

# **II JORNADA D'ACTUALITZACIÓ EN RISC CARDIOVASCULAR de la CAMFiC a Tarragona**

## **Nous Tractaments en la MPOC**

**Toni Santigosa Ayala**

**CAP Sant Salvador**

*Tarragona, 26 de Març de 2015*

# Objectius del tractament farmacològic



## *Manage Stable COPD: Goals of Therapy*

### *Reduce symptoms*

*Relieve symptoms  
Improve exercise tolerance  
Improve health status*

### *Reduce risk*

*Prevent disease progression  
Prevent and treat exacerbations  
Reduce mortality*

Guías GOLD 2014



## *Objetivos del tratamiento:*

- 1. Reducir los síntomas crónicos*
- 2. Disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones.*
- 3. Mejorar el pronóstico.*

### *Beneficios a corto plazo*

*Control de la enfermedad*

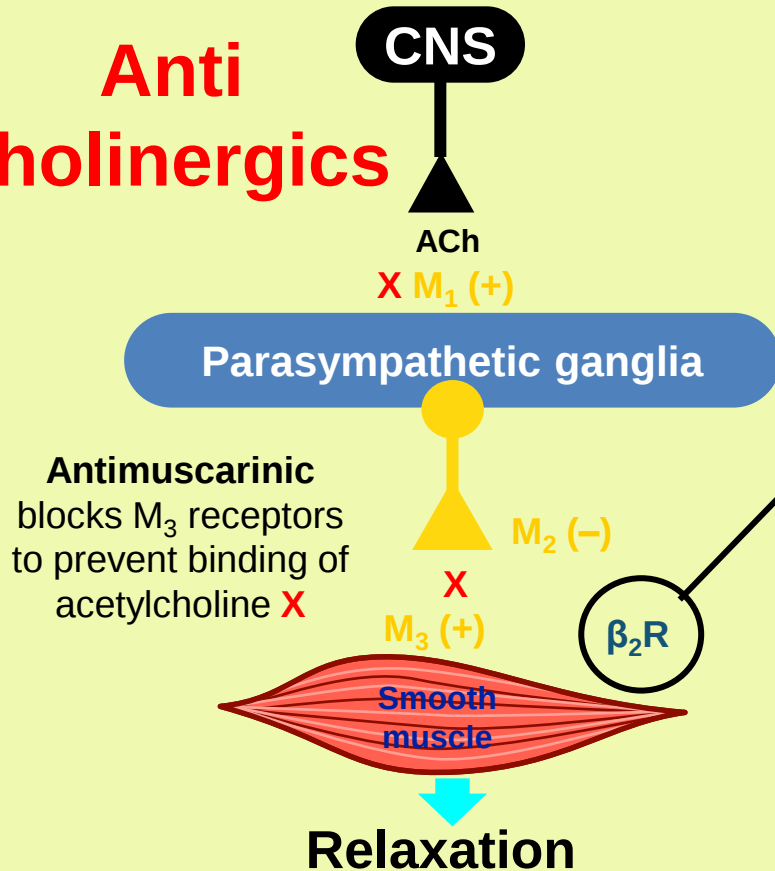
### *Beneficios a medio-largo plazo*

*Reducción del riesgo*

Guías GeSEPOC Arch Bronconeumol 2012

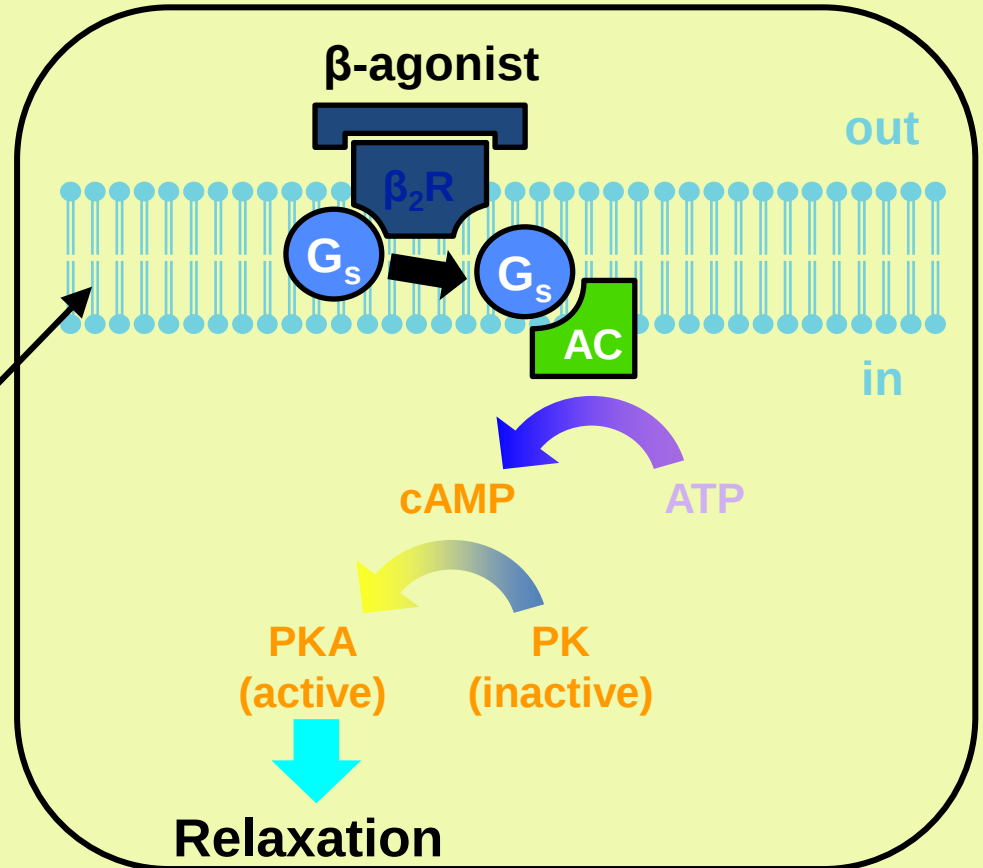
# Mecanismes de Broncodilatació

## Anti cholinergics



ACh = acetylcholine; β<sub>2</sub>R = β<sub>2</sub>-receptor  
G<sub>s</sub> = stimulatory G protein; AC = adenyl cyclase  
cAMP = cyclic adenosine 3',5'-monophosphate  
PKA = protein kinase (A)

## Beta-adrenergics



# Mecanismes de Broncodilatació

## $\beta_2$ agonists

- Promote muscle relaxation by stimulating cAMP, providing functional antagonism to bronchoconstriction

## $\beta_2$ -adrenergic receptors

- Localized to airway smooth muscle, epithelium, vascular smooth muscle and sub-mucosal glands
- High concentration in lung tissue
- Density in airway smooth muscle does not change at different airway levels



$\beta_2$  agonists are relatively more effective in the distal airways

## Muscarinic antagonists

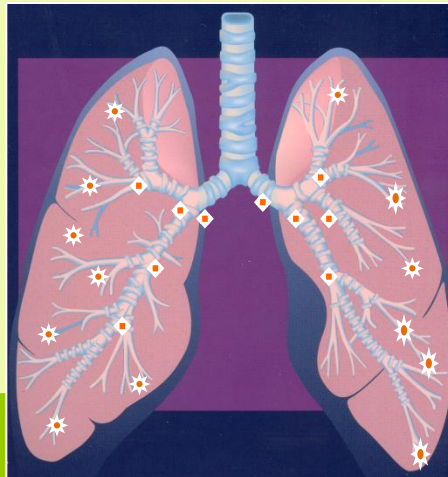
- Prevent acetylcholine binding to muscarinic receptors that make muscles contract

## Muscarinic (cholinergic) receptors

- Found in the smooth muscle of all airways
  - Higher density in larger airways
- Also localized to airway epithelium and sub-mucosal glands



