

Preventie van exacerbaties bij patiënten met stabiele COPD: superioriteit van de associatie langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum versus de associatie langwerkend bèta-2-mimeticum + inhalatiecorticosteroid?

Referentie

Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al; FLAME Investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385

Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi; Laboratoire de médecine factuelle de l'ULB

Klinische vraag

Is de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum (indacaterol) met een langwerkend anticholinergicum (glycopyrronium) superieur aan de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum (salmeterol) met een inhalatiecorticosteroid (fluticason) voor de preventie van exacerbaties bij patiënten met stabiel COPD?

Achtergrond

Bij COPD-patiënten met frequente exacerbaties en met een hoog risico van exacerbaties bevelen de meeste richtlijnen als eerste keuze een associatie aan van een langwerkend bèta-2-mimeticum (LABA) met een inhalatiecorticosteroid of een langwerkend anticholinergicum (LAMA) (1). De rol van de vaste combinatie van een LABA met een LAMA is momenteel nog onduidelijk (2,3). In 2008 publiceerde Minerva de bespreking van een studie bij COPD-patiënten met een voorgeschiedenis van exacerbaties (4,5). We besloten dat er geen verschil is in aantal exacerbaties tussen de vaste combinatie van een LABA met inhalatiecorticosteroiden (salmeterol/fluticason) en een LAMA (tiotropium). Bij langdurig gebruik van inhalatiecorticosteroiden verhoogt het risico van ongewenste effecten zoals pneumonie (6,7). Als alternatief voor het langdurige gebruik van inhalatiecorticosteroiden en de hieraan verbonden potentiële ongewenste effecten onderzoeken de auteurs van de hier besproken FLAME-studie de non-inferioriteit van de associatie van een LABA met een LAMA (indacaterol/glycopyrronium) eenmaal per dag versus de associatie van een LABA met een inhalatiecorticosteroid (salmeterol/fluticason) tweemaal per dag voor de preventie van COPD-exacerbaties.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: COPD-patiënten ouder dan 40 jaar met een **mMRC-score** ≥ 2 , een ESW post bronchodilatatie van 25 tot 59% van de voorspelde waarde en een ESW/VC $< 70\%$; rokers of ex-rokers met een voorgeschiedenis van minstens 10 pakjaren, patiënten met minstens 1 COPD-exacerbatie die behandeld werd met systemische corticosteroiden en/of antibiotica tijdens het jaar vóór de inclusie
- exclusiecriteria: 33 items: o.a. patiënten met type 1-diabetes of ongecontroleerde type 2-diabetes, astma, alfa-1-antitrypsinedeficiëntie, zuurstoftherapie meer dan 12 uur per dag, voorgeschiedenis van lange-QT-syndroom, paroxysmale voorkamerfibrillatie, geslotenhoekglaucoom, urineretentie, matige tot ernstige nierinsufficiëntie, stabiele symptomatische benigne prostaathypertrofie, patiënten die antipsychotica gebruikten, zwangere vrouwen

- inclusie van 3 362 patiënten; 3 354 patiënten opgenomen in de **modified-intention-to-treat-analyse** en 3 084 in de per protocolanalyse
- gemiddelde leeftijd van 64,6 jaar (SD 7,8); 76,1% mannen; 39,6% actieve rokers; ESW post bronchodilatatie 44,1% van de voorspelde waarde; ESW/VC 41,6%; totale score op de St George's Respiratory Questionnaire voor COPD van 47,3 (SD 15,8); tijdens het jaar vóór de inclusie had 80,6% van de patiënten 1 en 19,3% 2 of meer exacerbaties doorgemaakt
- ernst van COPD (volgens de classificatie van GOLD 2015): 0,1% patiënten behoorde tot groep A, 24,4% tot groep B, 0,1% tot groep C en 74,8% tot groep D
- 56,3% van de patiënten gebruikte een inhalatiecorticosteroid bij aanvang van de studie, 60,6% een LAMA en 67% een LABA.

