

# COPD: nut van de vaste associatie van indacaterol met glycopyrronium

## Achtergrond

De internationale GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease)-consensus wordt jaarlijks herwerkt en raadt bij COPD meer en meer associatiebehandelingen aan. Sinds 2011 hanteert GOLD voor de patiënten met COPD een nieuwe indeling in 4 groepen (ABCD) naargelang de klinische symptomen en/of het aantal exacerbaties. Parallel aan de nieuwe GOLD-aanbevelingen kwamen er vaste associaties op de markt van langwerkende bronchodilatatoren (langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum) of van langwerkende bronchodilatatoren met een inhalatiecorticosteroid. In de toekomst zijn nog meer vaste associaties te verwachten en is er zelfs een drievoudige associatie aangekondigd (umeclidinium + vilanterol + fluticason). Beschikken we over evidentie dat deze vaste associaties nuttig zijn? De terugbetaling van een eerste vaste associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum is een goede gelegenheid om de evidentie nader te bekijken.

## Klinische vraag

Welke zijn bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD de werkzaamheid (vermindering van exacerbaties) en de tolerantie van de vaste associatie van het langwerkend bèta-2-mimeticum indacaterol met het langwerkend anticholinergicum glycopyrronium versus glycopyrronium en tiotropium in monotherapie over 62 weken behandeling?

## Samenvatting

### Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

### Referentie

Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.

## Bestudeerde populatie

- 2244 veertigplussers met COPD (GOLD-III of IV volgens de GOLD-richtlijnen van 2010); gedurende het laatste jaar minstens 1 exacerbatie die een systemisch corticosteroid of een antibioticum of beiden vereisten (=minstens 1 matige exacerbatie); rokers of ex-rokers met minstens 10 pakjaren
- talrijke exclusiecriteria: o.a. exacerbaties die een behandeling vereisten (antibiotica, systemische corticosteroiden, hospitalisatie) in de 6 voorbije weken of tijdens de periode vóór inclusie, patiënten met diabetes die niet onder controle is, patiënten die niet in staat zijn om een poederinhalator te gebruiken of die niet therapietrouw zijn ...
- karakteristieken van de patiënten: gemiddelde leeftijd 63 jaar, 75% mannen, gemiddeld 44 tot 47 pakjaren, 38% huidige rokers, post-bronchodilatatie FEV<sub>1</sub> gemiddeld 37% van de voorspelde waarde, 22% tot 24% van de patiënten had in het voorbije jaar  $\geq 2$  exacerbaties, 75% nam een inhalatiecorticosteroid (ook verder tijdens de studie).

## Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde (tiotropium open-label), gecontroleerde, internationale (27 landen), multicenter (n=362) parallelgroepenstudie
- interventie: QVA149 (indacaterol 110  $\mu\text{g}$  + glycopyrronium 50  $\mu\text{g}$ ) (n=741) versus glycopyrronium 50  $\mu\text{g}$  (Breezhaler, n=741) en in open-label versus tiotropium 18  $\mu\text{g}$  (Handihaler, n=742); toediening 1 maal per dag
- stopzetting van langwerkende bronchodilatatoren (incl. theofylline)
- studieduur: 64 weken (opvolging mogelijk tot 76 weken maar de resultaten voorbij 64 weken zijn niet beschikbaar)
- **gemodificeerde intention to treat analyse** (min. 1 dosis) en **LOCF**-methode (Last Observation Carried Forward) voor de primaire uitkomstmaat.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal matige tot ernstige COPD-exacerbaties voor QVA149 versus glycopyrronium (op basis van patiëntendagboek en 2-wekelijks telefonisch contact)
- secundaire uitkomstmaten: aantal matige tot ernstige COPD-exacerbaties voor QVA149 versus tiotropium, FEV<sub>1</sub>, gezondheidstoestand (St George's respiratory Questionnaire - SGRQ), tijd tot optreden van een matige tot ernstige exacerbatie,

aantal dagen met een exacerbatie

- ongewenste effecten (evaluatie tot 30 dagen na het stopzetten van de studiemedicatie).