Anticholinergic agents are more effective in the proximal airways



# Tipus de Broncodilatadors

## Beta-2-agonistes

## Durada d'acció (h)

Salbutamol

**SABA**

4

Terbutalina

4-6

Formoterol

12

Salmeterol

12

Indacaterol

**LABA**

24

Vilanterol

24

Olodaterol

24

## Anticolinèrgics

Ipratropi

**SAMA**

6-8

Tiotropi

24

Aclidini

12

Glicopirroni

**LAMA**

24

Umeclidini

24

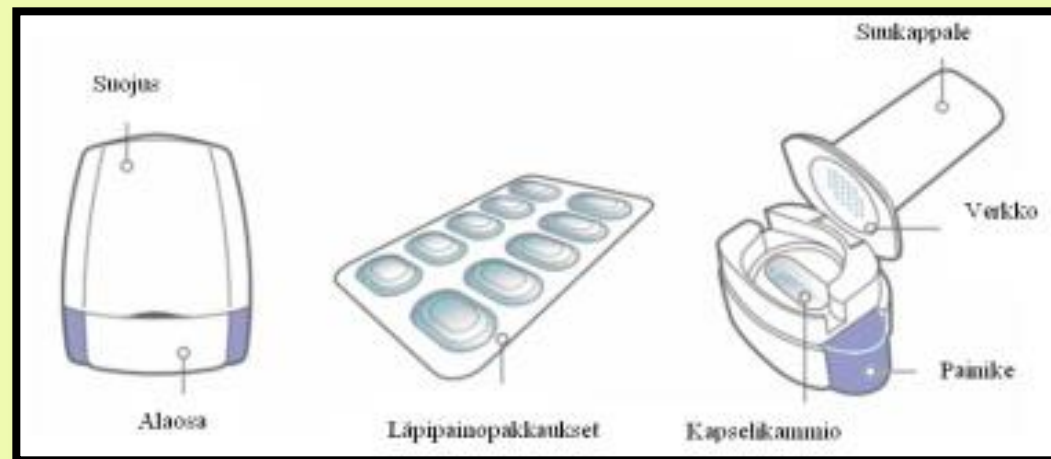
# INDACATEROL

# INDACATEROL

Dosificació de 150 i 300mcg/24h

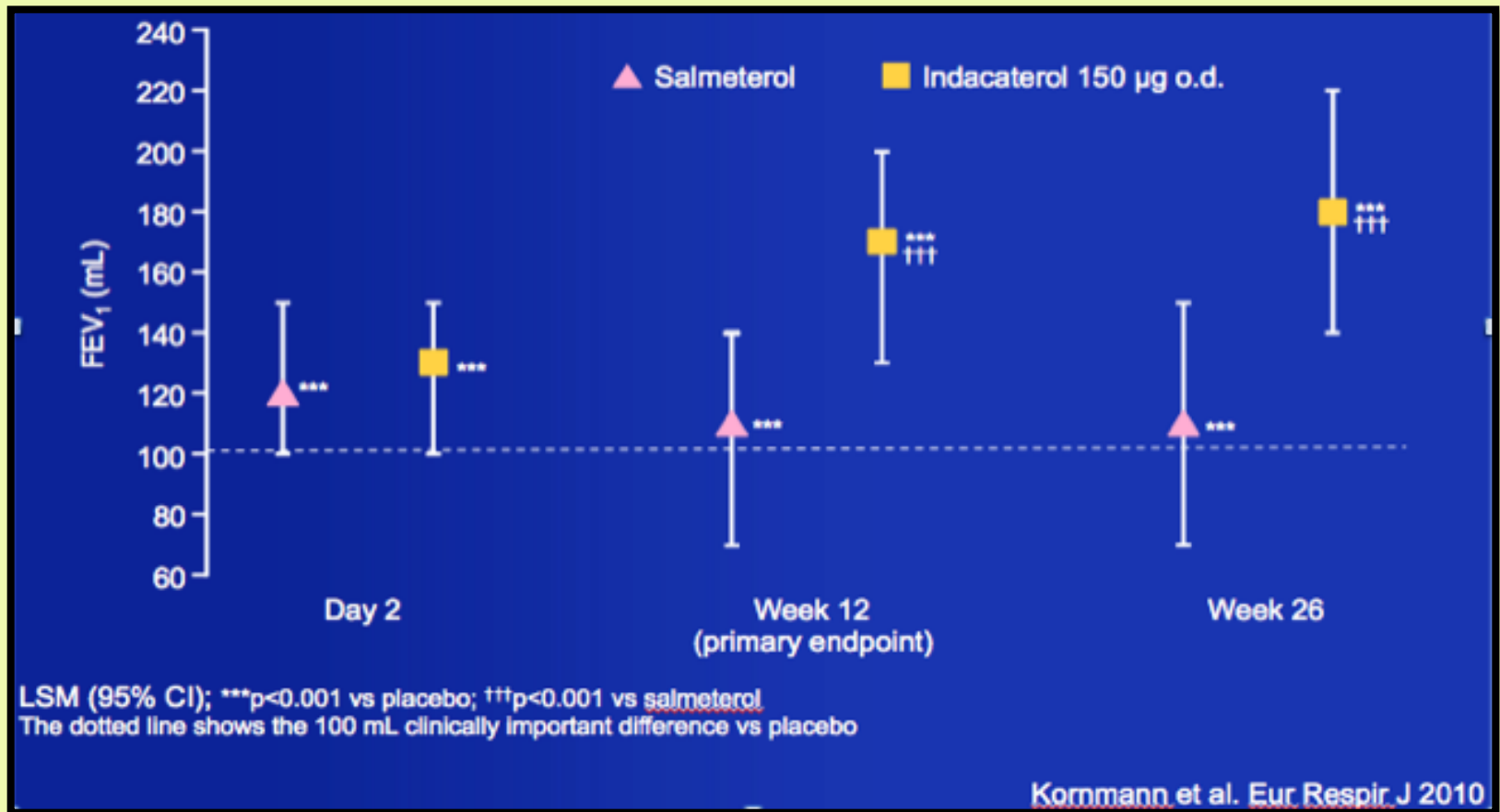
Durada d'acció de 24h

Dispositiu Breezhaler



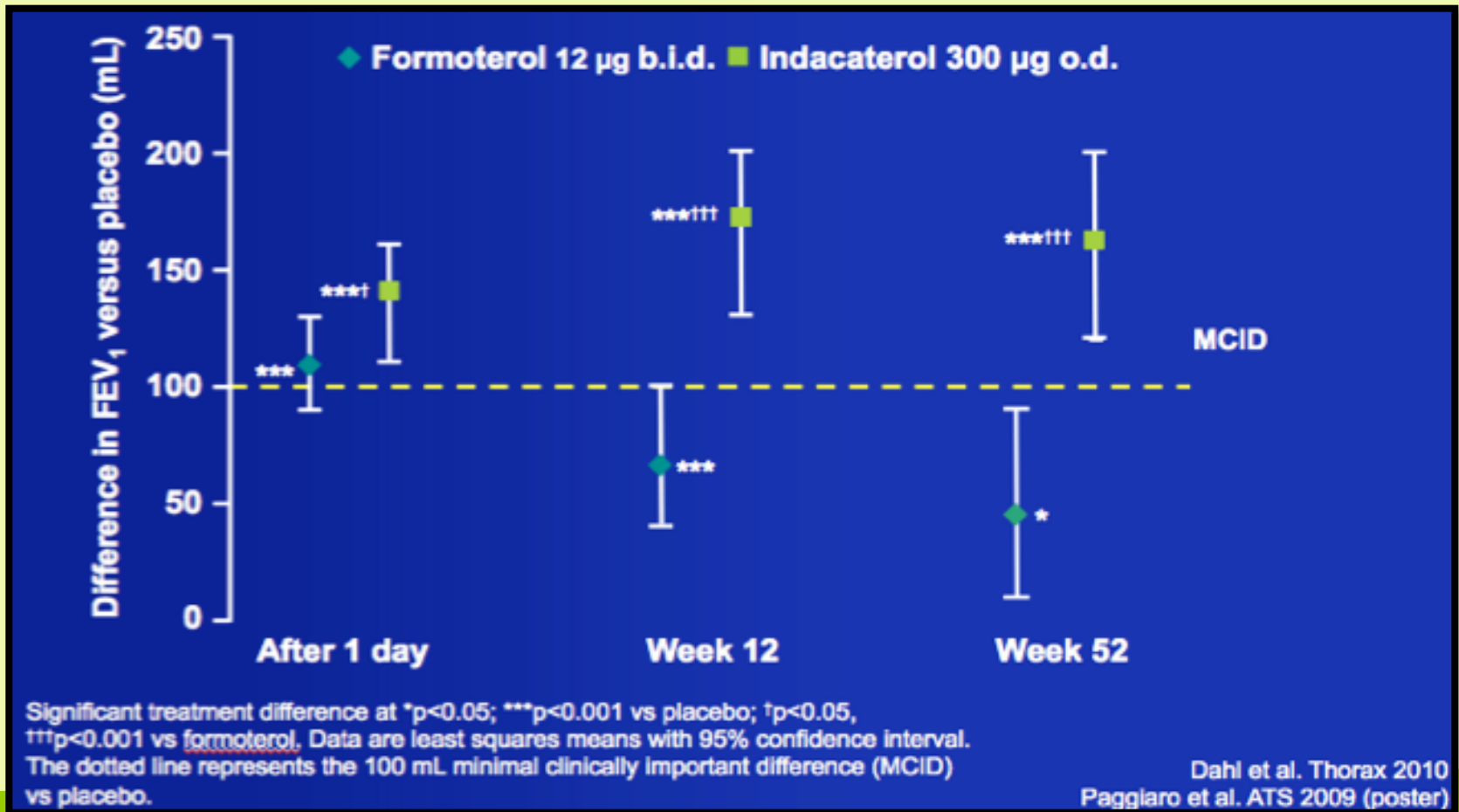
# ESTUDI INLIGHT-2

Indacaterol 150mcg, millora de manera significativa el FEV1 valle des de la primera dosi i fins a la setmana 26 respecte a Salmeterol



# ESTUDI INVOLVE

Indacaterol 300mcg, manté la millora en el FEV<sub>1</sub> als 12mesos comparat amb Formoterol