Onderzoeksopzet

- dubbelblinde, dubbel placebo, multicenter (356 centra), internationale (43 landen), parallelgroepen **non-inferioriteitsstudie**, met een **inlooffase** van 4 weken waarin bij alle patiënten de medicatie werd stopgezet en alleen tiotropium 18 µg eenmaal per dag werd toegediend
- inclusie van juli 2013 tot september 2015
- na de inlooffase werd tiotropium stopgezet en werden de patiënten gerandomiseerd in een 1:1 verhouding over indacaterol (110 µg) plus glycopyrronium (50 µg) eenmaal per dag (n=1 680) of salmeterol (50 µg) plus fluticason (500 µg) tweemaal per dag (n=1 682) gedurende 52 weken; de randomisatie gebeurde met stratificatie in functie van tabagisme, ernst van de obstructie en gebruik van inhalatiecorticosteroiden
- opvolging van de patiënten tot 30 dagen na de stopzetting van de studiemedicatie
- salbutamol (100 µg) was toegelaten als noodmedicatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: non-inferioriteit van indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticason voor de reductie van het aantal exacerbaties (milde, matige of ernstige) per jaar
- bij vaststelling van non-inferioriteit werd nagegaan of indacaterol/glycopyrronium superieur was aan salmeterol/fluticason voor de reductie van het globale aantal exacerbaties per jaar
- secundaire uitkomstmaten: het studieprotocol vermeldt 27 secundaire uitkomstmaten; 19 hiervan zijn gerapporteerd in de publicatie of in de bijlagen en de andere moeten opgezocht worden via ClinicalTrials.gov.
 - jaarlijks aantal milde, matige en ernstige exacerbaties; jaarlijks aantal matige en ernstige exacerbaties samen; tijd tot de eerste COPD-exacerbatie onafgezien van de ernst; tijd tot de eerste matige of ernstige exacerbatie; tijd tot de eerste ernstige exacerbatie
 - gezondheidsstatus op basis van de St George's Respiratory Questionnaire voor COPD (SGRQ-C)
 - verschillen in ESW aan het einde van het dosisinterval
 - toediening van salbutamol
 - globale of cardiovasculaire mortaliteit
 - ongewenste effecten: incidentie van pneumonie, influenza en orale candidiasis
- per protocolanalyse voor de primaire uitkomstmaat en gemodificeerde intention to treat-analyse voor de berekening van de superioriteit
- geen correctie voor herhaaldelijk testen bij de andere uitkomstmaten.

Resultaten

- LABA + LAMA: 1 675 patiënten opgenomen in de gemodificeerde intention to treat-analyse en 1 528 in de per protocolanalyse; LABA + inhalatiecorticosteroiden: 1 679 patiënten opgenomen in de gemodificeerde intention to treat-analyse en 1 556 in de per protocolanalyse

Tabel. Resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten, uitgedrukt in hazard ratio's of (gemiddeld) verschil met 95% BI en p-waarde, absoluut verschil en NNT of NNH.

	Indacaterol/ glycopyrron ium N=1 680	Salmeterol/ fluticason N=1 682	HR of (gemiddeld) verschil (95% BI; p-waarde)	Absoluut verschil in aantal/jaar; NNT of NNH	Opmerkingen
Primaire uitkomstmaten					
aantal exacerbaties/patiënt/ jaar (per protocolanalyse)	3,59	4,03	HR van 0,89 (0,83 tot 0,96; p=0,003)	absolute daling van 0,44	non- inferioriteitscriterium
aantal exacerbaties/patiënt/ jaar (gemodificeerde intention to treat- analyse)	3,59	4,09	HR van 0,88 (0,82 tot 0,94; p<0,001)	absolute daling van 0,50	superioriteitscriterium
Secundaire uitkomstmaten	77% van de patiënten in de LABA/LAMA-groep had minstens 1 exacerbatie (ongeacht de ernst) versus 82% in de LABA/inhalatiecorticosteroïdgroep: NNT van 20 (95% BI van 12,9 tot 44) over 1 jaar				
aantal milde exacerbaties/jaar	2,46	2,72	HR van 0,91 (0,83 tot 0,99; p=0,03)	absolute daling van 0,26	
aantal matige exacerbaties/jaar	0,81	0,98	HR van 0,83 (0,74 tot 0,92; p<0,001)	absolute daling van 0,17	
aantal ernstige exacerbaties/jaar	0,15	0,17	HR van 0,87 (0,69 tot 1,09; p=0,231)		
aantal matige of ernstige exacerbaties/jaar	0,98	1,19	HR van 0,83 (0,75 tot 0,91; p<0,001)	absolute daling van 0,21	
tijd tot de eerste exacerbatie (dagen)	71	551	HR van 0,84 (0,78 tot 0,91; p<0,001)		
tijd tot de eerste matige of ernstige exacerbatie (dagen)	127	87	HR van 0,78 (0,70 tot 0,86; p<0,001)		
tijd tot de eerste ernstige exacerbatie (dagen)	niet gerapporteerd	niet gerapporteerd	HR van 0,81 (0,66 tot 1,00; p=0,046)		
gemiddelde SGRQ- C-score na 1 jaar	-3,1	-1,9			globaal gezien niet klinisch relevant
aantal patiënten met een minimaal klinisch relevant verschil op de SGRQ-C (%)	49,2	43,7		NNT van 18 (11,3 tot 47,5)	
noodmedicatie (aantal puffen per dag)	-1,01	-0,76	verschil van -0,25 (-0,38 tot -0,12; p<0,001)		niet klinisch relevant
verandering in ESW aan het einde van het dosisinterval na 1 jaar (liter)	0,015	-0,048	gecorrigeerd gemiddeld verschil van 0,062 (0,048 tot 0,077; p<0,001)		minimaal klinisch relevante verschil niet bereikt (100-140 ml)
pneumonie (%)	3,2	4,8		NNH van 63 (34,2 tot 363,1)	
influenza (%)	2,1	3,3		NNH van 84 (43,6 tot 875,7)	
orale candidiase (%)	1,2	4,2		NNH van 34 (24,3 tot 51,6)	
mortaliteit (%)	1,4	1,4	niet gerapporteerd	niet gerapporteerd	

