

Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD

Jadwiga A. Wedzicha, M.D., Donald Banerji, M.D., Kenneth R. Chapman, M.D., Jorgen Vestbo, M.D., D.M.Sc., Nicolas Roche, M.D., R. Timothy Ayers, M.Sc., Chau Thach, Ph.D., Robert Fogel, M.D., Francesco Patalano, M.D., and Claus F. Vogelmeier, M.D., for the **FLAME Investigators***

N Engl J Med 2016; 374:2222-2234

DOI: 10.1056/NEJMoa1516385

Acessível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1516385> - **acesso livre**

Abstract

BACKGROUND

Most guidelines recommend either a long-acting beta-agonist (LABA) plus an inhaled glucocorticoid or a long-acting muscarinic antagonist (LAMA) as the first-choice treatment for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who have a high risk of exacerbations. The role of treatment with a LABA-LAMA regimen in these patients is unclear.

METHODS

We conducted a 52-week, randomized, double-blind, double-dummy, noninferiority trial. Patients who had COPD with a history of at least one exacerbation during the previous year were randomly assigned to receive, by inhalation, either the LABA indacaterol (110 µg) plus the LAMA glycopyrronium (50 µg) once daily or the LABA salmeterol (50 µg) plus the inhaled glucocorticoid fluticasone (500 µg) twice daily. The primary outcome was the annual rate of all COPD exacerbations.

RESULTS

A total of 1680 patients were assigned to the indacaterol-glycopyrronium group, and 1682 to the salmeterol-fluticasone group. Indacaterol-glycopyrronium showed not only noninferiority but also superiority to salmeterol-fluticasone in reducing the annual rate of all COPD exacerbations; the rate was 11% lower in the indacaterol-glycopyrronium group than in the salmeterol-fluticasone group (3.59 vs. 4.03; rate ratio, 0.89; 95% confidence interval [CI], 0.83 to 0.96; $P=0.003$).

The indacaterol-glycopyrronium group had a longer time to the first exacerbation than did the salmeterol-fluticasone group (71 days [95% CI, 60 to 82] vs. 51 days [95% CI, 46 to 57]; hazard ratio, 0.84 [95% CI, 0.78 to 0.91], representing a 16% lower risk; $P<0.001$).

The annual rate of moderate or severe exacerbations was lower in the indacaterol-glycopyrronium group than in the salmeterol-fluticasone group (0.98 vs. 1.19; rate ratio, 0.83; 95% CI, 0.75 to 0.91; $P<0.001$), and the time to the first moderate or severe exacerbation was longer in the indacaterol-glycopyrronium group than in the salmeterol-fluticasone group (hazard ratio, 0.78; 95% CI, 0.70 to 0.86; $P<0.001$), as was the time to the first severe exacerbation (hazard ratio, 0.81; 95% CI, 0.66 to 1.00; $P=0.046$).

The effect of indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone on the rate of COPD exacerbations was independent of the baseline blood eosinophil count. The incidence of adverse events and deaths was similar in the two groups. The incidence of pneumonia was 3.2% in the indacaterol-glycopyrronium group and 4.8% in the salmeterol-fluticasone group ($P=0.02$).

CONCLUSIONS

Indacaterol-glycopyrronium was more effective than salmeterol-fluticasone in preventing COPD exacerbations in patients with a history of exacerbation during the previous year. (Funded by Novartis; FLAME ClinicalTrials.gov number NCT01782326).

Indacaterol-Glicopirrônio versus Salmeterol-Fluticasona para DPOC

Jadwiga A. Wedzicha, M.D., Donald Banerji, M.D., Kenneth R. Chapman, M.D., Jorgen Vestbo, M.D., D.M.Sc., Nicolas Roche, M.D., R. Timothy Ayers, M.Sc., Chau Thach, Ph.D., Robert Fogel, M.D., Francesco Patalano, M.D., and Claus F. Vogelmeier, M.D., for the **FLAME Investigators***

09/06/2016

N Engl J Med 2016; 374:2222-2234

DOI: 10.1056/NEJMoa1516385

Resumo

BACKGROUND

A maioria das diretrizes recomenda um beta-agonista de ação prolongada (LABA) mais um glicocorticoide inalado ou um antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA) como o tratamento de primeira escolha para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que tenham alto risco de exacerbações. O papel do tratamento com um regime LABA-LAMA nesses pacientes não está claro.

MÉTODOS

Conduzimos um estudo clínico de 52 semanas, randomizado, duplo-cego, duplo mascarado, de não inferioridade. Pacientes que tinham DPOC com história de pelo menos uma exacerbação durante o ano anterior foram aleatoriamente designados para receber, por inalação, o LABA indacaterol (110 µg) mais o LAMA glicopirrônio (50 µg) uma vez ao dia, ou o LABA salmeterol (50 µg) mais o glicocorticoide fluticasona (500 µg) duas vezes ao dia. O desfecho primário foi a taxa anual de todas as exacerbações da DPOC.

RESULTADOS

Um total de 1.680 pacientes foi atribuído ao grupo indacaterol-glicopirrônio e 1.682 ao grupo salmeterol-fluticasona. O indacaterol-glicopirrônio mostrou não apenas não inferioridade, mas também superioridade ao salmeterol-fluticasona na redução da taxa anual de todas as exacerbações da DPOC; a taxa foi 11% menor no grupo indacaterol-glicopirrônio do que no grupo salmeterol-fluticasona (3,59 vs. 4,03; razão da taxa, 0,89; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,83 a 0,96; P = 0,003).

Os pacientes do grupo indacaterol-glicopirrônio tiveram um tempo mais longo para a primeira exacerbação em comparação ao grupo salmeterol-fluticasona (71 dias [95% CI, 60 a 82] vs. 51 dias [95% CI, 46 a 57]; razão de risco, 0,84 [IC de 95%, 0,78 a 0,91], representando um risco 16% menor; P <0,001).

A taxa anual de exacerbações moderadas ou graves foi menor no grupo indacaterol-glicopirrônio do que no grupo salmeterol-fluticasona (0,98 vs. 1,19; razão de taxa, 0,83; IC 95%, 0,75 a 0,91; P <0,001) e o tempo para a primeira exacerbação moderada ou grave foi mais longo no grupo tratado com indacaterol-glicopirrônio em comparação ao grupo salmeterol-fluticasona (razão de risco, 0,78; IC de 95%, 0,70 a 0,86; P <0,001), o mesmo ocorreu com o tempo para a primeira exacerbação grave (razão de risco, 0,81; IC 95%, 0,66 a 1,00; P = 0,046).

O efeito do indacaterol-glicopirrônio versus salmeterol-fluticasona na taxa de exacerbações da DPOC independeu da contagem basal de eosinófilos no sangue. A incidência de eventos adversos e morte foi semelhante nos dois grupos. A incidência de pneumonia foi de 3,2% no grupo indacaterol-glicopirrônio e 4,8% no grupo salmeterol-fluticasona (P = 0,02).

CONCLUSÕES

O indacaterol-glicopirrônio foi mais eficaz do que o salmeterol-fluticasona na prevenção das exacerbações da DPOC em pacientes com história de exacerbação durante o ano anterior. (Financiado pela Novartis; número FLAME ClinicalTrials.gov, NCT01782326)