

INDACATEROL / GLICOPIRRONIO / FUROATO DE MOMETASONA MEJORA LA FUNCIÓN PULMONAR Y REDUCE LAS EXACERBACIONES VERSUS β_2 -AGONISTAS DE ACCIÓN PROLONGADA / CORTICOSTEROIDES INHALADOS COMO TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN PACIENTES CON ASMA NO CONTROLADA: ESTUDIO DE FASE III IRIDIUM

Marina Blanco-Aparicio¹, H. A. M. Kerstjens², J. F. Maspero³, K. R. Chapman⁴, R. van Zyl-Smit⁵, Equipo Investigación Médica de Novartis^{6,7}

¹Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España; ²University Medical Center Groningen, Groningen, Países Bajos; ³Unidad de Alergia e Investigación Respiratoria, Fundación CIDEA, Buenos Aires, Argentina; ⁴Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, Universidad de Toronto, Toronto, ON, Canadá; ⁵Division of Pulmonology and UCT Lung Institute, University of Cape Town, Cape Town, Sudáfrica; ⁶Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza; ⁷Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, Estados Unidos

PRINCIPALES RESULTADOS

- En pacientes con asma inadecuadamente controlada, la combinación una vez al día de acetato de indacaterol/bromuro de glicopirronio/furoato de mometasona (IND/GLY/MF) en un único inhalador a dosis media y alta mejoró significativamente la función pulmonar versus el comparador combinado de corticosteroide inhalado y β_2 -agonistas de acción prolongada (ICS/LABA) y demostraron grandes mejoras comparables en el control del asma con respecto al estado basal, sin diferencias entre los tratamientos.
- La tasa anual de exacerbaciones fue más baja con IND/GLY/MF versus IND/MF y xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona (SAL/FLU), con una reducción sustancial observada versus SAL/FLU en dosis altas.
- Ambas dosis de IND/GLY/MF fueron bien toleradas y la seguridad fue similar en todos los grupos de tratamiento.

INTRODUCCIÓN

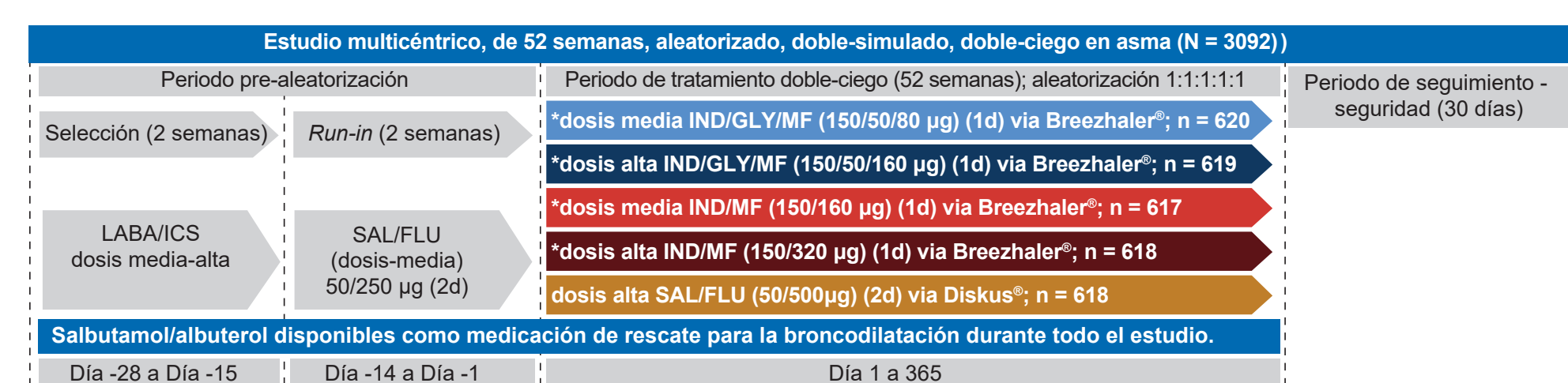
- La guía GINA 2020 recomienda el tratamiento con corticosteroides inhalados a dosis media (ICS) y β_2 -agonistas de acción prolongada (LABA) como el controlador de elección para pacientes con asma en el escalón 4 de GINA, y ICS a dosis altas con LABA para el escalón 5 de GINA.¹
- Sin embargo, algunos pacientes permanecen inadecuadamente controlados a pesar del tratamiento con dosis medias-altas de LABA/ICS; el tratamiento complementario con un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) podría proporcionar un beneficio adicional en estos pacientes.^{2,3}
- Se está desarrollando una nueva combinación de LABA/LAMA/ICS de acetato de indacaterol / bromuro de glicopirronio / furoato de mometasona (IND/GLY/MF) una vez al día (1d), administrada a través del Breezhaler®, para el tratamiento de mantenimiento del asma.
- Presentamos los resultados del estudio de fase III IRIDIUM⁴, que evaluó la eficacia y seguridad de IND/GLY/MF a dosis media y alta 1d frente a IND/MF a dosis media-alta 1d, respectivamente, y xinafoato de salmeterol / propionato de fluticasona (SAL/FLU) a dosis alta dos veces al día (2d) en pacientes adultos con asma no controlada adecuadamente a pesar del tratamiento con LABA/ICS a dosis media o alta.

