

QVA149 una vez al día proporciona una broncodilatación superior en comparación con indacaterol, glicopirronio, tiotropio y placebo: el estudio SHINE



Figuerola Casas, JC¹; Altieri², H; Ambrosino³, M; Davidovich, A⁴; Fazio, C⁵; Hasner, C⁶; Mannarino, S⁷; Molina, A⁸;

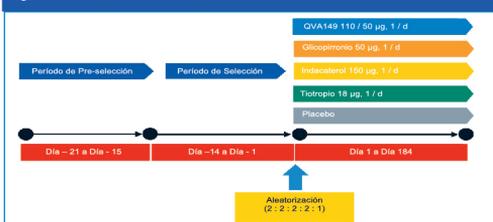
Pino, A⁹; Nannini, A¹⁰; Salvado, A¹¹; Barnes, N¹²; Bateman, ED¹³; Gallagher, N¹⁴; Green, Y¹⁴; Horton, R¹⁴; Henley, M¹⁴; Banerji, D¹⁵

¹Instituto cardiovascular de Rosario, Arg; ²Centro Modelo de Cardiología, Tucumán, Arg; ³Centro medico ALAS, CABA, Arg; ⁴NCIME, CABA, Arg; ⁵Instituto Respirar, Mza, Arg; ⁶Cardis SA, Salta, Arg; ⁷Sanatorio Parque, Rosario, Arg; ⁸INSARES, Mza, Arg; ⁹IMMOBA, CABA, Arg; ¹⁰Grupo Colaborativo Rosario, Arg; ¹¹Htal Británico, CABA, Arg; ¹²London Chest Hospital, Barts Health NHS Trust, London, UK; ¹³Department of Medicine, University of Cape Town, Cape Town, Sudáfrica; ¹⁴Novartis Horsham Research Centre, Horsham, West Sussex, RU; ¹⁵Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, EUA

Introducción

- Los broncodilatadores constituyen la piedra angular del tratamiento sintomático de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Se ha demostrado que el tratamiento con dos broncodilatadores con diferentes mecanismos de acción proporciona beneficios adicionales en comparación con cualquier monoterapia, sin aumentar de forma significativa el riesgo de efectos secundarios^{1,2}.
- QVA149 es una novedosa combinación inhalada una vez por día de la dosis fija del agonista β2 de acción prolongada indacaterol (LABA) y el antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) glicopirronio (NVA237) en desarrollo para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC.
- El objetivo del estudio SHINE fue demostrar la superioridad de la doble broncodilatación con QVA149 en comparación sus dos monocomponentes, indacaterol y glicopirronio así como tiotropio y placebo en pacientes con EPOC de moderada a severa.

Figura 1. Diseño del estudio SHINE



Resultados

Características de los pacientes

- Un total de 2144 pacientes fueron aleatorizados para recibir QVA149 (n = 475), indacaterol (n = 477), glicopirronio (n = 475), el tiotropio (n = 483) y placebo (n = 234), el 89,1 % completo el estudio.

Eficacia

- El VEF1 valle en la Semana 26 mejoró de forma significativa con QVA149 en comparación tanto con indacaterol como con glicopirronio con diferencias de tratamiento de 70 ml y de 90 ml, respectivamente (los dos p < 0,001, Figura 3).
- QVA149 también demostró una significativamente mayor mejoría del VEF1 valle en comparación con tiotropio y placebo en la Semana 26, con diferencias de tratamiento de 80 ml y de 200 ml, respectivamente (los dos p < 0,001, Figura 3).
- Estas diferencias estadísticamente significativas y clínicamente significativas en el VEF1 valle fueron evidentes en el Día 1 y se mantuvieron durante todo el periodo de estudio (versus todos los tratamientos activos y el placebo, p < 0,001, Figura 4).
- Los datos demográficos y las características clínicas basales fueron similares entre los grupos, como se presenta en la Tabla 1.

Figura 3. VEF1 Valle en la Semana 26

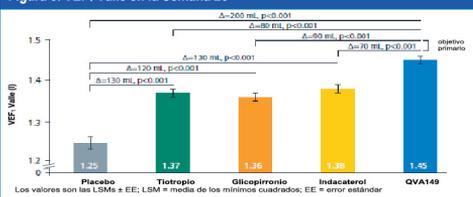
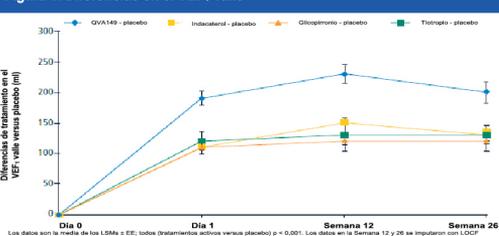


