

Indacaterol, een nieuw langwerkend bèta-2-mimeticum voor de behandeling van COPD?

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Referentie: Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9. (INVOLVE-studie)

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van indacaterol, een nieuw langwerkend bèta-2-mimeticum, in vergelijking met placebo (en formoterol) voor de behandeling van COPD?

Achtergrond

Op basis van een systematisch literatuuronderzoek naar de werkzaamheid stellen de GOLD-richtlijnen als symptomatische onderhoudsbehandeling van COPD verschillende gelijktijdige of stapsgewijze opties voor: langwerkende bèta-2-mimetica (LABA: formoterol en salmeterol), langwerkende anticholinergica (tiotropium) en inhalatiecorticosteroiden bij frequente exacerbaties^{1,2}. In de literatuur vinden we geen verschil in voordeel tussen tiotropium, LABA of inhalatiecorticosteroiden die men voor deze indicatie afzonderlijk kan gebruiken^{2,3}. Indacaterol is een nieuw LABA dat onderzocht en geregistreerd is voor COPD. Wat kan de plaats zijn van indacaterol bij de therapeutische aanpak van COPD?

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 1 732 veertigplussers (gemiddeld 64 jaar) met matige tot ernstige COPD (op basis van de GOLD-criteria) (ESW <80% en $\geq 30\%$ van de voorspelde waarde en ESW/FVC <70%), voorgeschiedenis van tabagisme met ≥ 20 pakjaren, 77 tot 82% mannen
- exclusie: luchtweginfectie of hospitalisatie voor COPD in de zes voorafgaande weken, gebruik van orale corticosteroiden of verandering van soort inhalatiecorticosteroid tijdens de voorafgaande maand, astma in de anamnese.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel placebogecontroleerde, multicenter, parallelgroepenstudie
- run-in periode van twee weken, gevolgd door dubbelblinde behandeling gedurende 52 weken
- interventie: indacaterol 300 μg (n=437) of 600 μg (n=428) eenmaal per dag versus formoterol (aërolizer 12 μg tweemaal per dag, n=435) en versus placebo gematcht met indacaterol en formoterol (n=432) gedurende 52 weken
- inhalatiecorticosteroiden toegelaten (in monotherapie) met een stabiele dosis doorheen de studie; salbutamol toegelaten indien nodig (maar niet tijdens de zes uur vóór elk bezoek).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: ESW-dalwaarde na twaalf weken behandeling voor indacaterol versus placebo
- secundaire uitkomstmaten: aantal dagen met onvoldoende COPD-controle (verhoogde score voor minstens twee symptomen/tekens waaronder hoest, wheezing, sputumproductie of -kleur en ademnood), totaalscore voor **SCRQ**, tijd tot eerste exacerbatie, andere spirometrische testen, **TDI-score** (transitio dyspnoea index) en aantal patiënten met positieve respons, frequentie van exacerbaties, **BODE-index** (body mass index, obstruction, dyspnoea, exercise), nood aan salbutamol

- evaluatie van de veiligheid: ongewenste effecten, kaliëmie- en glykemiewaarden, QTc-interval
- analyse volgens modified intention to treat.

Resultaten

- studie-uitval: 23% met indacaterol 300 μg , 24% met indacaterol 600 μg , 32% in de placebogroep en 26% in de formoterolgroep
- primaire uitkomstmaat (ESW-dalwaarde): na twaalf weken in beide indacaterolgroepen verbeterd met 170 ml ten opzichte van placebo (95% BI van 0,13 tot 0,20; $p < 0,001$ voor de verschillen); na 52 weken waren de verschillen nog steeds statistisch significant
- indacaterol versus formoterol: 100 ml verschil in het voordeel van indacaterol (betrouwbaarheidsinterval niet vermeld)
- symptomen verbeterd met de drie actieve behandelingen versus placebo met superioriteit voor indacaterol ten opzichte van formoterol op het vlak van TDI-score (na twaalf weken maar niet na de voorziene evaluatieperiode van 52 weken) en op het vlak van nood aan salbutamol, maar niet voor de andere uitkomstmaten waaronder exacerbaties
- ongewenste effecten: verschillen voor hoest binnen de vijf minuten na inhalatie van het geneesmiddel: 19,1% in beide indacaterolgroepen, 0,8% in de formoterolgroep en 1,8% in de placebogroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat dagelijkse eenmalige toediening van indacaterol, gedurende 24 uur een effectieve bronchodilatatie geeft die de symptomen en de gezondheidstoestand verbetert en een betere klinische verbetering geeft dan LABA tweemaal per dag om de twaalf uur, voor de behandeling van patiënten met matige tot ernstige COPD.

Financiering van de studie: Novartis Pharma, de producent van indacaterol, was verantwoordelijk voor het concept en het protocol van de studie en voor de analyse en de interpretatie van de resultaten.