## Resultaten

- studie-uitval: 25%
- primaire uitkomstmaat 'risico van matige tot ernstige exacerbaties met QVA149 versus glycopyrronium': resp. risico van 0,84 (95% BI van 0,75 tot 0,94) versus 0,95 (95% BI van 0,85 tot 1,06); relatief risico =0,88 (95% BI van 0,77 tot 0,99; p=0,038)
- secundaire uitkomstmaten: RR voor matige tot ernstige exacerbaties met QVA149 versus tiotropium van 0,90 (95% BI van 0,79 tot 1,02; p=0,096); SGRQ: geen klinisch relevant (minstens 4 eenheden) gemiddeld verschil tussen de studie-armen; aantal patiënten met minstens 4 eenheden verschil in SGRQ na 64 weken niet significant verschillend
- aantal patiënten met ongewenste effecten: 678 (93%) op 729 patiënten in de QVA149-groep, 694 (94%) op 740 patiënten in de glycopyrroniumgroep en 686 (93%) op 737 patiënten in de tiotropiumgroep
- aantal patiënten met ernstige ongewenste effecten: 167 (23%) met QVA149, 179 (24%) met glycopyrronium en 165 (22%) met tiotropium; vooral verergering van COPD: 107 (15%) met QVA149, 116 (16%) met glycopyrronium en 87 (12%) met tiotropium.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat QVA149, een associatie van 2 bronchodilatatoren, superieur is voor de preventie van matige tot ernstige COPD-exacerbaties versus het langwerkend anticholinergicum glycopyrronium in monotherapie. Er is tegelijkertijd een verbetering in longfunctie en gezondheidstoestand. Deze resultaten tonen het potentieel aan van dubbele bronchodilatatie als therapeutische optie bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD.

**Financiering van de studie** Novartis Pharma AG financierde de studie en 2 medische professionele redacteurs voor hun bijdrage aan het finale rapport.

**Belangenconflicten van de auteurs** 5 auteurs zijn werknemers van Novartis Pharma AG en werkten mee aan het protocol, de voorbereiding en de realisatie van de studie, en aan de analyse en de interpretatie van de resultaten; de 5 overige auteurs verklaren verschillende belangenconflicten te hebben omwille van vergoedingen van meerdere farmaceutische firma's.

## Methodologische beschouwingen

Methodologisch gezien bevat de studie verschillende positieve punten. De auteurs randomiseerden op toevallige wijze met stratificatie van de patiënten naargelang hun rookgedrag (al dan niet huidige roker) en het al dan niet gebruik van ICS. De geheimhouding van de toewijzing lijkt correct (behalve voor tiotropium). De primaire uitkomstmaat is geen intermediaire uitkomstmaat zoals in veel studies die de werkzaamheid evalueren van nieuwe bronchodilatoren. Exacerbaties van COPD versnellen het verlies van de longfunctie, verminderen de fysieke capaciteiten, hebben een negatieve invloed op de algemene gezondheidstoestand en verhogen het risico van sterfte<sup>1</sup>. Exacerbaties zijn dus een goede, klinisch relevante uitkomstmaat voor de evaluatie van een behandeling van COPD en zijn te verkiezen boven respiratoire testen. In deze studie volgden de onderzoekers de klinische gebeurtenissen uitgebreid op. In een bijlage aan het artikel geven ze de analyses met imputatie van ontbrekende gegevens en de per protocolanalyses. De resultaten lopen gelijk met de resultaten van de gemodificeerde intention to treat analyse. Bij een post-hoc analyse met een pessimistisch scenario (studie-uitval=falen), zijn de verschillen niet meer statistisch significant.

De studie heeft ook talrijke beperkingen. De toediening van tiotropium gebeurde open-label, wat de resultaten kan vertekenen (bv. bij het rapporteren van gebeurtenissen). De auteurs verantwoorden deze keuze door te stellen dat er voor tiotropium geen gelijkaardig inhalatiehulpmiddel beschikbaar is. De impact van de sponsor is zeer groot, zowel op het volledige studieverloop als op de publicatie. De bijlagen vermelden de patiëntenaantallen per land, maar niet per centrum (362 centra). Als we het aantal patiënten delen door het aantal centra, komen we

op een gemiddelde van 6 patiënten per centrum: doet dit denken aan 'seeding'- (schijn) studies<sup>2</sup>?

## Interpretatie van de resultaten

De lijst met exclusiecriteria is lang. Deze studie includeert dus een streng geselecteerde populatie (in Ierland bv. is volgens de bijlagen aan het artikel ¾ van de gerekruteerde patiënten geëxcludeerd), wat de extrapolatie van de studieresultaten bemoeilijkt. De auteurs gebruikten ook nog de oude GOLD-classificatie, waardoor we geen besluiten kunnen formuleren in functie van de nieuwe classificatie (o.m. het aantal exacerbaties per jaar). De nieuwe GOLD-classificatie voor het groeperen van patiënten berust niet op betrouwbaar bewijs, er is hierover geen unanimitie en het is niet aangetoond dat de nieuwe classificatie nuttig is voor het voorspellen van de mortaliteit<sup>3,4</sup>.