Noot: de NNT's en de NNH's zijn berekend door de duider met GraphPad. Voor sommige uitkomstmaten konden de NNT's en de NNH's niet berekend worden omdat de auteurs in hun publicatie en in de bijlagen het aantal exacerbaties vermeldde en niet het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie.

- uit vooraf vastgelegde subgroepanalyses van het aantal ernstige exacerbaties in functie van het aantal eosinofielen bij aanvang (<2% versus ≥2%) bleek dat deze variabele geen invloed had; het verschil in aantal exacerbaties tussen beide onderzoeksgroepen was gelijklopend in beide subgroepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de associatie van indacaterol met glycopyrronium effectiever is dan de associatie van salmeterol met fluticason voor de preventie van exacerbaties bij COPD-patiënten met minstens 1 exacerbatie in het jaar vóór inclusie in de studie.

Financiering van de studie

Novartis (producent van de associatie van salmeterol met glycopyrronium) ontwikkelde het protocol en financierde een professionele medische redacteur voor het schrijven van het rapport.

Belangenconflicten van de auteurs

Vier auteurs zijn werknemer van Novartis; de overige auteurs vermelden verschillende belangenconflicten met farmaceutische firma's, o.a. met Novartis.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is in verschillende opzichten methodologisch goed opgezet: correcte randomisatie met stratificatie in functie van cruciale variabelen, voldoende statistische power, onafhankelijke beoordeling van de gegevens over veiligheid. Het is de eerste grote studie die de werkzaamheid evalueert van een LABA + een LAMA versus een LABA + een inhalatiecorticosteroid bij patiënten met ernstig COPD (gemiddelde ESW na bronchodilatatie 44,1%; 75% van de patiënten behoorde tot groep D). Het aantal exacerbaties per jaar is een klinisch relevante primaire uitkomstmaat. De auteurs legden de non-inferioriteitsmarge vast op 1,15 (15%) op basis van een rate ratio van 0,75 (95% BI van 0,69 tot 0,81) bekomen in de TORCH-studie voor het effect van de associatie salmeterol/fluticason versus placebo (8). Met deze berekening zou bij behandeling met indacaterol/glycopyrronium het jaarlijkse aantal exacerbaties hoogstens 0,8625 bedragen in vergelijking met placebo. Een ander pluspunt van deze RCT is de analyse van de exacerbaties. De auteurs gebruikten hiervoor het negatief binomiaal model omwille van de grote variabiliteit tussen patiënten op het vlak van exacerbaties (9). Dit model houdt rekening met het aantal individuele exacerbaties los van het gemiddelde van de totale populatie. De studie-uitval was gelijklopend in beide onderzoeksgroepen: 16,6% voor indacaterol/glycopyrronium (waarvan 46% wegens ongewenste effecten) versus 19% voor salmeterol/fluticason (waarvan 45% wegens ongewenste effecten).