Figura 4. Diferencias en el VEF1 valle



- La CVF valle fue estadísticamente superior con QVA149 en comparación con indacaterol, glicopirronio, tiotropio y placebo en el Día 1 y en las Semanas 12 y 26 con diferencias de tratamiento que varían de 80 ml a 300 ml (todos p < 0,001).
- La espirometría serial en un subconjunto de pacientes (QVA149 [n = 66], indacaterol [n = 64], glicopirronio [n = 63], tiotropio [n = 70], placebo [n = 31]) demostró mejoras estadísticamente significativas en el VEF1 con QVA149 versus placebo en todos los momentos específicos (p < 0,001) y versus el indacaterol, glicopirronio y tiotropio en casi todos los momentos específicos evaluados en el Día 1 y en la Semana 26 (p < 0,05; Figura 5).
- La incidencia total de EA fue similar en los cinco grupos de tratamiento. Los EAS se produjeron con una menor frecuencia en el grupo con QVA149 en comparación con el placebo (Tabla 2).

Tabla 2. EA, EAS durante el estudio de 26 semanas de duración

	QVA149 110/50 µg	Indacaterol 150 µg	Glicopirronio 50 µg	Tiotropio 18 µg	Placebo
Sujetos, n	474	476	473	480	232
Pacientes con cualquier EA	261 (55,1)	291 (61,1)	290 (61,3)	275 (57,3)	134 (57,8)
EPOC	137 (28,9)	153 (32,1)	150 (31,7)	138 (28,8)	91 (39,2)
Nasofaringitis	31 (6,5)	35 (7,4)	46 (9,7)	40 (8,3)	23 (9,9)
Tos	26 (5,5)	38 (8,0)	18 (3,8)	21 (4,4)	8 (3,4)
Infección de las vías respiratorias superiores	20 (4,2)	32 (6,7)	20 (4,2)	24 (5,0)	13 (5,6)
Dolor orofaríngeo	17 (3,6)	7 (1,5)	10 (2,1)	10 (2,1)	7 (3,0)
Infección viral de las vías respiratorias superiores	15 (3,2)	11 (2,3)	13 (2,7)	12 (2,5)	7 (3,0)
Infección bacteriana de las vías respiratorias superiores	10 (2,1)	13 (2,7)	15 (3,2)	22 (4,6)	13 (5,6)
Infección de las vías respiratorias inferiores	9 (1,9)	15 (3,2)	7 (1,5)	12 (2,5)	5 (2,2)
Dolor de espalda	8 (1,7)	11 (2,3)	17 (3,6)	8 (1,7)	5 (2,2)
EAS	22 (4,6)	2 (0,5)	29 (6,1)	19 (4,0)	13 (5,6)

Los datos se presentan como n (%) a menos que se indique lo contrario. Los eventos más frecuentes enumerados en ≥ 3 % de los pacientes en cualquiera de los grupos con tratamiento activo.

Métodos

Pacientes

- Hombres y mujeres ≥ 40 años de edad con EPOC estable de moderada a severa⁴ y antecedentes de tabaquismo de ≥ 10 paquetes-año.
- Los criterios de inclusión clave fueron Score de síntomas > 1 en 4/7 días la semana previa a la randomización, VEF1 > 30 % y < 80 % después del broncodilatador del valor normal previsto y una relación VEF1/capacidad vital forzada (CVF) después del broncodilatador < 0,70.

Diseño del estudio

- Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y activo (tiotropio abierto [O.U.]) de 26 semanas de duración (Figura 1).
- Después de un periodo de reposo farmacológico de al menos siete días y de periodo de selección de 14 días, los pacientes fueron aleatorizados (2:2:2:2:1) para recibir QVA149 110/50 µg, una vez por día, indacaterol 150 µg, glicopirronio 50 µg, tiotropio LO 18 µg o placebo durante 26 semanas.
- Todos los medicamentos se administraron una vez por día por la mañana a través del dispositivo Breezhaler®, con excepción del tiotropio, que se administró a través del dispositivo Handihaler®.

Evaluación

Objetivo primario de eficacia

- VEF1 valle (media de los valores después de la dosis a las 23 h 15 min y 23 h 45 min) en la Semana 26 para QVA149 en comparación con indacaterol y glicopirronio.

Objetivo secundario importante

- VEF1 valle en la semana 26 para QVA149 en comparación con tiotropio y placebo.

Otros criterios de valoración

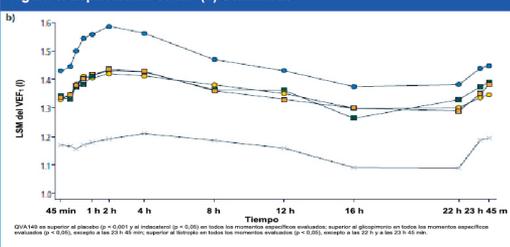
- VEF1 valle en el Día 1 y en la Semana 12.
- CVF VALLE en el Día 1, Semanas 12 y 26.
- Espirometría seriada para el VEF1 en un subconjunto de pacientes en el Día 1 y en la Semana 26.
- Se informaron eventos adversos (EA), eventos adversos serios (EAS) durante el estudio de 26 semanas de duración.