# Resum Indacaterol

## Broncodilatació

- Ràpid inici des del primer dia

- Mantinguda fins a 1 any

- Dosis única diària

## Milloria clínica

- Redueix la dispnea

- Incrementa la capacitat d'exercici

- Millora els símptomes

- Redueix l'ús de medicació de rescat

Millora la qualitat de vida dels pacients

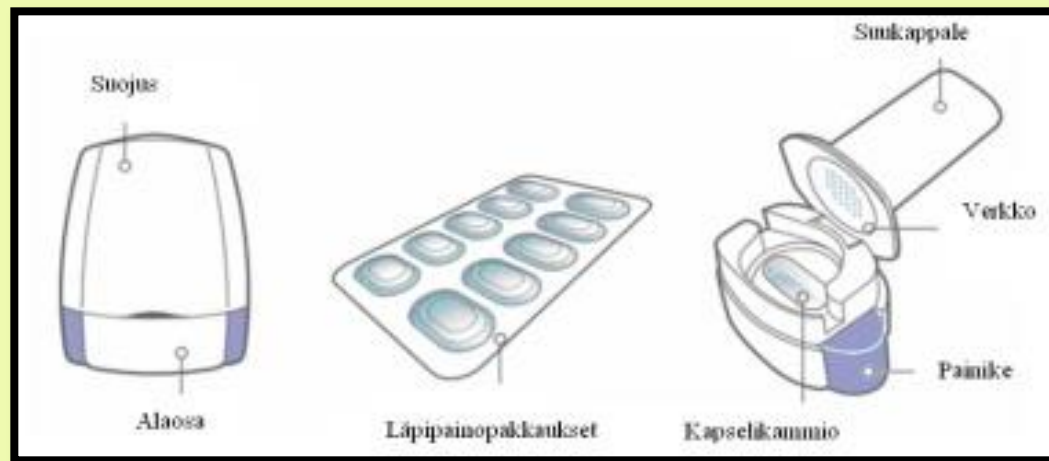
# GLICOPIRRONI

# GLICOPIRRONI

Dosificació de 44mcg/24h

Durada d'acció de 24h

Dispositiu Breezhaler



# Estudi Glow-2

Estudi a doble cec, aleatoritzat i multicèntric

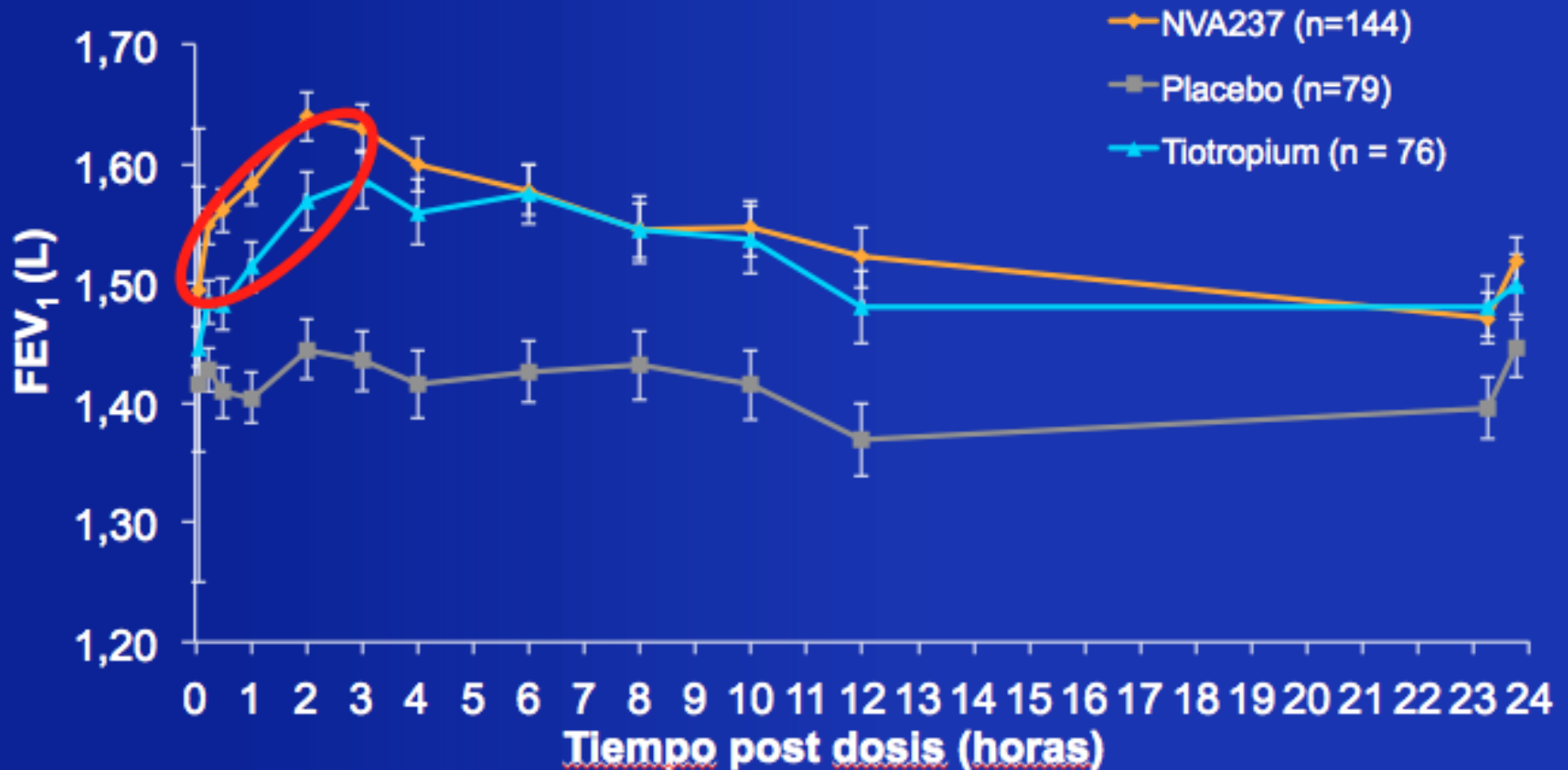
N = 1066 pacients

52 setmanes de durada

Comparatiu amb Placebo i un braç obert de Tiotropi 18mcg

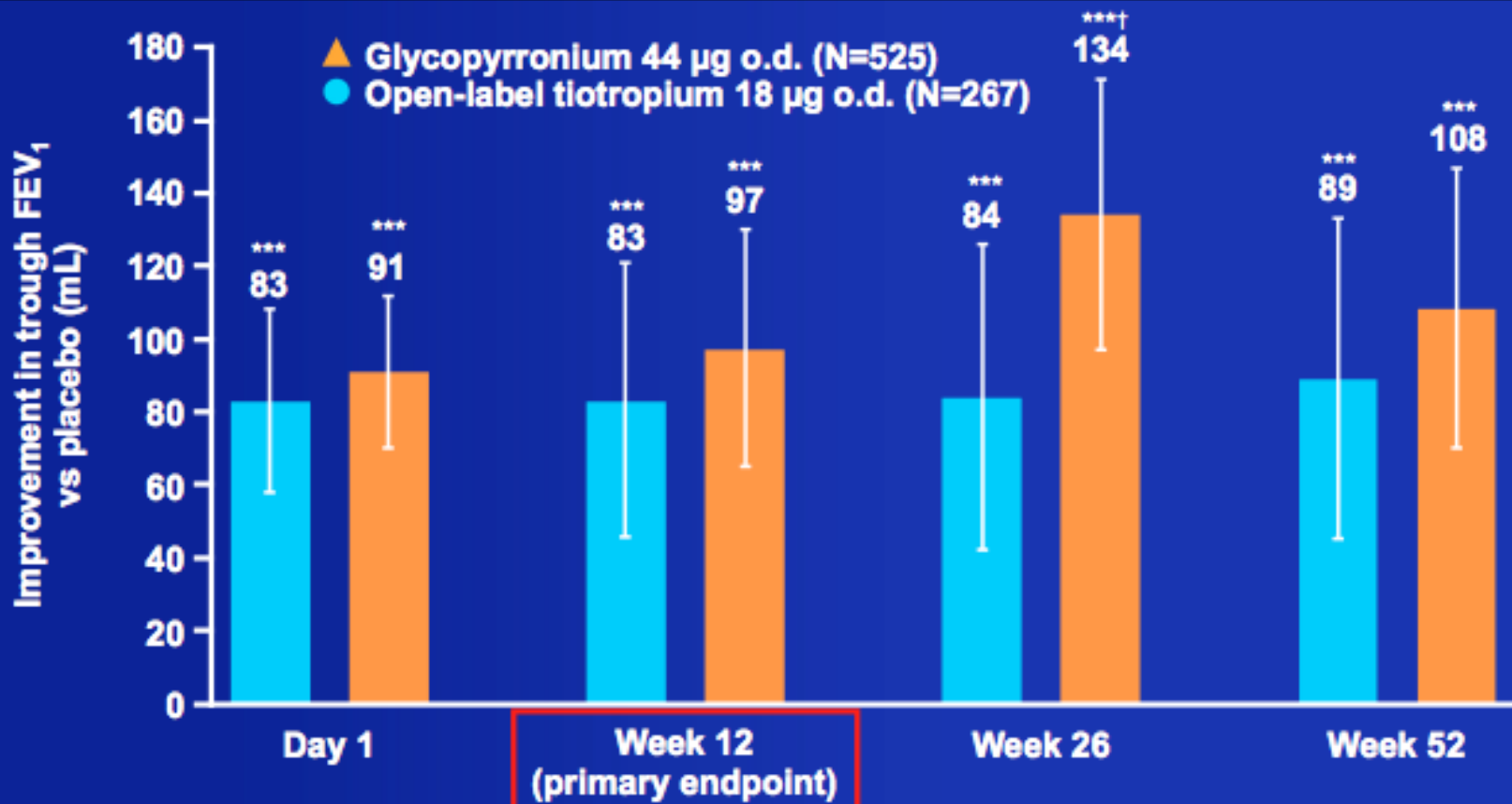
# Estudi Glow-2

Milloria significativa del FEV<sub>1</sub> vs Placebo durant 24h  
des de la primera dosi (Dia 1)



# Estudi Glow-2

Millora el FEV1 valle respecte a placebo i té una eficàcia similar a Tiotropi

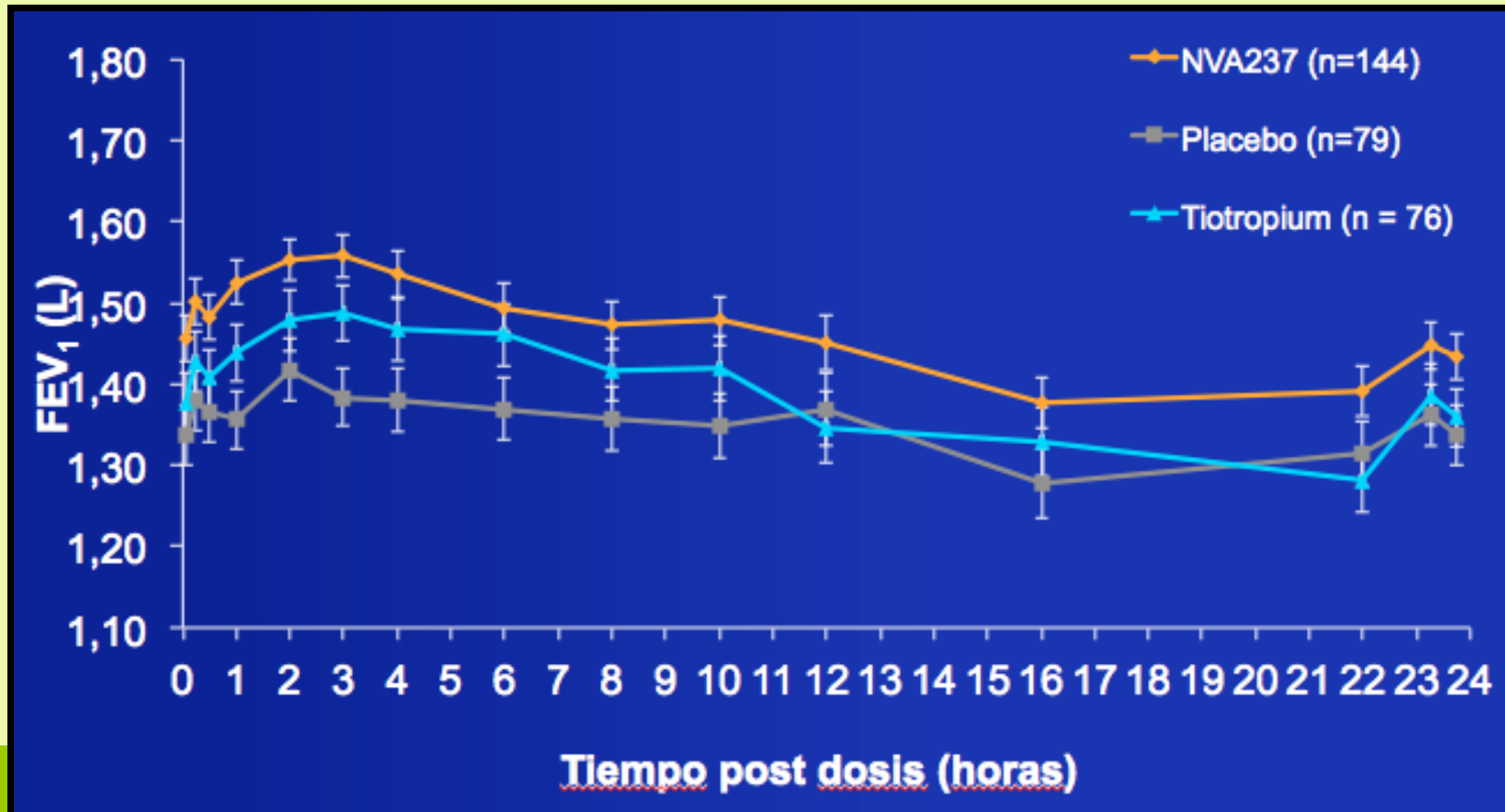


\*\*\*p<0.001 vs placebo; †p=0.007 vs open-label tiotropium. Values are LSM ± 95% CI.  
FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second; o.d. = once-daily; LSM = least squares mean; CI = confidence interval

