

Seguridad y tolerabilidad de QVA149, glicopirronio y tiotropio en pacientes con EPOC severa a muy severa: el estudio SPARK

MONTIEL, G¹; REY, L²; GENE, R³; LARRATEGUY, L⁴; MARZORATTI, L⁵; MATTARUCCO, W⁶; MEDINA, A⁷; YAÑEZ ANAHI⁸; MARC DECRAMER⁹; JADWIGA A WEDZICHA¹⁰; THOMAS SANDSTRÖM¹¹; DENIS E NIEWOEHRNER¹²; ANGEL FOWLER TAYLOR¹³; PETER D'ANDREA¹³; CHRISTIE ARRASATE¹³; INDIRIAS BERHANE¹³; HUNGTÁ CHEN¹³; DONALD BANERJI¹³

¹MI, CABA, ARG; ²CERI, CABA, ARG; ³ISANATORIO OTAMENDI, CABA, ARG; ⁴CENTRO PRIVADO DE MEDICINA RESPIRATORIA, PARANÁ, ENTRE RÍOS, ARG; ⁵CEMIT, TUCUMÁN, ARG; ⁶CENTRO MÉDICO VIAMONTE, CABA, ARG; ⁷CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS, CABA, ARG; ⁸INER, CABA, ARG; ⁹RESPIRATORY DIVISION, UNIVERSITY HOSPITAL, UNIVERSITY OF LEUVEN, LEUVEN, BELGIĆA; ¹⁰CENTRE FOR RESPIRATORY MEDICINE, UNIVERSITY COLLEGE LONDON, ROYAL FREE HOSPITAL, LONDRES, RU; ¹¹UMEA UNIVERSITY, DEPT OF PUBLIC HEALTH AND CLINICAL MEDICINE, UMEA, SUECIA; ¹²VA MEDICAL CENTER, PULMONARY SECTION 111N, MINNEAPOLIS, MN, EUA; ¹³NOVARTIS 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 β_2 de acción prolongada (LABAs).¹ En los pacientes que requieren tratamiento adicional, existe una fuerte justificación para el tratamiento con broncodilatación dual con un LABA y un LAMA.

QVA149 – una combinación a dosis fija del LABA indacaterol y el LAMA glicopirronio (NVA237) – se encuentra en desarrollo para el tratamiento de pacientes con EPOC. Los dos componentes están aprobados como agentes únicos y tienen perfiles de eficacia y de seguridad bien establecidos en pacientes con EPOC moderada a severa.²⁻⁶

El estudio SPARK ha demostrado que QVA149 proporciona mejoras significativas y clínicamente importantes en la función pulmonar y reduce significativamente la tasa de exacerbaciones, en comparación tanto con glicopirronio como con tiotropio en pacientes con EPOC severa a muy severa.⁷

En el estudio SPARK también se evaluó la seguridad y tolerabilidad de QVA149, en comparación con glicopirronio y tiotropio, en esta población de pacientes.⁷

Evaluaciones y análisis estadístico

- La seguridad y tolerabilidad se evaluaron mediante el monitoreo de los eventos adversos (EA), evaluaciones de laboratorio, signos vitales y ECGs.
- A los pacientes se les realizó el seguimiento durante ≥ 7 días para EA y durante ≥ 30 días para los eventos adversos serios (EAS), después de su última dosis de la medicación del estudio.
 - A los pacientes que discontinuaron de forma prematura se les realizó el seguimiento hasta el final del periodo de 64 semanas.
- Un comité de adjudicación independiente revisó todas las muertes, los eventos de riesgo cardiovascular (CCV) y los eventos de fibrilación/aleteo auricular. Los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, mayor adverse cardiovascular events) se definieron como:
 - infarto de miocardio no fatal
 - hospitalización por angina inestable
 - accidente cerebrovascular no fatal
 - insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización
 - revascularización coronaria.
- Los datos de seguridad se resumieron para todos los pacientes que recibieron ≥ 1 dosis del medicamento del estudio, ya sea aleatorizado o no, con excepción de nueve pacientes de quien no cumplió con los estándares de buenas prácticas clínicas.

Resultados

Características de los pacientes

- Se aleatorizó un total de 2.224 pacientes (de 330 centros de 27 países) para recibir QVA149 (n = 741), glicopirronio (n = 741) o tiotropio (n = 742); el 75,0 % de los pacientes completó el estudio.
- Los datos demográficos basales fueron, en general similares entre los grupos de tratamiento
 - Pocos pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular (CV), a pesar de que el 88,5 % tenían ≥ 1 factor de riesgo cardiovascular en la evaluación basal.
- La media de exposición al tratamiento del estudio fue levemente mayor en el grupo con QVA149 (434 días) que en los grupos con glicopirronio (415 días) o con tiotropio (421 días).

