

QVA149 una vez por día mejora la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EPOC severa a muy severa: el estudio SPARK



Maillo, Martín¹; De Salvo, María Cristina²; Del Olmo, Ricardo³; Delgado Vizcarra, Gisela⁴; Fernandez, Marcelo⁵; García, Gabriel⁶; Nannini, Luis⁷; Piacenza, Angel⁸; Marc Decramer⁹; Jadwiga A Wedzicha¹⁰; Joachim H Ficker¹¹; Angel Fowler Taylor¹²; Peter D'Andrea¹²; Christie Arrasate¹²; Indrias Berhane¹²; Hungta Chen¹²; Donald Banerji¹²

¹Instituto del Buen Aire, Santa Fe, Arg; ²IAIN; CABA, Arg; ³CIDEA, CABA, Arg; ⁴Centro Médico Alas, CABA, Arg; ⁵Centro Respiratorio Quilmes, Pcia de BA, Arg; ⁶CENASMA, La Plata, Arg; ⁷Clinica del Tórax, Rosario, Arg; Instituto de Cardiología de Corrientes, Corrientes, Arg; ⁸ Respiratory Division, University Hospital, University of Leuven, Leuven, Bélgica; ⁹ Centre for Respiratory Medicine, University College London, Royal Free Campus, Londres, RU; ¹¹ Klinikum Nuernberg, Department of Respiratory Medicine, Allergology, Sleep Medicine, Nuernberg, Alemania; ¹² Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, EUA

Introducción

- Los broncodilatadores desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y para el tratamiento de mantenimiento se recomiendan los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMAs) o los agonistas β₂ de acción prolongada (LABAs).¹
- En los pacientes que reciben un solo broncodilatador de acción prolongada que requieren tratamiento adicional, se puede considerar la broncodilatación con un LABA y un LAMA, con los objetivos de reducir el riesgo de exacerbaciones, mejorar la función pulmonar y aliviar los síntomas.²
- 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 LABA y del LAMA glicopirronio (NVA237).
- El estudio multicéntrico, aleatorizado SPARK demostró que QVA149 proporciona mejoras significativas y clínicamente importantes en la función pulmonar y reduce de forma significativa la tasa de exacerbaciones de la EPOC de moderadas a severas, en comparación ya sea con glicopirronio o tiotropio, en pacientes con EPOC severa y muy severa.²
- Un objetivo secundario del estudio SPARK fue evaluar si el efecto broncodilatador del QVA149 se traduce en mejores resultados informados por los pacientes y un mejor estado de salud, en comparación con el tratamiento con un LAMA como agente único.

Evaluaciones y análisis estadístico

- Los criterios de evaluación de eficacia fueron analizados para todos los pacientes aleatorizados que recibieron ≥ 1 dosis del medicamento del estudio, con excepción de nueve pacientes de un centro que no cumplieron con los estándares de buenas prácticas clínicas.
- Los criterios de evaluación de seguridad se analizaron para todos los pacientes que recibieron ≥ 1 dosis del medicamento del estudio, con excepción de los nueve pacientes antes mencionados.
- Las evaluaciones incluyeron el estado de salud utilizando el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire) en las semanas 12, 26, 38, 52, y 64.³
- Los puntajes totales del SGRQ en la evaluación basal y en cada momento específico se analizaron mediante un modelo mixto, con los puntajes faltantes imputados utilizando la última observación llevada a cabo.
- La proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente importante (es decir, ≥ 4 unidades) en el SGRQ total en cada momento específico se analizó utilizando regresión logística.

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).
- En total, el 75,0 % de los pacientes completaron el estudio.
- Los puntajes totales del SGRQ se evaluaron en 727, 733 y 730 de los pacientes de los grupos con QVA149, glicopirronio y tiotropio, respectivamente.
- Los datos demográficos basales fueron similares entre los grupos de tratamiento (Tabla 1).
- Los puntajes totales del SGRQ fue de aproximadamente 52 en la basal.

Calidad de vida relacionada con la salud

- El estado de salud mejoró con los tres tratamientos del estudio durante 64 semanas en comparación con el estado basal.
- Las mejoras desde la determinación basal en el puntaje total del SGRQ fueron 8–9 unidades con QVA149, 6 unidades con glicopirronio y 5–6 unidades con tiotropio (Figura 2).
- En todas las visitas del estudio se encontraron significativas diferencias de tratamiento en el puntaje total del SGRQ a favor de QVA149 (Tabla 2).
- Para QVA149 en comparación con glicopirronio, las diferencias en el puntaje total del SGRQ variaron de -1,9 a -2,8 (todas p < 0,01).
- Para QVA149 en comparación con tiotropio, las diferencias en el puntaje total del SGRQ variaron de -1,7 a -3,1 (todas p < 0,05).
- La evaluación de los subgrupos mostró que en los pacientes con "enfermedad severa", el puntaje total del SGRQ fue significativamente menor, lo cual indica un mejor estado de salud, en el grupo con QVA149, en comparación con los grupos con glicopirronio y tiotropio (p ≤ 0,05).
- En los pacientes con "enfermedad muy severa", hubo poca diferencia en los puntajes totales del SGRQ entre los grupos de tratamiento.

Métodos

Pacientes

- Los pacientes tenían una edad ≥ 40 años con EPOC severa / muy severa (estado III / IV de GOLD 2008),² antecedentes de tabaquismo de ≥ 10 años paquete, y ≥ 1 exacerbación de la EPOC en el año anterior, que requirió tratamiento con corticosteroides sistémicos y / o antibióticos.
- Los criterios de inclusión clave fueron el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) < 50 % del valor normal previsto después del broncodilatador y VEF1 / capacidad vital forzada (CVF) < 0,7 después del broncodilatador, 14 días antes de la aleatorización.