De belangrijkste vraag is of de verschillen die men in deze studie tussen de onderzoekarmen vaststelde klinisch relevant zijn. Tussen QVA149 en glycopyrronium was er een statistisch significant verschil voor het aantal matige tot ernstige exacerbaties (RR 0,88) maar de bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval (0,99) neigt naar een afwezigheid van verschil. De klinische relevantie van dit verschil is dus twijfelachtig. Ernstige exacerbaties kwamen niet veel voor en er was geen significant verschil tussen QVA149 en glycopyrronium (RR 0,81; 95% BI van 0,60 tot 1,10), noch tussen QVA149 en tiotropium (RR 1,16; 95% BI van 0,84 tot 1,61). In de glycopyrroniumgroep traden wel meer ernstige exacerbaties op dan in de tiotropiumgroep (RR 1,43; 95% BI van 1,05 tot 1,97).

Ongeveer drie vierde van de geïncludeerde patiënten had in het voorbije jaar slechts 1 exacerbatie (minstens matig). In de loop van de studie deden zich mediaan 1 matige tot ernstige exacerbatie (range 0 tot 8) voor in de QVA149-groep, 1 (0 tot 9) in de glycopyrroniumgroep en 1 (0 tot 11) in de tiotropiumgroep, met een jaarincidentie van 0,84 (95% BI van 0,75 tot 0,94) in de QVA149-groep, 0,95 (95% BI van 0,85 tot 1,06) in de glycopyrroniumgroep en 0,93 (95% BI van 0,83 tot 1,04) in de tiotropiumgroep. Men moet dus gemiddeld 10 jaar behandelen met QVA149 in plaats van met glycopyrronium om 1 matige tot ernstige exacerbatie te vermijden. In een vroeger methodologisch artikel wezen we al op het belang van het aantal patiënten met een gebeurtenis, en dus niet alleen van het aantal gebeurtenissen<sup>5</sup>. Net zomin als in andere studies vermelden de auteurs van de hier besproken studie deze cijfers niet. In de bijlagen aan het artikel staan wel de percentages van de patiënten bij wie gedurende de behandeling geen exacerbaties optraden: 42,5% in de QVA149-groep, 42,4% in de glycopyrroniumgroep en 45,5% in de tiotropiumgroep. Hieruit kunnen we afleiden dat het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie ongeveer gelijk is in de QVA149-groep en de glycopyrroniumgroep, maar groter is met QVA149 dan met tiotropium.

## Resultaten in perspectief zie website

Referenties zie website

Merknaam  
glycopyrronium 43 µg in associatie met indacaterol 85 µg: Ultibro Breezhaler®

## Besluit van Minerva

Deze RCT bij een geselecteerde groep COPD-patiënten is vanaf het begin tot het einde gecontroleerd door de producent en toont aan dat de vaste associatie van indacaterol (langwerkend bèta-2-mimeticum) + glycopyrronium (langwerkend anticholinergicum) geen klinisch relevant voordeel heeft ten opzichte van alleen glycopyrronium en niet verschilt in effect met tiotropium als open-label actieve controle.

## Voor de praktijk

In hun update van 2014, bevelen de GOLD-auteurs associaties aan als alternatief voor een monotherapie bij COPD-patiënten met verhoogd risico van exacerbaties<sup>14</sup>. Voor patiënten in de groep C (patiënten met weinig symptomen) vermelden de auteurs dat er geen goede langetermijnstudies beschikbaar zijn met de associatie van langwerkende bèta-2-mimetica + langwerkende anticholinergica en dat de aanbevolen associatie van langwerkende anticholinergica met ICS niet evidence-based is. Groep D-patiënten hebben veel symptomen en een groot risico van exacerbaties. Voor deze groep beveelt GOLD de associatie aan van langwerkende bèta-2-mimetica met ICS, maar, op basis van 1 studie gedurende 12 weken<sup>15</sup>, ook de associatie van langwerkende bèta-2-mimetica + langwerkende anticholinergica + ICS. Voor de behandeling van COPD is de bewijskracht van andere associaties dan langwerkende bèta-2-mimetica met ICS dus (zeer) zwak. Het nut van een therapeutische aanpak in functie van de 4 groepen patiënten (ABCD) is nog niet aangetoond in studies die zich trouwens tot nu toe altijd baseerden op de classificatie in functie van spirometrische testen. De hier besproken studie bevestigt deze bedenkingen, onder meer het weinig bewezen nut van de vaste associatie met een langwerkend anticholinergicum voor de behandeling van COPD.