9,240)	39,28 (9,561)	39,31 (9,577)

DE = desviación estándar; Adaptado con la autorización de la referencia 7

- El puntaje total del SGRQ mejoró en 8 - 9 unidades desde la evaluación basal con QVA149, en comparación con 6 unidades con glicopirronio y 5 - 6 unidades con tiotropio.
- Las diferencias en el puntaje total del SGRQ entre QVA149 y glicopirronio variaron de - 1,9 a - 2,8 (todas p < 0,01), mientras que las diferencias entre QVA149 y tiotropio variaron de - 1,7 a - 3,1 (todas p < 0,05, Figura 5).

Figura 5. Media de los cuadrados mínimos (± error estándar) de los puntajes totales del SGRQ



Valores de p para QVA149 vs. glicopirronio: \*\*\* p < 0,0001; \*\* p < 0,0044; \* p < 0,0042; † p < 0,0087. Valores de p para QVA149 vs. tiotropio: \*\*\* p < 0,0001; \*\* p < 0,0011; \* p < 0,0037; † p < 0,011. Reproducida con autorización de la referencia 7

## Conclusiones

- En el estudio de SPARK, QVA149 redujo significativamente la tasa de todas las exacerbaciones en comparación con glicopirronio y tiotropio.
- QVA149 produjo mejoras significativas en la función pulmonar en comparación con tiotropio y glicopirronio, con una eficacia sostenida durante todo el estudio de 64 semanas.
- En el grupo con QVA149, en comparación con tiotropio y glicopirronio, también se observaron mejoras significativas en el estado de salud (puntaje del SGRQ) / reducciones en el uso de medicación de rescate.
- QVA149 fue bien tolerado y tuvo un aceptable perfil de seguridad cardíaco / cerebrovascular.
- En general, los resultados del estudio SPARK proporcionan evidencia adicional del potencial de la broncodilatación dual como una opción de tratamiento futuro para los pacientes con antecedentes de exacerbaciones que requieren broncodilatación adicional.

## Referencias

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Asthma. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- Calverley et al. N Engl J Med 2009;360:775-789.
- Niewoehner et al. Ann Intern Med 2005;143:317-323.
- Tashch et al. N Engl J Med 2006;355:1502-1514.
- Vogtmeier et al. N Engl J Med 2011;364:1009-1106.
- Wedzicha et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:19-26.
- Wedzicha et al. Lancet Respir Med 2013 [Epub April 2].
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. GOLD 2008. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- Jones et al. Ann Rev Respir Dis 1992;145:1231-1237.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. GOLD 2010. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- Cazzola et al. Eur Respir J 2008;31:416-409.