Adapted from Kerwin et al. Eur Respir J. 2012

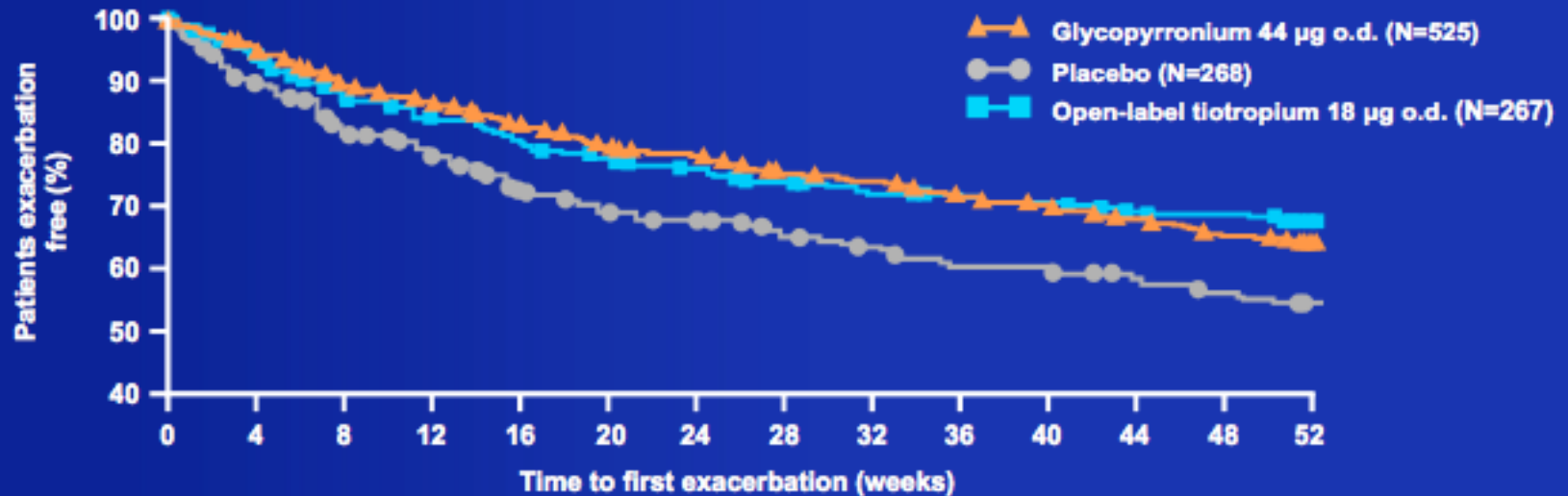
# Estudi Glow-2

Millora mantinguda del FEV1 respecte Placebo a les 52  
st de tractament



# Estudi Glow-2

Glicopirroni prolonga el temps fins a la primera exacerbació en pacients amb MPOC moderada-severa d'una forma similar a Tiotropi



Ratios for effect of active drug vs placebo on moderate to severe exacerbations

|                                                               | Glycopyrronium<br>44 µg o.d.<br>(N=525) | Open-label tiotropium<br>18 µg o.d.<br>(N=267) |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|
| Time to first exacerbation, HR (95% CI)                       | 0.66*** (0.520, 0.850)                  | 0.61** (0.456, 0.821)                          |
| Rate of exacerbations, RR (95% CI)                            | 0.66** (0.496, 0.869)                   | 0.80 (0.586, 1.105)                            |
| Exacerbations requiring systemic corticosteroids, OR (95% CI) | 0.61** (0.434, 0.870)                   | 0.62* (0.413, 0.930)                           |
| Exacerbations requiring antibiotics, OR (95% CI)              | 0.69* (0.495, 0.957)                    | 0.65* (0.438, 0.949)                           |

\*p≤0.05; \*\*p≤0.01; \*\*\*p=0.001

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; o.d. = once-daily; OR = odds ratio; RR = rate ratio

Kerwin et al. Eur Respir J. 2012

## **EFICÀCIA**

- Millora la funció pulmonar des del Dia 1 i fins a la setmana 52
- Eficàcia mantinguda durant 24h amb una sola dosi
- També millora: Dispnea, Estat de Salut (QoL), Exacerbacions, Ús de Medicació de Rescat, Tolerancia a l'exercici

## **SEGURETAT**

- Perfil de seguridad similar a placebo

## **Respecte a Tiotropi**

- Perfil d'eficàcia i seguretat equivalent
- Inici d'acció una mica més ràpid

# INDACATEROL + GLICOPIRRONI

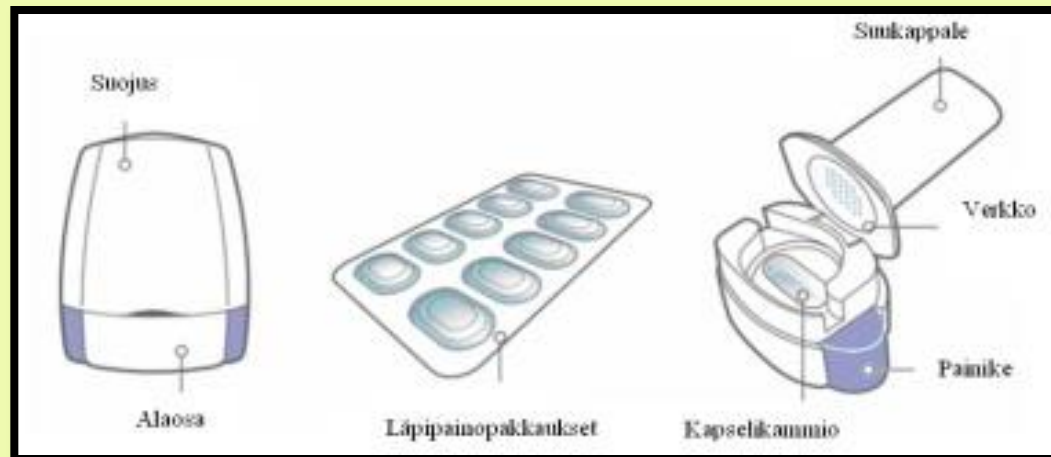
# GLICOPIRRONI

Dosificació:

INDACATEROL 110mcg + GLICOPIRRONI 50mcg/24h

Durada d'acció de 24h

Dispositiu Breezhaler



# ESTUDI SHINE

- Estudi d'Eficàcia i seguretat de 26st de durada
- Aleatori, multicèntric i doble cec
- N= 2.135. FEV1 entre 30 i 80%

26-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active-controlled (open-label tiotropium) study