MÉTODOS

Diseño del Estudio

- Estudio de 52 semanas, aleatorizado, doble-ciego, doble-simulado, de grupos paralelos y de control activo (ClinicalTrials.gov número: NCT02571777; **Figura 1**).

Figura 1. Diseño del estudio



*Los tratamientos se administraron por la tarde.
1d, una vez al día; 2d, dos veces al día; IND/GLY/MF, acetato de indacaterol/bromuro de glicopirronio/furoato de mometasona; IND/MF, acetato de indacaterol/furoato de mometasona; LABA/ICS, β_2 -agonistas de acción prolongada/corticosteroides inhalados; SAL/FLU, xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona.

Pacientes

Principales criterios de inclusión⁴

- Hombres y mujeres ≥ 18 y ≤ 75 años diagnosticados con asma.
- Pacientes que recibían LABA/ICS a dosis media o alta durante ≥ 3 meses y en una dosis estable durante ≥ 1 mes antes de la selección.
- Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) previo al broncodilatador $< 80\%$ de lo previsto y un aumento del FEV₁ $\geq 12\%$ y 200 ml después de la administración de 400 μ g de salbutamol/360 μ g de albuterol (o dosis equivalente).
- Puntuación $\geq 1,5$ en el Cuestionario del Control del Asma 7 (ACQ-7) en la visita de *run-in*.
- ≥ 1 exacerbación documentada que requirió atención médica, asistir a urgencias (UR) u hospitalización y tratamiento sistémico con corticosteroides (CS) en los 12 meses anteriores a la selección.

Principales criterios de exclusión⁴

- Fumar productos de tabaco en los 6 meses anteriores a la selección o antecedentes de tabaquismo de > 10 paquetes-año.
- Enfermedad pulmonar crónica distinta al asma o comorbilidades clínicamente significativas.
- Una exacerbación del asma que requiera hospitalización por SCS o UR en las 6 semanas posteriores a la selección.
- Infección del tracto respiratorio o empeoramiento del asma en las 4 semanas previas a la selección o durante el período de *run-in*.

Objetivos

- El objetivo primario fue la superioridad en el cambio de FEV₁ con IND/GLY/MF a dosis medias o altas versus IND/MF dosis medias o altas, respectivamente, a la semana 26.
- El principal objetivo secundario fue la superioridad en la puntuación ACQ-7 de cualquiera de las dosis de IND/GLY/MF versus las respectivas dosis de IND/MF a la semana 26.
- Otros objetivos secundarios incluían la mejora en el cambio de FEV₁, ACQ-7 y la tasa anual de exacerbación a la semana 52 con ambas dosis de IND/GLY/MF versus las dosis respectivas de IND/MF.
- Para estos objetivos, ambas dosis de IND/GLY/MF también se compararon con dosis altas de SAL/FLU.
- La seguridad se evaluó a lo largo del período de las 52 semanas.

Análisis Estadístico

- Todos los análisis de eficacia se realizaron con el conjunto de análisis completo (FAS) que incluía a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio.
- El FEV₁ mínimo y el ACQ-7 a la semana 26 y a la semana 52 se analizaron utilizando un modelo mixto de medidas repetidas.

- Las tasas anuales de exacerbaciones del asma se analizaron utilizando un modelo lineal generalizado asumiendo una distribución binomial negativa.
- Todas las evaluaciones de seguridad se basaron en el conjunto de seguridad, que incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.
- Todos los análisis se realizaron con la Versión 9,4 de SAS.