De RCT heeft ook enkele beperkingen. Voor de superioriteitsanalyse pasten de auteurs een gemodificeerde-intention-to-treat-analyse toe in de plaats van een intention-to-treat-analyse. Hier lijkt dat echter weinig belang te hebben, omdat meer dan 99% van de gerandomiseerde patiënten opgenomen was in de gemodificeerde-intention-to-treat-analyse.

Tijdens de inlooffase van 4 weken kregen alle patiënten tiotropium toegediend. Na deze 4 weken werd 32% van de deelnemers niet opgenomen voor randomisatie. De exclusie van deze patiënten beperkt de externe validiteit van de studie. Slechts 4,2% van de patiënten stopte wegens ongewenste effecten.

Niet alle secundaire uitkomstmaten zijn gerapporteerd. Op het ogenblik dat er meer pneumonieën werden vastgesteld met salmeterol/fluticason is het mogelijk dat de dubbele blindering in het gedrang kwam waardoor de interne validiteit van de studie afneemt. Ten slotte heeft de producent van de vaste combinatie van salmeterol met glycopyrronium een grote rol gespeeld in deze studie.

Interpretatie van de resultaten

Zijn deze resultaten werkelijk klinisch relevant? In de groep met indacaterol/glycopyrronium is er per jaar gemiddeld 1 exacerbatie minder per twee patiënten vastgesteld. Het gaat daarbij om het geheel van alle exacerbaties: zowel milde, matige als ernstige. Het aantal ernstige exacerbaties verschilt bijna niet (0,15 per jaar voor indacaterol/glycopyrronium versus 0,17 per jaar voor salmeterol/fluticason). Ook de mortaliteit verschilt niet in beide groepen. In een methodologische bijdrage in 2013 wezen we al op een belangrijke valkuil (10). Bij de evaluatie van het effect van een behandeling op COPD-exacerbaties hebben we ook het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie nodig, en niet alleen de jaarincidentie. De jaarincidentie is immers afhankelijk van het aantal patiënten dat frequent exacerbaties doormaakt. Door alleen rekening te houden met de jaarincidentie is het mogelijk dat de behandeling veralgemeend wordt naar alle COPD-patiënten terwijl misschien alleen maar een fractie baat zal hebben bij die behandeling. Op basis van de bijlagen aan de hier besproken studie konden we een NNT berekenen van 20 (95% BI van 12,9 tot 44) over 20 jaar om 1 exacerbatie (milde, matige of ernstige) te vermijden. Voor de evaluatie van de globale gezondheidstoestand bij COPD-patiënten gebruikten de auteurs de SGRQ-C die een verschil van 4 punten vereist om een minimaal klinisch relevant verschil (11) aan te tonen. Met het aantal patiënten dat hieraan beantwoordde, berekenden we een NNT van 18 (95% van 11,3 tot 47,5) in het voordeel van een LABA + een LAMA. Voor de evaluatie van een LABA + een LAMA als behandeling van COPD is een onderzoeksduur van 52 weken beperkt. De langste onderzoeksduur voor de evaluatie van een LABA + een LAMA was 64 weken (3). Dat stelt problemen want van de huidige geneesmiddelen voor de behandeling van COPD is niet duidelijk aangetoond of ze een effect hebben op de onderliggende inflammatie en ze hebben geen invloed op de ziekteprogressie (12).

Resultaten in perspectief

Het nut van de vaste associatie indacaterol/glycopyrronium is goed samengevat in een bespreking van 2015 (2,3). De superioriteit van een langwerkend bèta-2-mimeticum plus een langwerkend anticholinergicum versus een langwerkend anticholinergicum is op het vlak van vermindering van het aantal ernstige exacerbaties nog altijd niet aangetoond (3,13). Overigens zullen binnenkort de resultaten beschikbaar komen van studies met de associatie van 3 geneesmiddelen.

Besluit van Minerva

Deze RCT onder strakke controle van de producent van indacaterol/glycopyrronium heeft een onderzoeksduur van 52 weken en toont aan dat deze associatie klinisch weinig belangrijke voordelen aanbrengt versus salmeterol/fluticason bij patiënten met stabiele COPD (Groep B en D volgens GRADE 2015). Op ernstige exacerbaties en op mortaliteit heeft indacaterol/glycopyrronium geen effect.