Diseño del estudio

- Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con activo que comprende un periodo de tratamiento doble ciego de 64 semanas y un periodo variable de tratamiento doble ciego (hasta la Semana 76) (Figura 1).
- Los pacientes fueron sometidos a evaluaciones de preselección, la medicación actual para la EPOC se ajustó, en caso que fuera necesario, y los síntomas y el uso de medicación de rescate se registró utilizando un diario electrónico durante ≥ 7 días.
- Las evaluaciones de selección (incluyendo la epidemiología y los datos del e-diario) se realizaron en un periodo introductorio de 14 días.
- Los pacientes elegibles fueron aleatorizados (1 : 1 : 1) para recibir tratamiento doble ciego con 110 / 50 µg de QVA149 o 50 µg glicopirronio (los dos a través del dispositivo Breezhale®), o a 18 µg de tiotropio abierto (mediante el dispositivo Handihaler®).
- Los pacientes completaron un diario electrónico por la mañana, antes de recibir el medicamento del estudio, y por la noche.
- Los pacientes también fueron contactados por teléfono cada 2 semanas.

Tratamiento concomitante

- Los broncodilatadores de acción prolongada se discontinuaron antes de la selección (con un reposo farmacológico de ≥ 7 días para los LAMAs y teofilina y de 48 horas para los 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 cuando fuera necesario ≥ 48 horas antes de la selección.
- El albuterol / salbutamol estuvo permitido como medicación de rescate.

Figura 2. Puntajes totales del SGRQ durante el tratamiento

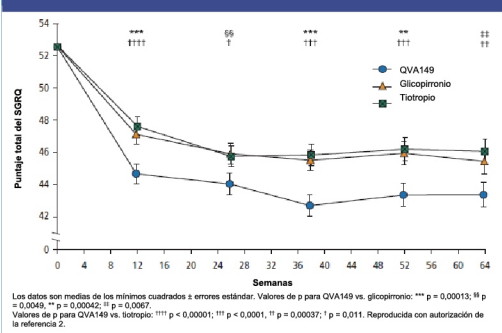


Figura 3. Porcentaje de pacientes con mejoría clínicamente significativa (≥ 4 unidades de cambio desde la basal) en el puntaje total del SGRQ

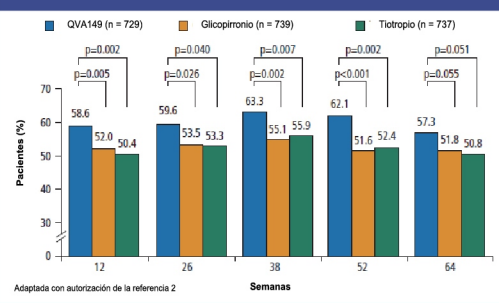


Tabla 2. Puntajes totales del SGRQ durante el periodo de tratamiento de 64 semanas

	Puntaje total del SGRQ			Diferencias de tratamiento	
	QVA149 (n = 729)	Glicopirronio (n = 739)	Tiotropio (n = 737)	QVA149 vs. glicopirronio	QVA149 vs. tiotropio
Basal [†]	52,82	52,04	52,22	—	—
Semana 12	44,69 ± 0,612	47,13 ± 0,603	47,62 ± 0,6	- 2,45 ± 0,637 ***	- 2,94 ± 0,639 ***
Semana 26	44,06 ± 0,655	45,93 ± 0,647	45,77 ± 0,6	- 1,88 ± 0,667 **	- 1,71 ± 0,669 *
Semana 38	42,72 ± 0,667	45,53 ± 0,663	45,86 ± 0,6	- 2,81 ± 0,695 ***	- 3,14 ± 0,690 ***
Semana 52	43,38 ± 0,722	45,96 ± 0,723	46,21 ± 0,7	- 2,58 ± 0,731 ***	- 2,83 ± 0,721 ***
Semana 64	43,39 ± 0,778	45,46 ± 0,780	46,08 ± 0,7	- 2,07 ± 0,762 **	- 2,69 ± 0,754 ***

[†] En los pacientes con datos en la Semana 12: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 para las diferencias de tratamiento. Los valores son las medias de los mínimos cuadrados ± errores estándar. Las disminuciones en los puntajes del SGRQ indican mejoría

- La proporción de pacientes que alcanzaron mejoras clínicamente significativas en el puntaje total del SGRQ fue significativamente mayor con QVA149 que con glicopirronio o tiotropio hasta la Semana 52 (p < 0,05; Figura 3).
- Del mismo modo, se observó una fuerte tendencia a favor de QVA149 en la Semana 64: p = 0,055 en comparación con glicopirronio y p = 0,051 en comparación con tiotropio.
- La evaluación de los subgrupos demostró que la proporción de pacientes que alcanzaron mejoras clínicamente significativas en el puntaje total del SGRQ favoreció a QVA149, en comparación con glicopirronio o tiotropio, en la Semana 64, independientemente del uso de CSI, del sexo, los antecedentes o el estado de tabaquismo, el índice de masa corporal de ≤ 30 kg / m² y la raza caucásica.
- No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en los pacientes de 75 años de edad, aquellos con EPOC "muy severa", las razas no caucásicas y los pacientes con un IMC > 30 kg / m².

Conclusiones

- El estudio SPARK demostró que en los pacientes con EPOC severa a muy severa, la broncodilatación dual con QVA149 proporciona mayores mejoras en la función pulmonar que conducen a una reducción clínicamente significativa de las exacerbaciones de la EPOC y a la mejoría del estado de salud, en comparación con los LAMAs únicos tiotropio y glicopirronio.

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/>
- Wedzicha 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/>