RESULTADOS

Características Demográficas Basales y Clínicas

- Las características demográficas basales y clínicas eran similares en todos los grupos de tratamiento (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características demográficas basales y clínicas (conjunto de aleatorización)

	IND/GLY/MF dosis-media (n = 620)	IND/GLY/MF dosis-alta (n = 619)	IND/MF dosis-media (n = 617)	IND/MF dosis-alta (n = 618)	SAL/FLU dosis-alta (n = 618)	Total (N = 3092)
Edad, años	52,4 \pm 12,71	52,1 \pm 12,91	51,8 \pm 12,86	52,0 \pm 12,81	52,9 \pm 12,23	52,2 \pm 12,70
Mujeres	362 (58,4)	381 (61,6)	378 (61,3)	380 (61,5)	417 (67,5)	1918 (62,0)
Duración del asma, años	17,6 \pm 14,68	19,2 \pm 15,58	18,3 \pm 15,69	16,8 \pm 14,66	18,6 \pm 15,75	18,1 \pm 15,29
Número de exacerbaciones que necesitaron tratamiento en los 12 previos al inicio del estudio, n (%)						
1	502 (81,0)	515 (83,2)	469 (76,0)	501 (81,1)	496 (80,3)	2483 (80,3)
2	95 (15,3)	78 (12,6)	119 (19,3)	98 (15,9)	94 (15,2)	484 (15,7)
3	16 (2,6)	18 (2,9)	18 (2,9)	11 (1,8)	16 (2,6)	79 (2,6)
≥ 4	6 (1,0)	8 (1,3)	11 (1,8)	7 (1,1)	12 (1,9)	44 (1,4)
Nunca fue fumador	489 (78,9)	505 (81,6)	493 (79,9)	501 (81,1)	492 (79,6)	2480 (80,2)
Puntuación ACQ-7 basal	2,5 \pm 0,56	2,5 \pm 0,61	2,5 \pm 0,54	2,6 \pm 0,57	2,5 \pm 0,56	2,5 \pm 0,57
FEV ₁ pre-broncodilatador, L	1,6 \pm 0,57	1,6 \pm 0,59	1,6 \pm 0,60	1,6 \pm 0,58	1,6 \pm 0,58	1,6 \pm 0,58
FEV ₁ pre-broncodilatador, % previsto	54,1 \pm 14,22	55,1 \pm 13,47	54,9 \pm 13,66	54,4 \pm 13,50	55,4 \pm 13,40	54,8 \pm 13,65
FEV ₁ reversibilidad tras inhalación de salbutamol, % de incremento	27,4 \pm 18,63	26,8 \pm 21,31	27,8 \pm 19,05	28,1 \pm 19,65	28,4 \pm 21,91	27,7 \pm 20,15
Tratamiento previo del asma, n (%)						
LABA/ICS dosis media	376 (60,6)	389 (62,8)	390 (63,2)	398 (64,4)	375 (60,7)	1928 (62,4)
LABA/ICS dosis alta	238 (38,4)	225 (36,3)	223 (36,1)	218 (35,3)	239 (38,7)	1143 (37,0)
LABA/ICS dosis baja o LABA/ICS	4 (0,6)	2 (0,3)	3 (0,5)	2 (0,3)	2 (0,3)	13 (0,4)
Datos no disponibles	2 (0,3)	3 (0,5)	1 (0,2)	0	2 (0,3)	8 (0,3)

Dosis-media IND/GLY/MF 150/50/80 μ g 1d; dosis-alta IND/GLY/MF 150/50/160 μ g 1d; dosis-media IND/MF 150/160 μ g 1d; dosis-alta IND/MF 150/320 μ g 1d; dosis-alta SAL/FLU 50/500 μ g 2d.
Datos presentados como media \pm DE, a menos que se especifique de otra manera.
ACQ-7, Cuestionario del Control del Asma; 1d, una vez al día; 2d, dos veces al día; FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo; IND/GLY/MF, acetato de indacaterol/bromuro de glicopirronio/furoato de mometasona; IND/MF, acetato de indacaterol/furoato de mometasona; LABA/ICS, β_2 -agonistas de acción prolongada/corticosteroides inhalados; SAL/FLU, xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona.

Función Pulmonar

- Objetivo primario alcanzado⁴:
 - Las dosis medias y altas de IND/GLY/MF demostraron una mejora significativa en el FEV₁ mínimo a la semana 26 versus las dosis medias y altas de IND/MF 1d, respectivamente (**Tabla 2a**).
- También se observaron mejoras superiores con dosis-altas IND/GLY/MF versus SAL/FLU (**Tabla 2a**).
- Las mejoras en el FEV₁ mínimo con IND/GLY/MF versus IND/MF y SAL/FLU se mantuvieron durante las 52 semanas (**Tabla 2b**).