Belangenconflicten van de auteurs: vijf auteurs zijn tewerkgesteld bij Novartis; vier auteurs kregen voor diverse redenen vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's (o.a. van Novartis); één auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Het protocol en de verwezenlijking van de studie roepen verschillende vragen op. De initiële patiëntkenmerken verschillen onderling op sommige punten, zonder dat de auteurs dit statistisch toetsen en zonder in hun analyse te corrigeren voor deze verschillen. De gemodificeerde intention to treat analyse geeft aanleiding tot discussie: voor de evaluatie van de werkzaamheid excludeerden de auteurs de patiënten die niet behandeld werden volgens de principes van 'good clinical practice' (7,4%). Daaraan moeten we nog, naargelang de groepen, 23 tot 32% studie-uitval toevoegen, met een ongelijke verdeling tussen de onderzoeksgroepen. Voor indacaterol 300 µg versus placebo was een studiepower voorzien van 90% met een verschil in ESW van 120 ml (84% voor indacaterol 600 µg), terwijl de auteurs niets vermelden over formoterol. Op week 12 is tussen formoterol en placebo het vooropgestelde verschil van 120 ml bereikt. Na 52 weken werd voor indacaterol 600 µg het verschil van minstens 120 ml versus placebo niet gehaald (onderste grens van het 95% BI was 110 ml). Merkwaardig genoeg bevat het protocol geen enkel vergelijkingspunt tussen indacaterol en formoterol. Is het protocol veranderd in de loop van de studie? In het protocol van de studie was de primaire uitkomstmeting (ESW-dalwaarde) voorzien na twaalf weken, terwijl de evaluatie van de secundaire uitkomsten voorzien was na 52 weken. Voor de definitie van COPD-exacerbaties gebruikten de auteurs geen klassieke en ook geen gevalideerde criteria.

Interpretatie van de resultaten

Indacaterol is statistisch gezien superieur aan placebo (en aan formoterol) voor de ESW-dalwaarde (primaire uitkomstmaat). Als het verschil versus placebo eventueel klinisch relevant zou zijn, lijkt dat niet het geval versus formoterol. De auteurs vermelden zelf dat het bronchusverwijdende effect van formoterol in deze studie kleiner is dan in andere studies. Op het vlak van exacerbaties is het verschil tussen indacaterol (beide doses) en placebo significant, maar het verschil tussen formoterol en indacaterol niet. Voor het aspect van werkzaamheid is er dus amper een voordeel van indacaterol ten opzichte van formoterol. In hun discussie wijzen de auteurs er op dat de power van de studie niet voldoende was om een verschil aan te tonen tussen indacaterol en formoterol. Er was geen duidelijk verschil tussen de onderzoeksgroepen op het vlak van ongewenste effecten, behalve voor hoestklachten binnen de vijf minuten na inhalatie van het geneesmiddel: 19,1% in beide indacaterolgroepen, 0,8% in de formoterolgroep en 1,8% in de placebogroep. Bij één patiënt in de indacaterolgroep en één patiënt in de formoterolgroep is een verlenging van het QT-interval vastgesteld (>60 ms); bij één patiënt in de indacaterolgroep 600 µg trad sinus tachycardie op. De huidige aanbevolen dosis indacaterol is 150 µg per dag, eventueel 300 µg (de maximale dosis).

Resultaten in perspectief

Nog twee andere studies vergeleken de werkzaamheid van indacaterol met een andere bronchusverwijder of met placebo bij COPD en vermeldden buiten de spirometrische resultaten ook klinische uitkomsten. In de INHANCE-studie kregen de patiënten gedurende twaalf weken indacaterol 150 µg, indacaterol 300 µg per dag, tiotropium eenmaal per dag of placebo⁴. Met indacaterol was de ESW statistisch en klinisch gezien beter dan met placebo, zonder klinisch pertinent verschil met tiotropium voor het aantal patiënten zonder exacerbaties. Indacaterol verbeterde in vergelijking met placebo significant de SCRQ-scores, maar het

verschil tussen indacaterol en tiotropium was niet significant. In de INLIGHT-studie vergeleken de auteurs de werkzaamheid van indacaterol met deze van placebo over twaalf weken⁵. Het effect van indacaterol op de ESW en SCRQ-scores was statistisch significant en klinisch relevant, terwijl het effect op het aantal patiënten met exacerbaties niet statistisch significant was.

Net zoals de hier besproken INVOLVE-studie, voldoet geen van deze twee andere studies strikt genomen aan de voorwaarden van de EMA om de werkzaamheid aan te tonen voor de ESW als primaire uitkomstmaat en voor een gunstig effect op de symptomen, bv. de SCRQ-score. Het aantal patiënten met minstens één exacerbatie minder is een klinisch zeer belangrijke uitkomstmaat, die in de hier besproken studie niet vermeld is en dus nog geëvalueerd dient te worden voor indacaterol. De veiligheid van indacaterol moet nog nader onderzocht worden, zeker in functie van de onzekerheden die eerder aan het licht kwamen met LABA bij COPD⁶.

Besluit Minerva

De resultaten van deze door de producent beheerde RCT met zijn talrijke methodologische beperkingen, tonen aan dat het nieuwe langwerkende bèta-2-mimetikum indacaterol bij de behandeling van COPD over een periode van 52 weken een beter effect heeft op de ESW dan placebo.

Voor de praktijk

De huidige aanbevelingen voor de praktijk (GOLD update 2009) raden een behandeling aan met langwerkende bronchodilatatie vanaf COPD-stadium II (ESW <80%). We beschikken momenteel over twee langwerkende bèta-2-mimetica (formoterol en salmeterol) en over één langwerkend anticholinergicum (tiotropium). Indacaterol is een ander langwerkend bèta-2-mimetikum waarbij slechts één toediening per dag nodig is. De werkzaamheid in termen van reële klinische winst vergeleken met de gekende geneesmiddelen, de veiligheid en de bruikbaarheid (hoest na toediening) moeten nog nader onderzocht worden.

Referenties

1. The Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Workshop. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute; April 2001, updated 2009.
2. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53.
3. Chevalier P. De rol van inhalatiemedicatie bij de behandeling van stabiele COPD. *Minerva* 2008;7(2):18-9.
4. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al; INHANCE Study Investigators.
5. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
6. Feldman C, Siler T, Prasad N, et al; INLIGHT 1 study group. Efficacy and safety of indacaterol 150 mcg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11.
7. Chevalier P. Veiligheid van langwerkende β2-mimetica bij COPD. *Minerva* 2009;8(2):23.