Pre-randomization period

Pre-screening

Run-in period

QVA149 110/50 µg q.d. via Breezhaler®

n=474

Indacaterol 150 µg q.d. via Breezhaler®

n=473

Glycopyrronium 50 µg q.d. via Breezhaler®

n=476

Open-label tiotropium 18 µg q.d. via HandiHaler®

n=480

Placebo via Breezhaler®

n=232

Day -21 to Day -15

Day -14 to Day -1

Day 1 to Day 184

Randomization

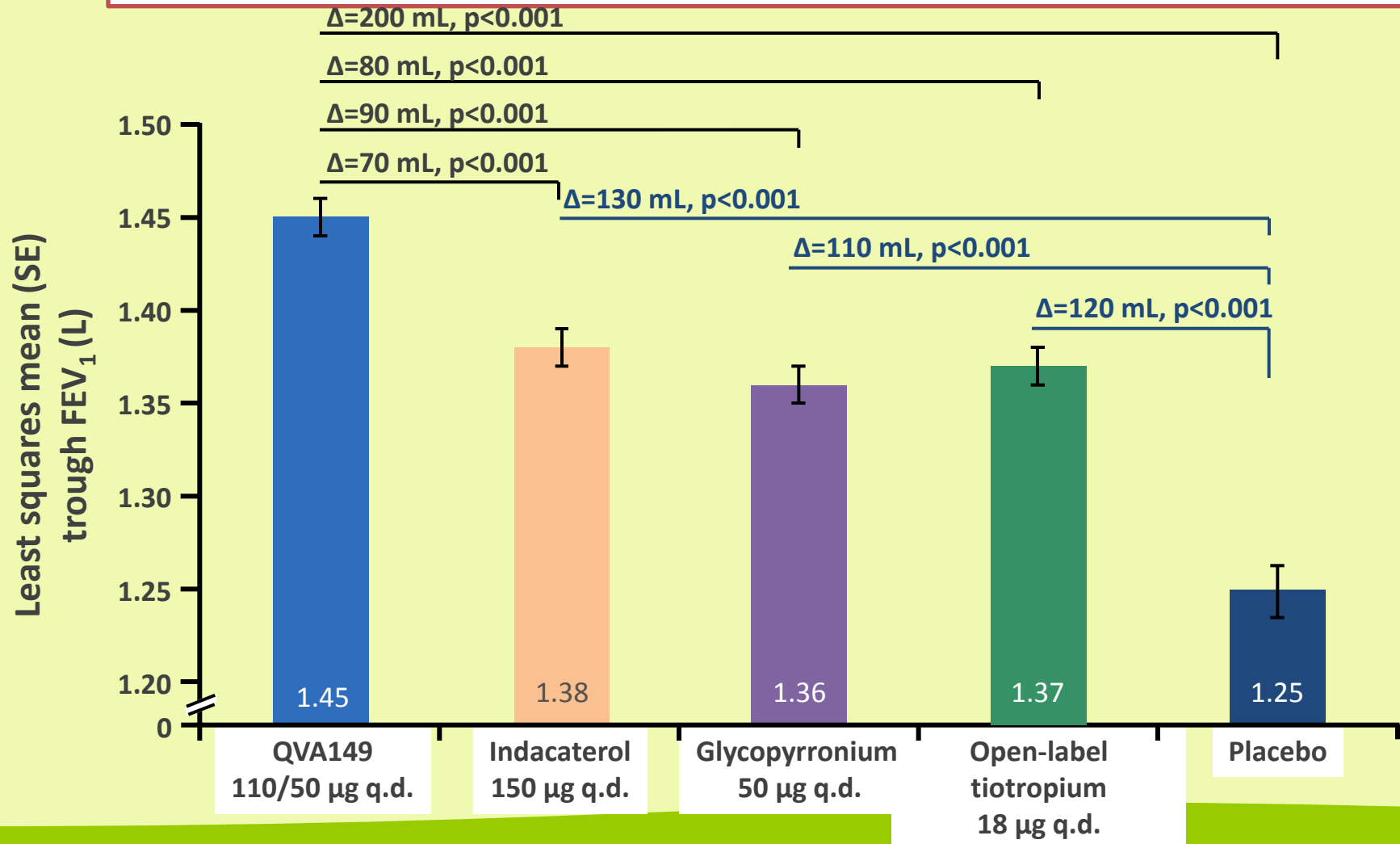
Visit 1

Visit 2

Visit 3

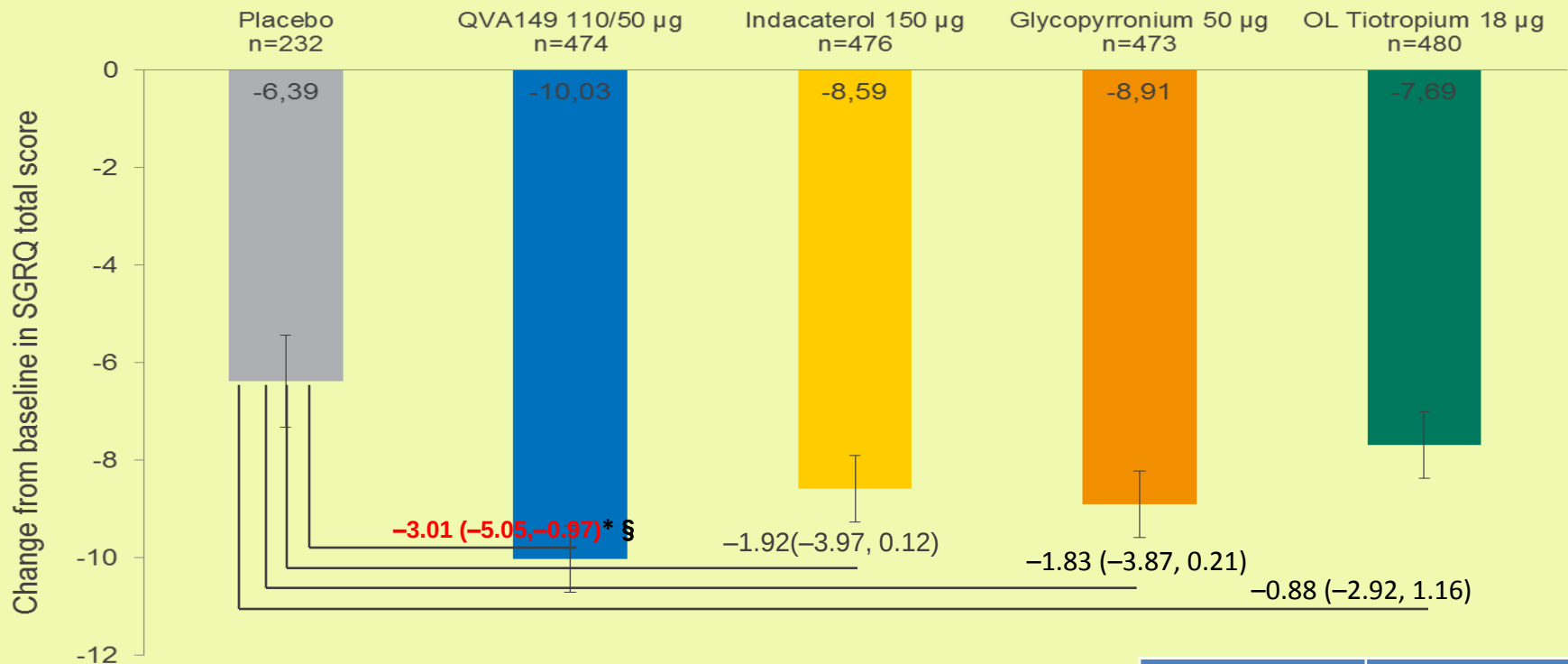
# ESTUDI SHINE

Millora el FEV<sub>1</sub> Valle al final de l'estudi amb diferències significatives respecte a tots els altres



# ESTUDI SHINE

Millora la qualitat de vida segons SGRQ a les 26st, però només és clínicament rellevant respecte a placebo



■ QVA vs pbo \* $p < 0.002$

■ QVA vs tio § $p = 0.009$

>4 points

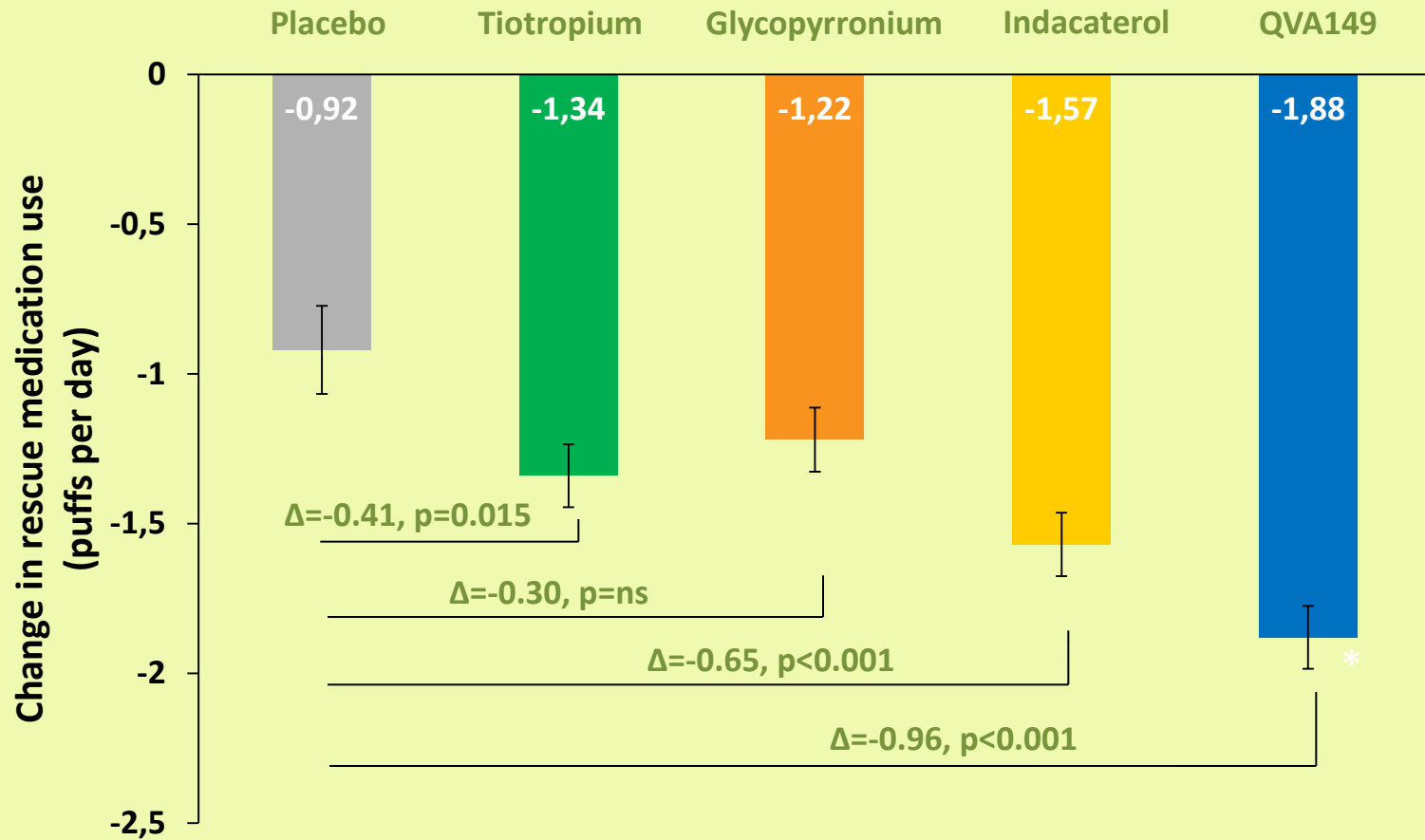
63,7% pat.

>8 points

51,3% pat.

# ESTUDI SHINE

Redueix l'ús de medicació de rescat a les 26st de manera significativa respecte a totes les monoteràpies