Tabla 2. Mejoras en el FEV₁ mínimo con IND/GLY/MF versus IND/MF (objetivo primario a la semana 26) y SAL/FLU a) a la semana 26 y b) hasta la semana 52 (conjunto de análisis completo)

	IND/GLY/MF dosis-media (n = 538)	IND/MF dosis-media (n = 527)	IND/GLY/MF dosis-alta (n = 541)	IND/MF dosis-alta (n = 527)	IND/GLY/MF dosis-media (n = 538)	SAL/FLU dosis-alta (n = 506)	IND/GLY/MF dosis-alta (n = 541)	SAL/FLU dosis-alta (n = 506)
Cambio en FEV ₁	299	223	320	255	299	201	320	201
Diferencia	Δ , 76 mL		Δ , 65 mL		Δ , 99 mL		Δ , 119 mL	
IC 95%	41 a 111		31 a 99		64 a 133		85 a 154	
Valor de p	$< 0,001$		$< 0,001$		$< 0,001$		$< 0,001$	

b) Cambio desde el inicio en el FEV₁ mínimo hasta la semana 52 (mL)
Datos presentados como MC \pm EE

	IND/GLY/MF dosis-alta	IND/GLY/MF dosis-media	IND/MF dosis-alta	IND/MF dosis-media	SAL/FLU dosis-alta
Día 0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Día 2	225 (12,4)	217 (12,4)	146 (12,5)	122 (12,5)	142 (12,6)
Día 184	320 (12,8)	299 (12,9)	255 (12,9)	223 (13,0)	201 (13,1)
Día 365	321 (12,9)	263 (13,0)	236 (13,0)	201 (13,0)	176 (13,2)

Dosis-media IND/GLY/MF 150/50/80 μ g 1d; dosis-alta IND/GLY/MF 150/50/160 μ g 1d; dosis-media IND/MF 150/160 μ g 1d; dosis-alta IND/MF 150/320 μ g 1d; dosis-alta SAL/FLU 50/500 μ g 2d.
 Δ , diferencia de tratamiento; 1d, una vez al día; 2d, dos veces al día; FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo; IND/GLY/MF, acetato de indacaterol/bromuro de glicopirronio/furoato de mometasona; IND/MF, acetato de indacaterol/furoato de mometasona; MC, minutos cuadrados; SAL/FLU, xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona.

Control del Asma

- Principales objetivos secundarios no alcanzados:
 - No se observaron diferencias significativas en el cambio desde el inicio en ACQ-7 con ninguna de las dosis de IND/GLY/MF versus IND/MF (**Tabla 3**).
 - Se observaron mejoras clínicamente significativas desde el inicio en ACQ-7 en todos los grupos a la semana 26.
 - Sin embargo, las mejoras observadas fueron superiores con IND/GLY/MF a dosis media y alta en comparación con SAL/FLU (**Tabla 3**).

- Las mejoras obtenidas en la puntuación ACQ-7 a la semana 52 fueron consistentes con las observadas a la semana 26.

Tabla 3. Cambio desde el inicio del estudio a la semana 26 en la puntuación ACQ-7 con IND/GLY/MF, IND/MF y SAL/FLU (conjunto de análisis completo)