Seguridad

- Los EA se produjeron con incidencias similares en cada grupo de tratamiento (Tabla 1).
 - La mayoría de los EA (71,0 - 73,0 %) fueron de leves o moderados.
 - La frecuencia de los EA que condujeron a la discontinuación fue similar en los grupos de tratamiento (9,01 - 11,06 %).
- Los EAS se produjeron en proporciones similares de pacientes (22,4 - 24,2 %) en los grupos de tratamiento (Tabla 1).
 - Sólo se produjeron tres EAS en > 1 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento: neumonía, infección de las vías respiratorias inferiores y agravamiento de la EPOC (Tabla 2).
- La frecuencia de EAS CCV adjudicados fue similar (3,4 - 3,7 %) entre los grupos de tratamiento.
 - Se informó cualquier EAS de fibrilación/aleteo auricular de nueva aparición en el 1,2 %, 0,8 % y 1,1 % de los pacientes de los grupos con QVA149, glicopirronio y tiotropio, respectivamente.
- Los MACE (adjudicados) se produjeron con una frecuencia comparable en cada grupo de tratamiento.
 - Menores porcentajes de pacientes tuvieron MACE en comparación con MACE en los grupos que recibieron QVA149 (1,4 % vs. 2,6 %) y tiotropio (1,1 % vs. 2,7 %), se informaron frecuencias similares de MACE y no MACE en el grupo con glicopirronio (2,0 % y 1,9 %, respectivamente).
- Se produjeron cantidades similares de muertes en cada grupo de tratamiento (3,0 - 3,4 %, Tabla 1).
- La evaluación de los signos vitales, las evaluaciones de laboratorio y los ECGs en el grupo con QVA149 no indicó ninguna nueva señal de seguridad.

Métodos

Pacientes

- Los pacientes elegibles tenían EPOC severa a muy severa (enfermedad en estadio III o IV de acuerdo con los criterios GOLD 2008),⁸ y tenían una edad ≥ 40 años con antecedentes de tabaquismo de ≥ 10 años – paquete.
- Los criterios de inclusión clave fueron volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁) después del broncodilatador < 50 % del valor normal previsto, VEF₁ / capacidad vital forzada (CVF) después del broncodilatador $< 0,7$ y ≥ 1 exacerbación de la EPOC en los 12 meses anteriores que requirió tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos.
- Los criterios de exclusión clave fueron antecedentes de síndrome de QT largo, prolongación del intervalo QTc medio en la Vístia 2 (> 450 msec en los hombres y mujeres), o una anomalía clínicamente significativa en el electrocardiograma (ECG) de la selección o evaluación basal que potencialmente podría poner a los pacientes en riesgo si son enrolados en el estudio.
- También se excluyeron los pacientes que fueron considerados por los investigadores de tener una afección cardíaca significativa, incluyendo enfermedad cardíaca isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio o arritmias (excluyendo la fibrilación auricular crónica estable). Los pacientes podían ser considerados para su inclusión en el estudio si la patología no se consideraba clínicamente significativa.

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 elegibles fueron aleatorizados (1 : 1 : 1) para recibir 110 / 50 μ g de QVA149 doble ciego o 50 μ g de glicopirronio (los dos a través del dispositivo Breezhaler), o 18 μ g de tiotropio abierto (mediante el dispositivo Handihaler), durante entre 64 y 76 semanas.
 - La aleatorización se estratificó por el estado de fumador actual / ex-fumador y el uso de corticosteroides inhalados (CSI).
- Los pacientes completaron un diario electrónico por la mañana y la noche.
- Los pacientes fueron contactados por teléfono cada 2 semanas para comprobar si sus síntomas de EPOC habían empeorado o requerían tratamiento, y para asegurarse que el diario electrónico se había completado.

Tratamiento concomitante

- Los broncodilatadores de acción prolongada se discontinuaron antes de la selección (≥ 7 días) con los LAMAs y teofilina, 48 horas para LABA y combinaciones de LABA / CSI).
- Los pacientes que recibían una combinación fija de LABA / CSI fueron cambiados a una dosis equivalente de monoterapia con CSI con medicación de rescate según fuera necesario ≥ 48 horas antes de la selección.
- El albuterol / salbutamol se permitió como medicación de rescate.