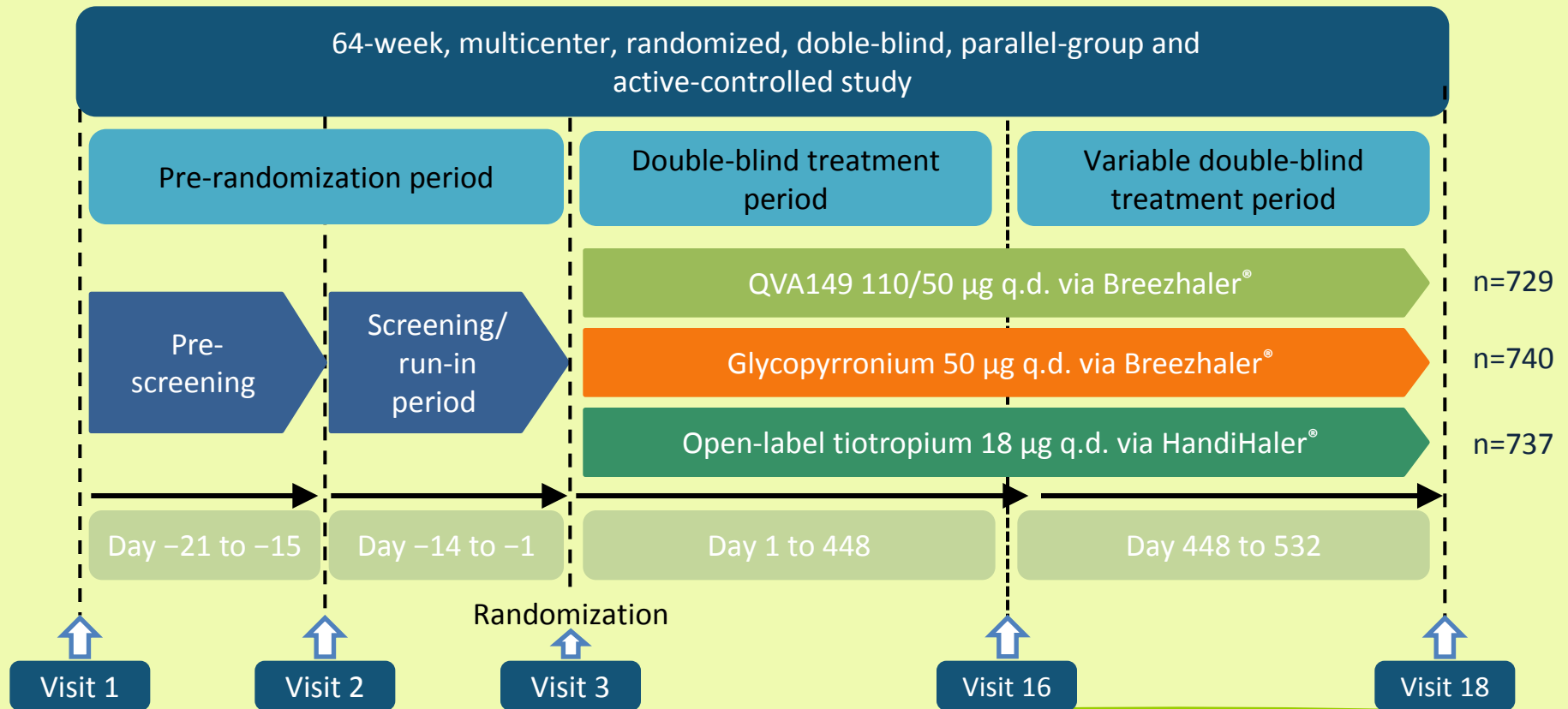


## Bon perfil de seguretat

|                                                               | <b>QVA149<br/>(n=1076)</b> | <b>Indacaterol<br/>(n=476)</b> | <b>Glycopyrronium<br/>(n=473)</b> | <b>Tiotropium<br/>(n=519)</b> | <b>SFC<br/>(n=264)</b> | <b>Placebo<br/>(n=345)</b> |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------|----------------------------|
| <b>AEs leading to permanent discontinuation of study drug</b> | 37 (3.4)                   | 24 (5.0)                       | 14 (3.0)                          | 10 (1.9)                      | 27 (10.2)              | 16 (4.6)                   |
| <b>SAE<br/>(≥1% patients in QVA149 group)</b>                 |                            |                                |                                   |                               |                        |                            |
| <b>Total</b>                                                  | 59 (5.5)                   | 26 (5.5)                       | 29 (6.1)                          | 20 (3.9)                      | 14 (5.3)               | 19 (5.5)                   |
| <b>COPD worsening</b>                                         | 17 (1.6)                   | 15 (3.2)                       | 9 (1.9)                           | 7 (1.3)                       | 3 (1.1)                | 9 (2.6)                    |
| <b>Deaths</b>                                                 | 3 (0.3)                    | 2 (0.4)                        | 1 (0.2)                           | 3 (0.6)                       | 1 (0.4)                | 0                          |
| <b>CCV AEs</b>                                                | 19 (1.8)                   | 12 (2.5)                       | 14 (3.0)                          | 9 (1.7)                       | 6 (2.3)                | 9 (2.6)                    |
| <b>CCV SAEs</b>                                               | 6 (0.6)                    | 4 (0.8)                        | 6 (1.3)                           | 3 (0.6)                       | 3 (1.1)                | 1 (0.3)                    |
| <b>Total MACE events</b>                                      | 3 (0.3)                    | 2 (0.4)                        | 3 (0.6)                           | 3 (0.6)                       | 1 (0.4)                | 0                          |
| <b>Atrial fibrillation/flutter events</b>                     | 9 (0.8)                    | 7 (1.5)                        | 10 (2.1)                          | 7 (1.3)                       | 7 (2.7)                | 2 (0.6)                    |

# ESTUDI SPARK

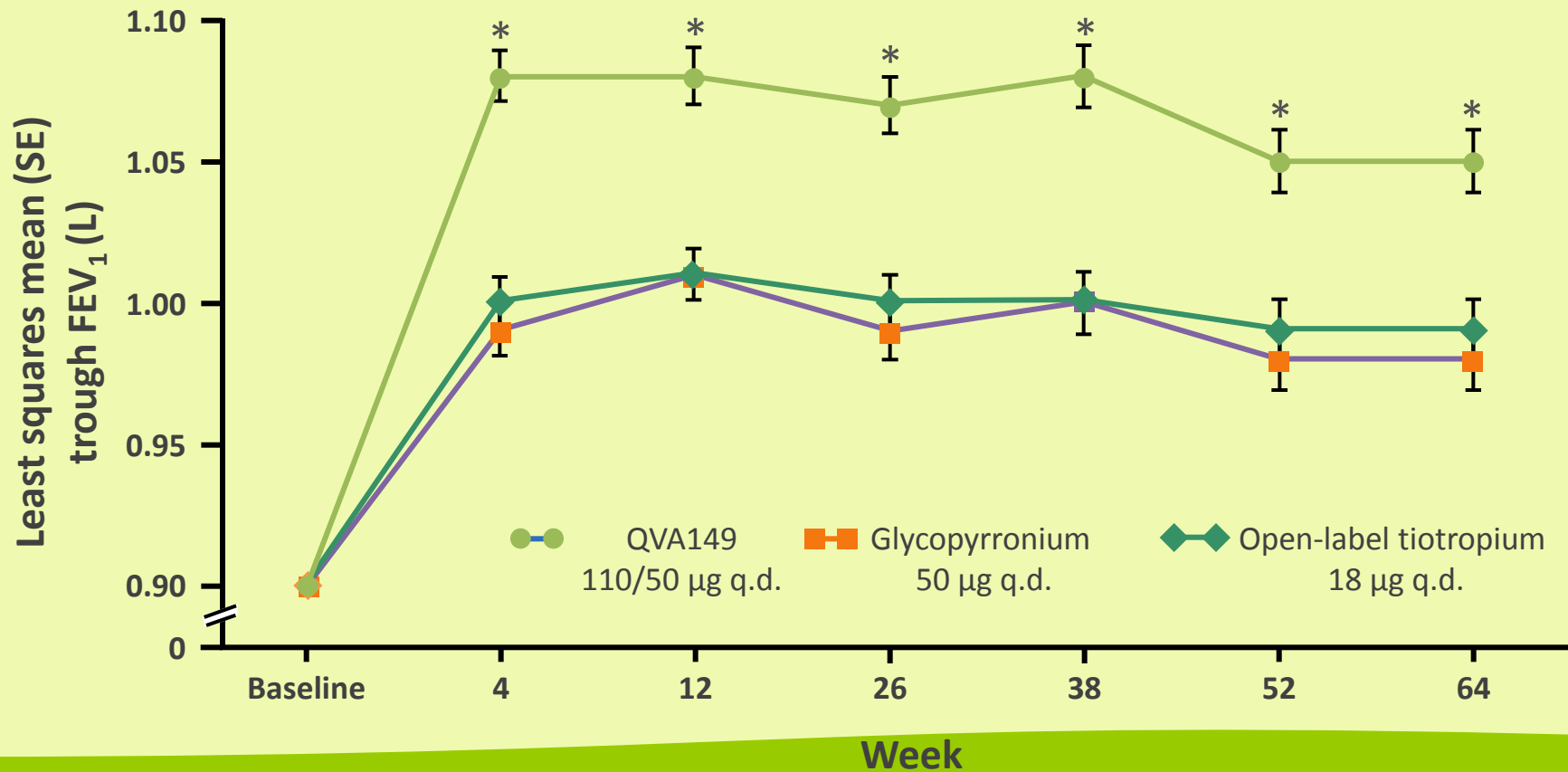
- Estudi per valorar reducció d'exacerbacions de 64st de durada
- Doble cec, aleatori, multicèntric
- N = 2.205. FEV1 < 50%. 1 o més exacerbacions el darrer any



# ESTUDI SPARK

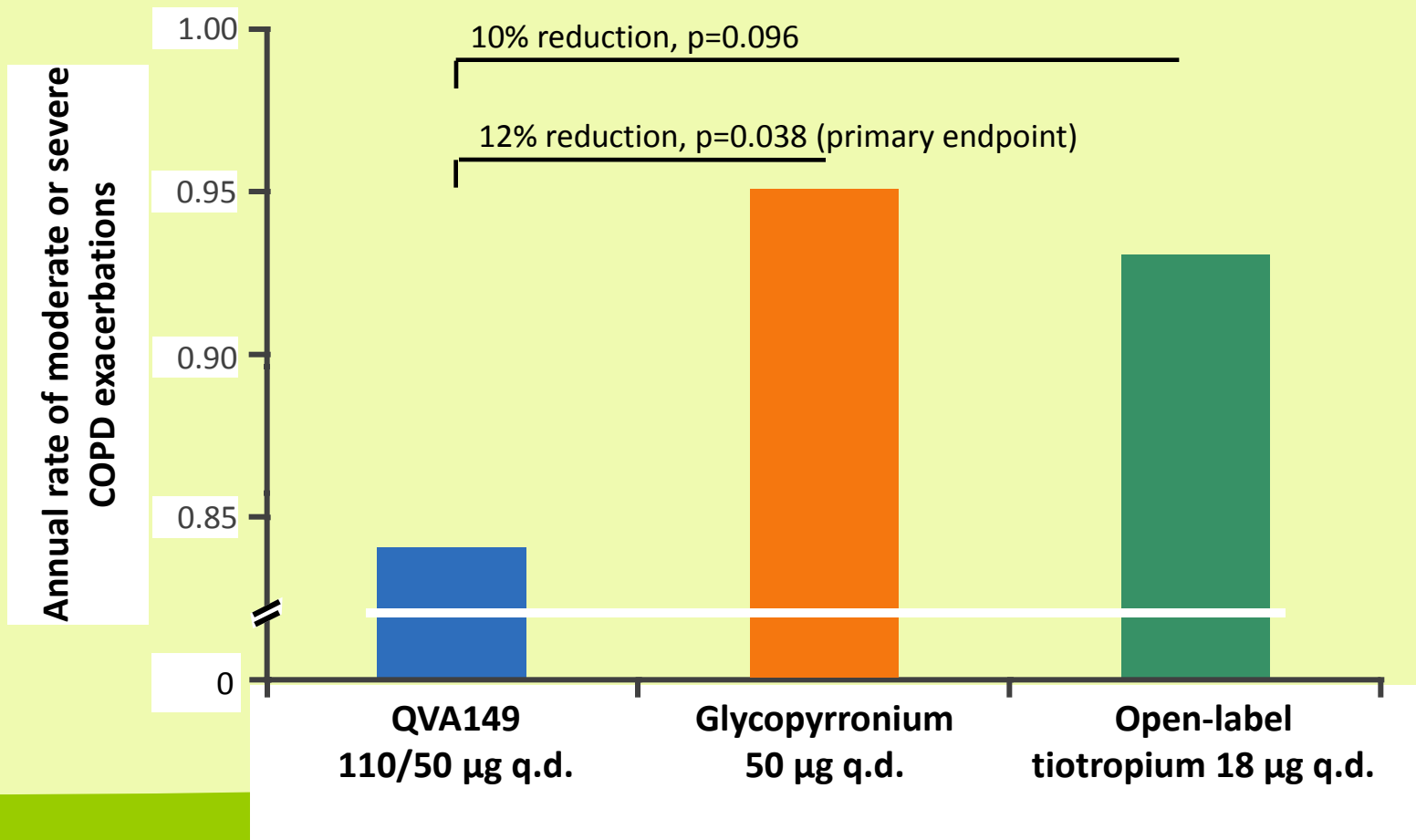
Indacaterol + Glicopirroni millora el FEV<sub>1</sub> valle a les 64st, amb diferències significatives respecte monoteràpies