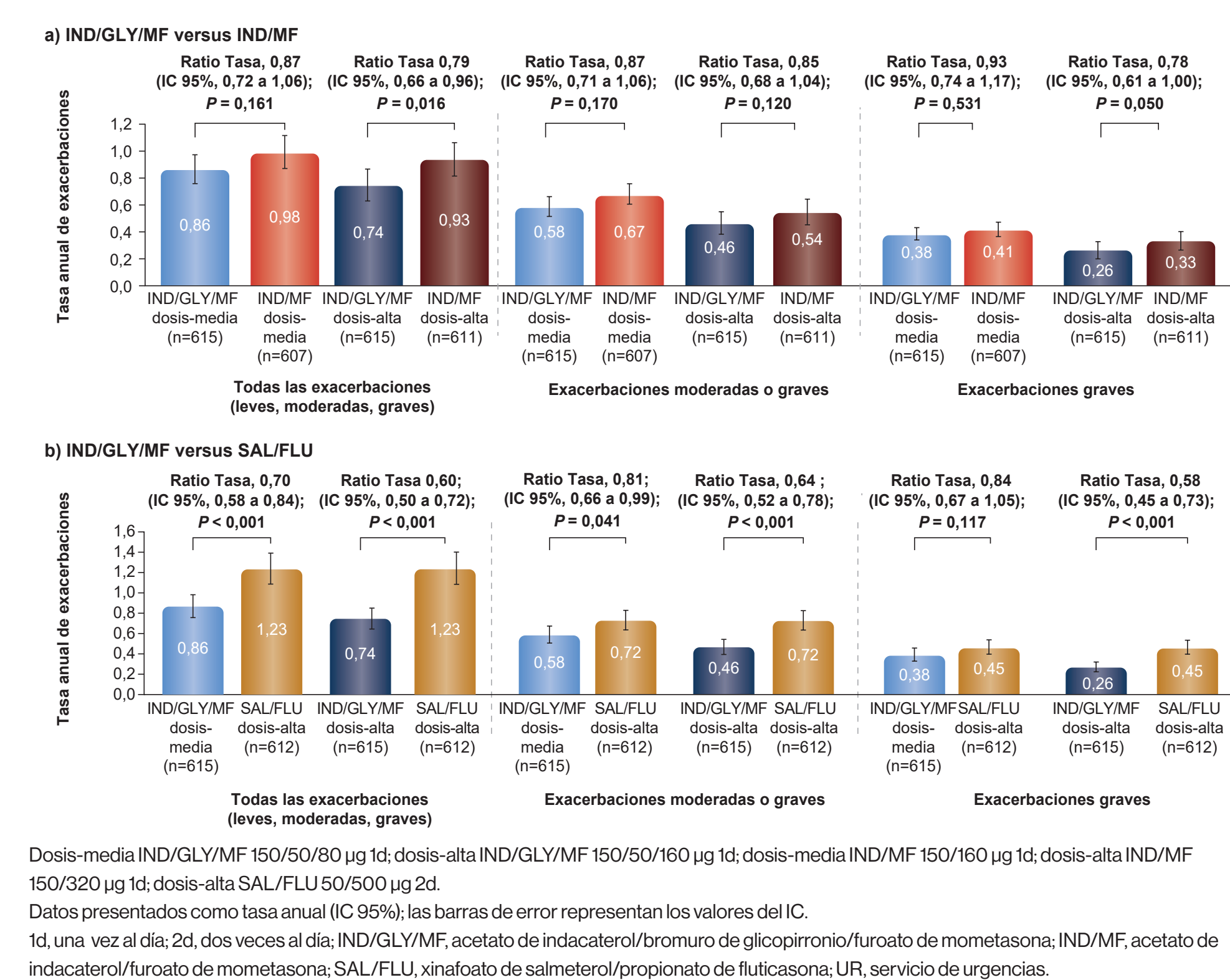
	IND/GLY/MF dosis-media (n = 559)	IND/MF dosis-media (n = 559)	IND/GLY/MF dosis-alta (n = 566)	IND/MF dosis-alta (n = 562)	IND/GLY/MF dosis-media (n = 559)	SAL/FLU dosis-alta (n = 562)	IND/GLY/MF dosis-alta (n = 566)	SAL/FLU dosis-alta (n = 562)
Cambio en ACQ	-0,974	-0,903	-0,975	-0,989	-0,974	-0,889	-0,975	-0,889
Diferencia	Δ , -0,071		Δ , 0,014		Δ , -0,084		Δ , -0,086	
IC 95%	-0,151 a 0,010		-0,066 a 0,094		-0,164 a -0,005		-0,165 a -0,006	
Valor de p	0,085		0,729		0,038		0,034	

Dosis-media IND/GLY/MF 150/50/80 μ g 1d; dosis-alta IND/GLY/MF 150/50/160 μ g 1d; dosis-media IND/MF 150/160 μ g 1d; dosis-alta IND/MF 150/320 μ g 1d; dosis-alta SAL/FLU 50/500 μ g 2d.
Datos presentados como MC \pm EE; n, número de pacientes incluidos en el análisis.