Tabla 1. Datos demográficos del paciente y las características basales de los pacientes

	QVA149 110/50 µg (n = 474)	Indacaterol 150 µg (n = 476)	Glicopirronio 50 µg (n = 473)	Tiotropio 18 µg (n = 480)	Placebo (n = 232)
Media (DE) de edad, años	64,0 (8,9)	63,6 (8,8)	64,3 (9,0)	63,5 (8,7)	64,4 (8,6)
Sexo, n (%)					
Masculino	362 (76,4)	354 (74,4)	365 (77,2)	360 (75,0)	169 (72,8)
Femenino	112 (23,6)	122 (25,6)	108 (22,8)	120 (25,0)	63 (27,2)
Raza, n (%)					
Caucásica	321 (67,7)	332 (69,7)	315 (66,6)	322 (67,1)	155 (66,8)
Asiática	140 (29,5)	131 (27,5)	137 (29,0)	135 (28,1)	71 (30,6)
Severidad de la EPOC, n (%)					
Moderada	313 (66,0)	294 (61,8)	298 (63,0)	296 (61,7)	157 (67,7)
Severa	161 (34,0)	182 (38,2)	173 (36,6)	184 (38,3)	75 (32,3)
Uso de CSI en la basal, %	268 (56,5)	269 (56,5)	274 (57,9)	282 (58,8)	134 (57,8)
Estado de tabaquismo, n (%)					
Ex-fumador	282 (59,5)	292 (61,3)	284 (60,0)	291 (60,6)	135 (59,9)
Fumador actual	192 (40,5)	184 (38,7)	189 (40,0)	189 (39,4)	93 (40,1)
Antecedentes de exacerbación de la EPOC, n (%) ^a					
0	352 (74,3)	348 (73,1)	346 (73,2)	363 (75,6)	184 (79,3)
1	94 (19,8)	106 (22,6)	91 (19,2)	93 (19,4)	37 (15,9)
≥ 2	28 (5,9)	22 (4,6)	36 (7,6)	24 (5,0)	11 (4,7)
Media (DE) de VEF1 (l) antes del broncodilatador	1,3 (0,5)	1,3 (0,5)	1,3 (0,5)	1,3 (0,5)	1,3 (0,5)
Media (DE) del VEF1 (l) después del broncodilatador, % previsto	55,7 (13,2)	54,9 (12,9)	55,1 (13,4)	55,1 (13,5)	55,2 (12,7)
Media (DE) de la reversibilidad del VEF1 (l) después del broncodilatador, %	20,4 (16,8)	20,5 (16,8)	20,0 (17,6)	20,6 (17,5)	19,3 (15,9)
Media (DE) del VEF1 / CVF después del broncodilatador, %	49,1 (10,1)	48,4 (10,6)	48,2 (10,9)	49,2 (10,8)	48,6 (10,4)

^a En el año anterior, DE = desviación estándar

Figura 5. Espirometría serial: (b) Semana 26



QVA149 vs placebo (p < 0,05), siempre a las 23 h 45 min; superior al placebo (p < 0,05) en todos los momentos específicos evaluados; superior al glicopirronio en todos los momentos específicos evaluados (p < 0,05), siempre a las 23 h 45 min; superior al tiotropio en todos los momentos evaluados (p < 0,05), siempre a las 23 h 45 min y a las 23 h 15 min.

Conclusiones

- La broncodilatación dual con QVA149 una vez por día proporcionó mejoras significativas y clínicamente importantes en la función pulmonar en comparación con las monoterapias con los componentes de indacaterol y glicopirronio y placebo durante las 26 semanas en pacientes con EPOC.
- QVA149 proporcionó una broncodilatación significativa y clínicamente importante en comparación con tiotropio durante las 26 semanas en pacientes con EPOC.
- QVA149 fue seguro y bien tolerado con un perfil de EA similar al del placebo. Con las monoterapias con los componentes y con tiotropio se demostraron perfiles de seguridad similares.

Referencias

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- Calveyley et al. *Eng J Med* 2007;396:775-789
- Neuvohr et al. *Ann Intern Med* 2005;143:317-326.
- Tashiri et al. *N Engl J Med* 2008;359:1543-1554.
- Vogelmeier et al. *N Engl J Med* 2011;364:1093-1103.
- Weidlich et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
- Weidlich et al. *Lancet Respir Med* 2013 [Epub April 23].
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, GOLD 2008. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- Jones et al. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-1327.
- 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;31:416-469.