\*At all time points,  $p < 0.001$  vs glycopyrronium and open-label tiotropium



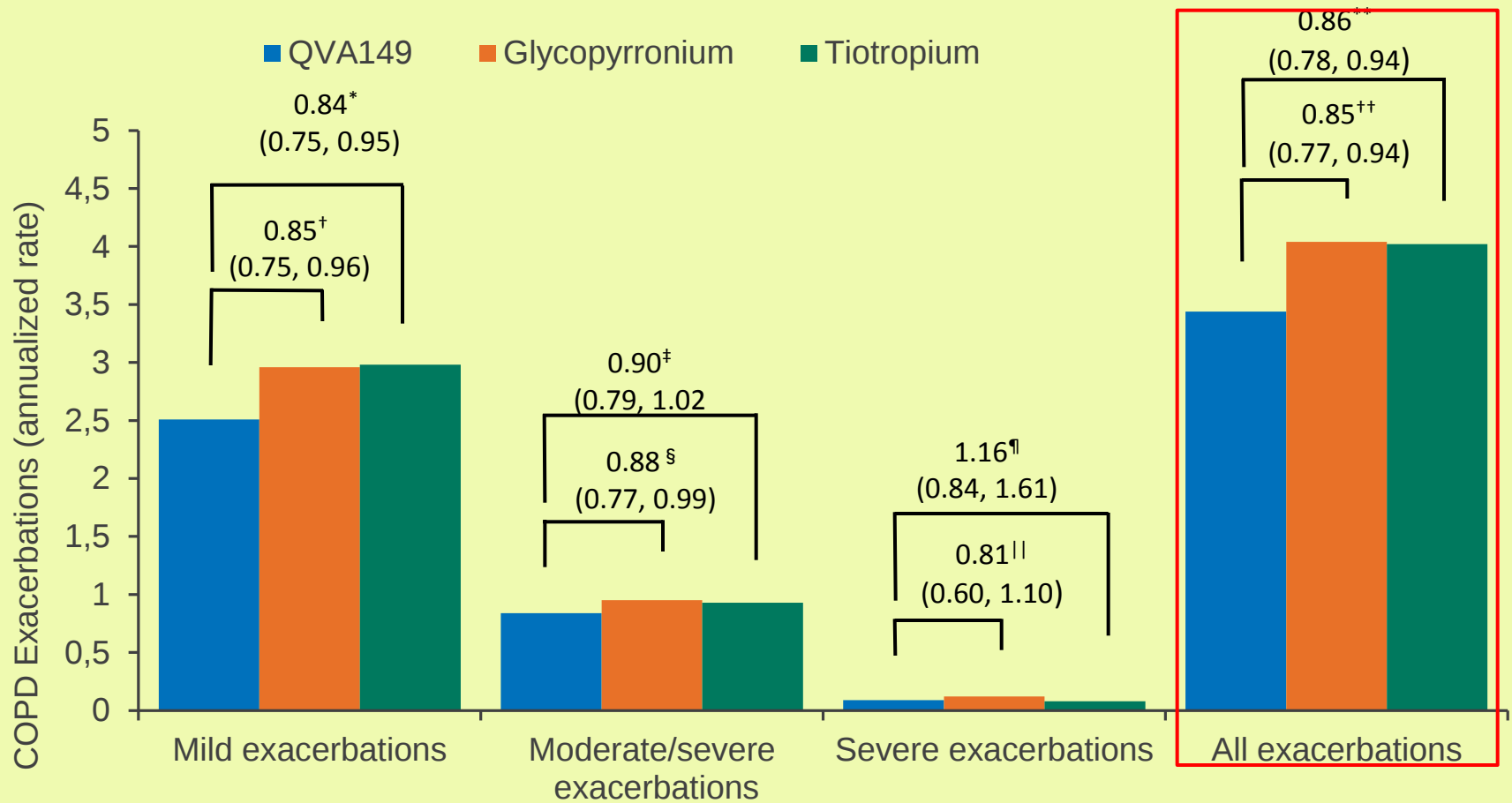
# ESTUDI SPARK

Reducció de les exacerbacions moderades-severes de manera significativa a les 64st respecte a Glicopirroni però no respecte a Tiotropi



# ESTUDI SPARK

Indacaterol + Glicopirroni si que redueix el GLOBAL d'exacerbacions, però sense significació clínica (<20%)



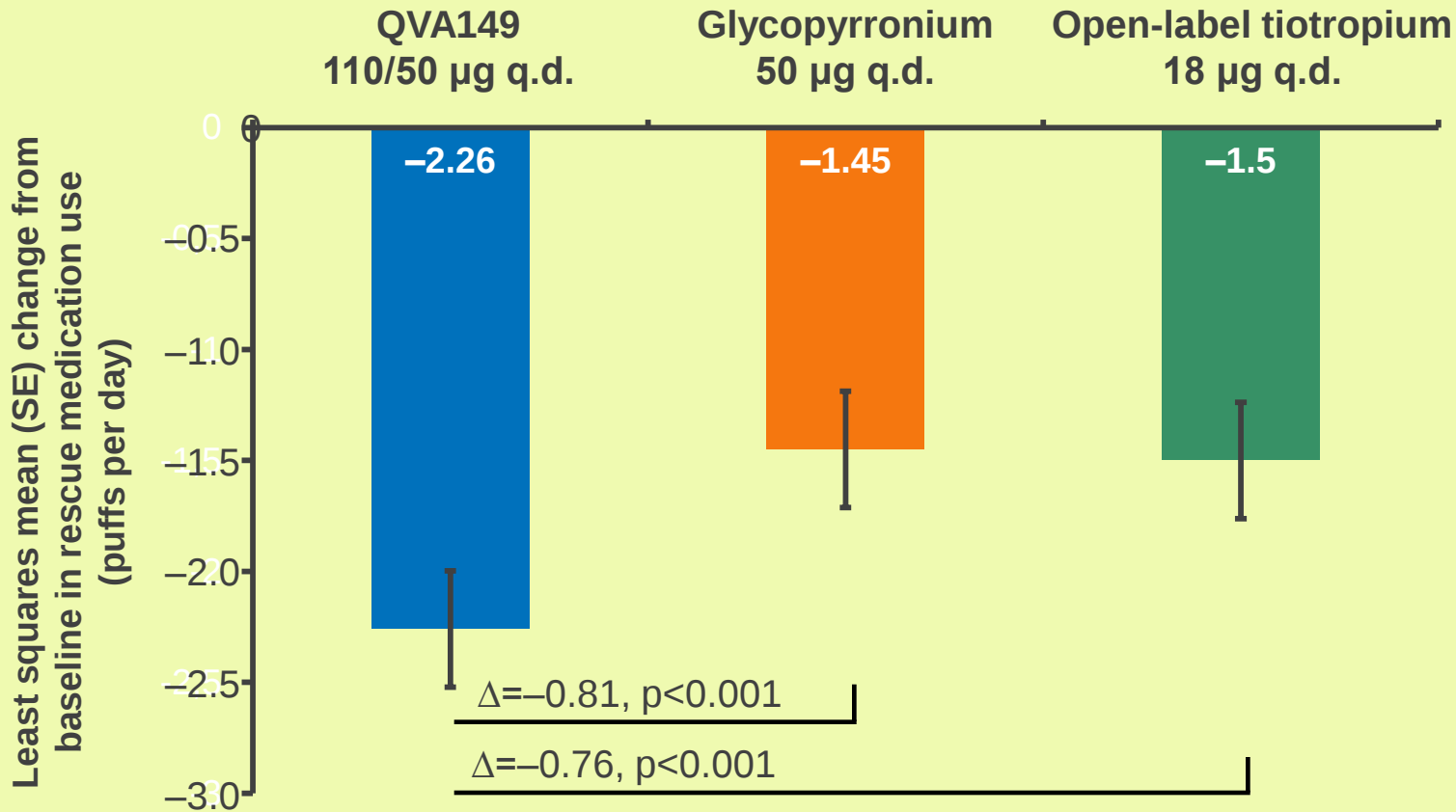
Values are rate reduction (95% CI); n numbers per treatment group:

QVA149 n=729; glycopyrronium n=739; tiotropium n=737.

\*p=0.0052, <sup>†</sup>p=0.0072, <sup>‡</sup>p=0.096, <sup>§</sup>p=0.038, <sup>¶</sup>p=0.36, <sup>||</sup>p=0.18, \*\*p=0.0017, <sup>††</sup>p=0.0012 Medzicha et al. Lancet Respir 2013

# ESTUDI SPARK

Reducció significativa en l'ús de medicació de rescat



# OLODATEROL

# OLODATEROL

- Dosi de 5 mcg administrat en 2 puff de 2,5mcg
- Durada d'acció 24h
- Dispositiu Respimat