Exacerbaciones

- La dosis-alta de IND/GLY/MF redujo la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves un 15%, las exacerbaciones graves un 22% y todas las exacerbaciones un 21% versus dosis-alta de IND/MF, respectivamente, a lo largo de las 52 semanas.
 - Dosis-media de IND/GLY/MF versus dosis-media de IND/MF: reducción en la tasa de exacerbaciones del 13%, 7% y 13%, respectivamente⁴ (**Figura 2a**).
- Se observaron mayores reducciones en la tasa anual de exacerbaciones con dosis-alta IND/GLY/MF versus dosis-alta SAL/FLU: reducción del 36% de exacerbaciones moderadas o graves, 42% de exacerbaciones graves y un 40% de todas las exacerbaciones, respectivamente.
 - Dosis-media IND/GLY/MF versus dosis-alta SAL/FLU: reducción en la tasa de exacerbaciones del 19%, 16% y 30%, respectivamente⁴ (**Figura 2b**).

Figura 2. Tasa anual de exacerbaciones con IND/GLY/MF versus a) IND/MF y b) SAL/FLU durante 52 semanas (conjunto de análisis completo)



Dosis-media IND/GLY/MF 150/50/80 μ g 1d; dosis-alta IND/GLY/MF 150/50/160 μ g 1d; dosis-media IND/MF 150/160 μ g 1d; dosis-alta IND/MF 150/320 μ g 1d; dosis-alta SAL/FLU 50/500 μ g 2d.
Datos presentados como tasa anual (IC 95%). Las barras de error representan los valores del IC.
1d, una vez al día; 2d, dos veces al día; IND/GLY/MF, acetato de indacaterol/bromuro de glicopirronio/furoato de mometasona; IND/MF, acetato de indacaterol/furoato de mometasona; SAL/FLU, xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona; UR, servicio de urgencias.

Seguridad

- La seguridad fue similar en todos los brazos de tratamiento⁴ (**Tabla 4**).

Tabla 4. Análisis de seguridad (conjunto de seguridad)

	IND/GLY/MF dosis-media (n = 617) exp. = 575,9 años	IND/GLY/MF dosis-alta (n = 616) exp. = 583,8 años	IND/MF dosis-media (n = 608) exp. = 573,2 años	IND/MF dosis-alta (n = 613) exp. = 578,9 años	SAL/FLU dosis-alta (n = 618) exp. = 575,6 años
Pacientes con al menos un AA, n (TI) ^a	460 (174,2)	458 (163,3)	453 (163,8)	454 (169,0)	487 (193,9)
AA observado más frecuentemente, Asma	248 (57,4)	247 (56,1)	268 (65,0)	256 (60,1)	309 (79,4)
Paciente con al menos un AA con sospecha de estar relacionado con el fármaco del estudio, n (TI)	46 (8,4)	51 (9,2)	42 (7,6)	38 (6,9)	51 (9,3)
Paciente con al menos un AAG, n (TI) ^b	49 (8,8)	46 (8,2)	38 (6,8)	52 (9,3)	39 (7,0)

^aTI = tasa de incidencia por 100 pacientes-años ($= 100 \times$ número de pacientes con al menos un acontecimiento / exposición total en años de los pacientes). Se ha considerado la exposición hasta el primer acontecimiento de cada paciente con acontecimientos.
dosis-alta IND/GLY/MF 150/50/160 μ g; dosis-media IND/GLY/MF 150/50/80 μ g; dosis-alta IND/MF 150/320 μ g; dosis-media IND/MF 150/160 μ g; dosis-alta SAL/FLU 50/500 μ g.
AA, acontecimiento adverso; AAG, acontecimiento adverso grave; IND/GLY/MF, acetato de indacaterol/bromuro de glicopirronio/furoato de mometasona; IND/MF, acetato de indacaterol/furoato de mometasona; SAL/FLU, xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona; TI, tasa de incidencia.

REFERENCIAS

- Global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>
- Munoz-Cano R, et al. Eur Respir J 2017; 49: 1501885.
- Kew KM and Dahi K. Cochrane Database Syst Rev 2016; (1): CD011721.
- Kerstjens HA, et al. Lancet Respir Med 2020. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Marina Blanco-Aparicio ha recibido honorarios por su participación en advisory boards y en actividades formativas para Novartis.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Aakash Katdare y Vatsal Vitthani (Novartis) por la ayuda recibida para la preparación del póster y a Ras Behari Koner (Novartis) por su ayuda en el diseño del póster.

Los autores agradecen a Maria Yuste (Dynamic Science S.L.) por su soporte de redacción médica, financiado por Novartis Farmacéutica SA, España, de acuerdo a las guías de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y las Normas ICH.

Póster presentado en la XLVIII Reunión Anual Virtual SOGAPAR, A Coruña 23 y 24 de octubre, 2020.