Op basis van de resultaten van deze RCT moet men minstens 20 patiënten (95% BI van 13 tot 44) gedurende 1 jaar behandelen met een LABA plus een LAMA om 1 exacerbatie (zowel milde, matige als ernstige) te vermijden. Met dezelfde combinatie moet men gedurende 1 jaar 18 patiënten (95% BI van 11,3 tot 47,5) behandelen om bij 1 patiënt de minimale klinisch relevante verbetering van 4 punten te bekomen op de St George's Respiratory Questionnaire voor COPD.

Voor de praktijk

De richtlijn van GOLD 2017 stelt voor om de aanpak van COPD individueel te bekijken op basis van de symptomen en van het risico van exacerbaties (1). De therapeutische aanpak is aangepast naargelang patiënten tot de groepen A, B, C of D behoren, een indeling gebaseerd op de intensiteit van de symptomen en het risico van exacerbaties. In groep D (75% van de populatie in de hier besproken studie) bevinden zich de meest symptomatische patiënten (mMRC ≥ 2 en COPD Assessment Test (CAT) ≥ 10) met een voorgeschiedenis van minstens 2 exacerbaties of met minstens 1 exacerbatie die hospitalisatie vereiste in het voorafgaande jaar. Voor de patiënten in groep D beveelt GOLD 2017 als therapeutische optie eerder de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum aan dan een monotherapie om het aantal exacerbaties te verminderen,

maar het niveau van bewijskracht is B. In vergelijking met de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum en een inhalatiecorticosteroïd lijkt de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum het aantal exacerbaties te verminderen (niveau van bewijskracht B) en bij patiënten in groep D neemt het risico van pneumonie toe bij gebruik van inhalatiecorticosteroïden (niveau van bewijskracht A). Studies met de combinatie van 3 geneesmiddelen (langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum + inhalatiecorticosteroïd) en met een voldoende lange onderzoeksduur zijn momenteel lopende. De richtlijn van NICE is bij ons weten niet herwerkt sinds 2010 (14). De resultaten van de hier besproken RCT liggen in dezelfde lijn van de GOLD-richtlijnen, maar hebben een gering tot matig niveau van bewijskracht. De externe validiteit van de studie is beperkt door de uitval van 32% van de patiënten na de inloophase en door de talrijke exclusiecriteria (33 items). De effectgrootte is weinig relevant, maar de veiligheid op het vlak van de incidentie van pneumonieën is beter bij de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum. De incidentie van dit ongewenste effect kan bij sommige onderzoekers het vermoeden hebben doen rijzen tot welke onderzoeksgroep de patiënt behoorde en dat kan de interne validiteit beïnvloed hebben in negatieve zin. Een onderzoeksduur van 52 weken voor een pathologie als COPD is veel te kort en kan aan clinici geen betrouwbare aanwijzingen geven voor de daaropvolgende periode.

Merkmamen

- indacaterol/glycopyrronium: Ultibro®
- salmeterol/fluticason: Salmeterol/Fluticasone Cipla®, Seretide®

Referenties

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org/> (website geraadpleegd op 17/01/2017).
2. Chevalier P. COPD: nut van de vaste associatie van indacaterol met glycopyrronium *Minerva* 2015;14(1):6-7.
3. 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3
4. Chevalier P. COPD: LABA plus inhalatiecorticosteroïden of tiotropium? *Minerva* 2008;7(3):36-7.
5. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC
6. Van Meerhaeghe A. Stopzetten van inhalatiecorticosteroïden bij COPD-patiënten: vermindert het risico van pneumonie? *Minerva bondig* 15/11/2016.
7. Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia. *Chest* 2015;148:1177-83. DOI: 10.1378/chest.15-0627
8. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89. DOI: 10.1056/NEJMoa063070
9. Keene ON, Calverley PM, Jones PW, et al. Statistical analysis of exacerbation rates in COPD: TRISTAN and ISOLDE revisited. *Eur Respir J* 2008;32:17-24. DOI:10.1183/09031936.00161507
10. Chevalier P. Valkuilen bij het bepalen van de NNT (Number Needed to Treat). *Minerva* 2013;12(9):116.
11. Chevalier P. Het minimaal klinisch relevante verschil. *Minerva* 2015;14(3):37.
12. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm071575.pdf> (accessed 22/01/2017).
13. Van Meerhaeghe A, Vanhaeverbeek M. QVA149 versus glycopyrronium for COPD. *Lancet Respir Med* 2013;1:e22-3. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70115-2
14. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG101]. Published date: June 2010.