Tabla 1. Frecuencia de EA, EAS y discontinuaciones

	QVA149 (n = 729)	Glicopirronio (n = 740)	Tiotropio (n = 737)
Cualquier EA, n (%)	678 (93,0)	694 (93,8)	686 (93,1)
EA que condujeron a la discontinuación, n (%)	79 (10,8)	86 (11,6)	67 (9,1)

EA más frecuentes *, n (%)

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	636 (87,2)	651 (88,0)	642 (87,1)
Infección bacteriana de las vías respiratorias superiores	132 (18,1)	133 (18,0)	115 (15,6)
Nasofarinitis	98 (13,4)	81 (10,9)	90 (12,2)
Infección viral de las vías respiratorias superiores	74 (10,2)	77 (10,4)	75 (10,2)
Infección de las vías respiratorias inferiores	58 (8,0)	83 (11,2)	77 (10,4)
Tos	41 (5,6)	39 (5,3)	25 (3,4)
Bronquitis	35 (4,8)	38 (5,1)	30 (4,1)
Neumonía	33 (4,5)	36 (4,9)	34 (4,6)
Hiperinflación	32 (4,4)	32 (4,3)	26 (3,5)
Cefalea	30 (4,1)	33 (4,5)	40 (5,4)
Diarrea	25 (3,4)	44 (5,9)	35 (4,7)
EAS (incluyendo la muerte), n (%)	167 (22,9)	179 (24,2)	165 (22,4)
Muertes 1, n (%)	23 (3,2)	22 (3,0)	25 (3,4)

* Informado por ≥ 5 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento; * Entre el primer día de tratamiento y 30 días después del último tratamiento. EA = evento adverso; EAS = EA serio

Tabla 2. Episodios de EAS ajustado para la exposición

	QVA149 (n = 729)	Glicopirronio (n = 740)	Tiotropio (n = 737)
Exposición en años – paciente	866,9	841,6	848,8
Tasa de EAS por 100 años – paciente	48,6	50,9	39,2
Número de EAS frecuentes * por 100 años – paciente			
Neumonía	2,9	3,1	3,3
Infección de las vías respiratorias inferiores	1,8	3,2	1,5
Agravamiento de la EPOC	16,3	17,8	13,4

* Informados por ≥ 1 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento; EAS = eventos adversos serios. Adaptada con la autorización de la referencia 7

Conclusiones

- La broncodilatación dual con QVA149 no se asoció con ningún hallazgo de seguridad adverso, en comparación con los LAMAs únicos glicopirronio y tiotropio.
- Todos los tratamientos fueron bien tolerados y tuvieron perfiles de seguridad CCV aceptables.
- El perfil de seguridad CV de QVA149 fue similar al de glicopirronio y tiotropio.

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/>
- Donohue et al. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:155-162.
- Buhl et al. Eur Respir J 2011;38:797-803.
- Dahl et al. Thorax 2010;65:473-479.
- D'Urzo et al. Respir Res 2011;12:156.
- Kerwin et al. Eur Respir J 2012;40:1106-1114.
- 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/>
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, GOLD 2010. Available from: <http://www.goldcopd.org/>

Tabla 3. Frecuencia de eventos adversos CCV adjudicados (MACE) y episodios de fibrilación/aleteo auricular

Evento, n (%)	QVA149 (n = 729)	Glicopirronio (n = 740)	Tiotropio (n = 737)
Pacientes con ≥ 1 evento CCV serio	27 (3,7)	25 (3,4)	26 (3,5)
MACE	10 (1,4)	15 (2,0)	8 (1,1)
Infarto de miocardio no fatal	4 (0,5)	6 (0,8)	2 (0,3)
Angina inestable	0	0	0
Accidente cerebrovascular no fatal	4 (0,5)	4 (0,5)	2 (0,3)
Insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización	2 (0,3)	3 (0,4)	3 (0,4)
Revascularización coronaria (CABG o PCI)	2 (0,3)	4 (0,5)	2 (0,3)
Evento adverso serio cardiovascular no mayor (no MACE)	19 (2,6)	14 (1,9)	20 (2,7)
Cualquier fibrilación/aleteo auricular	9 (1,2)	6 (0,8)	8 (1,1)
Nueva aparición	6 (0,8)	15 (2,0)	16 (2,2)
Recurrente / persistente	8 (1,1)	5 (0,7)	7 (0,9)
Fibrilación auricular	6 (0,8)	14 (1,9)	16 (2,2)
Nueva aparición	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)
Recurrente / persistente	2 (0,3)	0	0

CABG = cirugía de revascularización coronaria; CCV = cardió / cerebrovascular; MACE = eventos adversos cardiovasculares mayores, PCI = intervención coronaria percutánea. Adaptada con la autorización de la referencia 7