# OLODATEROL

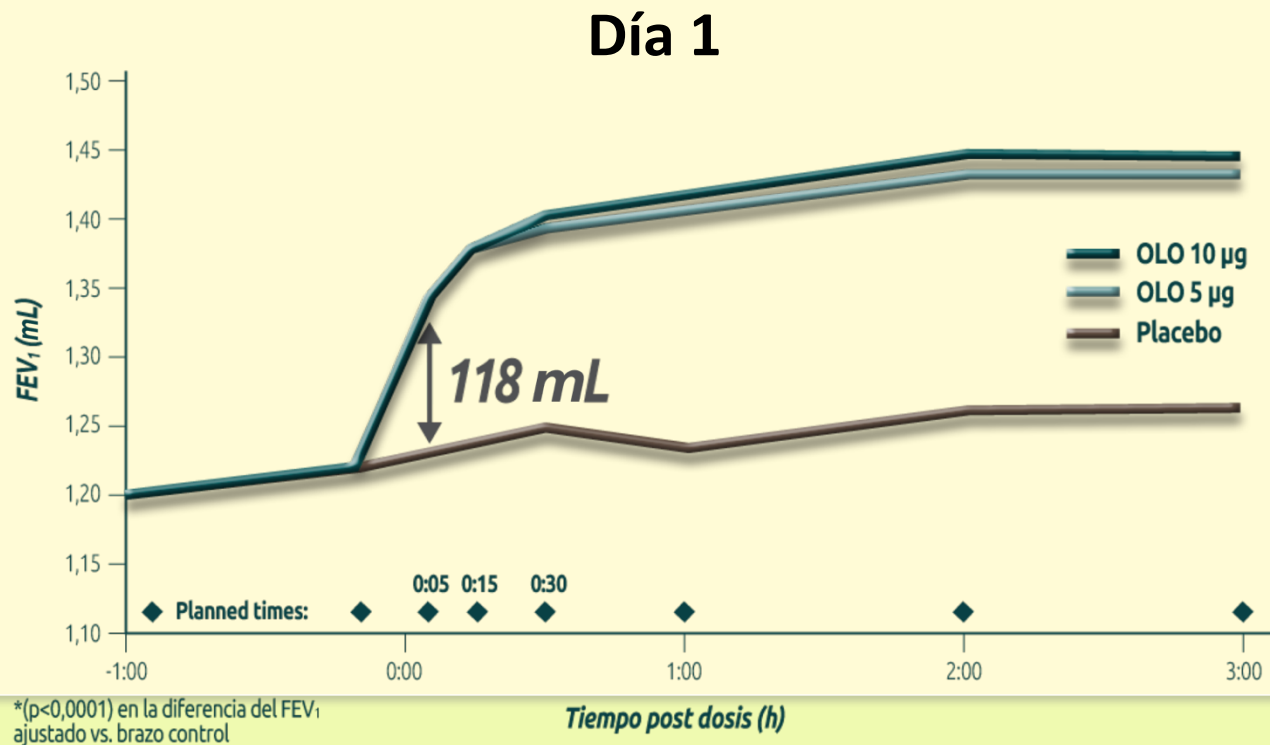
| Estudio                             | Eficacia y seguridad                                              |                                                                            | Función pulmonar durante 24 horas                                                 |                                                                                   | Esfuerzo                                                                                                                   |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | 1222.11 /.12*                                                     | 1222.13 /.14+                                                              | 1222.24 /.25**                                                                    | 1222.39 /.40***                                                                   | 1222.37 /.38****                                                                                                           |
| Diseño                              | Grupos paralelos                                                  | Grupos paralelos                                                           | Cruzado 4 x 4                                                                     | Cruzado 4 x 4                                                                     | Cruzado 3 x 3                                                                                                              |
| Duración                            | 48 semanas                                                        | 48 semanas                                                                 | 6 semanas                                                                         | 6 semanas                                                                         | 6 semanas                                                                                                                  |
| Dosis Olodaterol                    | 5 y 10 µg<br>una vez al día                                       | 5 y 10 µg<br>una vez al día                                                | 5 y 10 µg<br>una vez al día                                                       | 5 y 10 µg<br>una vez al día                                                       | 5 y 10 µg<br>una vez al día                                                                                                |
| Comparador                          | • Placebo                                                         | • Placebo<br>• Formoterol                                                  | • Placebo<br>• Formoterol                                                         | • Placebo<br>• Tiotropio<br>(HandiHaler®)                                         | • Placebo                                                                                                                  |
| Criterios principales de valoración | • AUC <sub>0-3</sub> FEV <sub>1</sub><br>• FEV <sub>1</sub> valle | • AUC <sub>0-3</sub> FEV <sub>1</sub><br>• FEV <sub>1</sub> valle<br>• TDI | • AUC <sub>0-12</sub> FEV <sub>1</sub><br>• AUC <sub>12-24</sub> FEV <sub>1</sub> | • AUC <sub>0-12</sub> FEV <sub>1</sub><br>• AUC <sub>12-24</sub> FEV <sub>1</sub> | • Tiempo de resistencia al esfuerzo                                                                                        |
| Criterios secundarios de valoración |                                                                   | • Calidad de vida (SGRQ)                                                   | • AUC <sub>0-24</sub> FEV <sub>1</sub>                                            | • AUC <sub>0-24</sub> FEV <sub>1</sub>                                            | • CI<br>• Dificultad para respirar (escala de Borg)<br><a href="http://clinicaltrials.gov/">http://clinicaltrials.gov/</a> |

\*NCT00782210 / NCT00782509 + NCT00782210 / NCT00782509 \*\*NCT00931385 / NCT00932646 \*\*\*NCT01040689 / NCT01040728 \*\*\*\*NCT01040130 / NCT01040793

SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire

# OLODATEROL

70% de l'acció als 5 minuts de l'administració i millora del FEV<sub>1</sub> des de la primera dosi

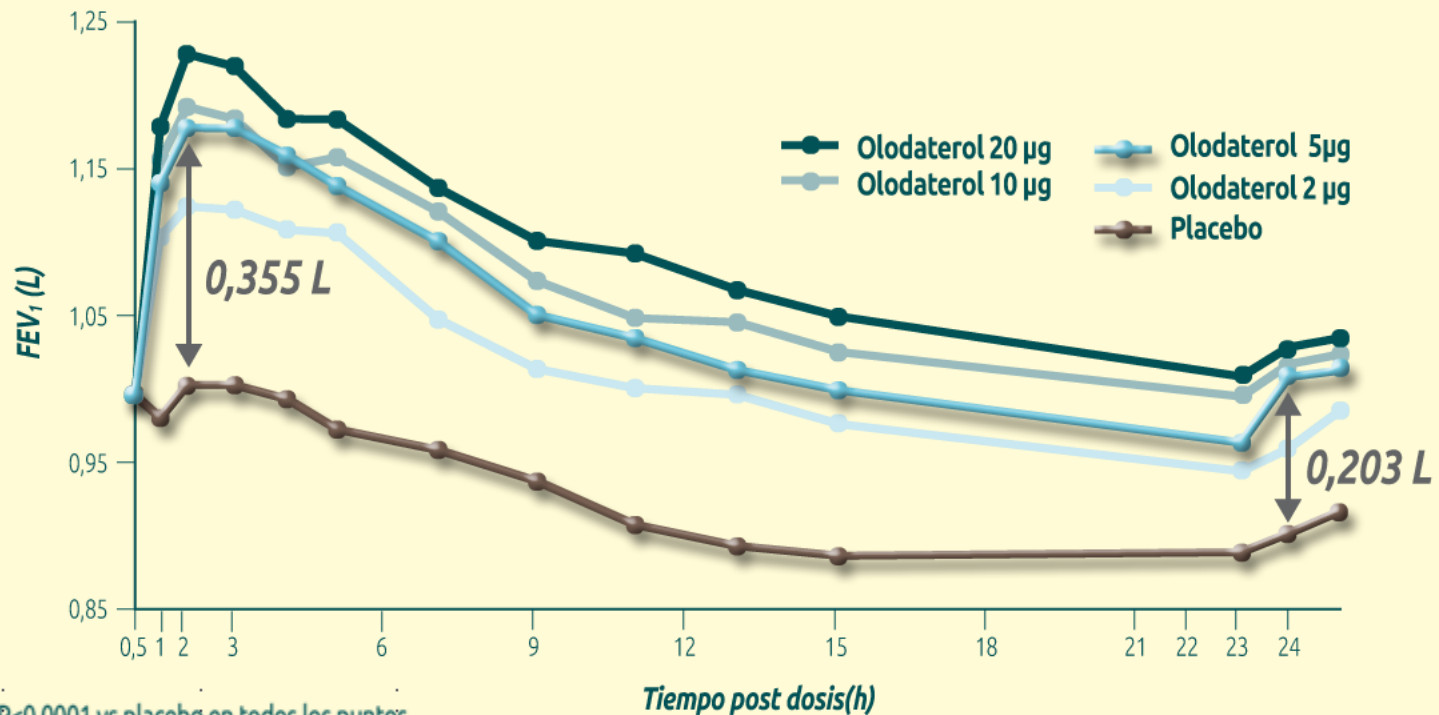


Modificado de Fergusson G.T. et al. International Journal of COPD 2014; 9 629-645

# OLODATEROL

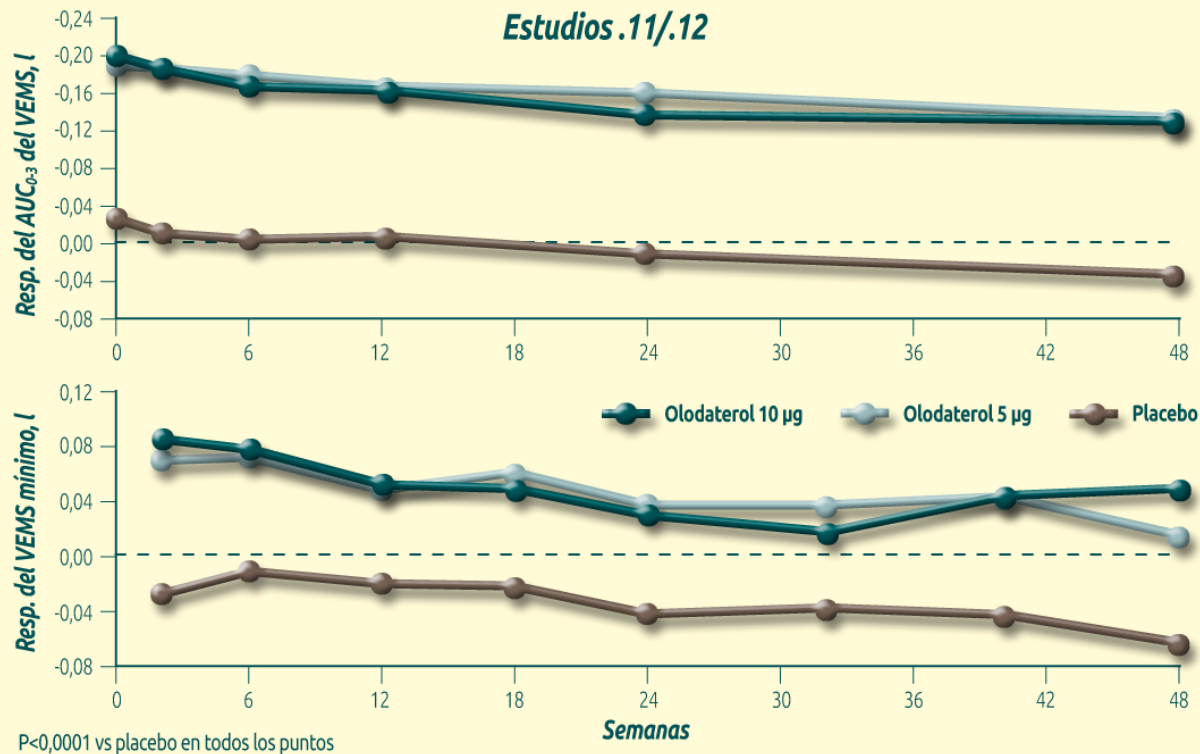
Millora significativa del FEV<sub>1</sub> i també del FEV<sub>1</sub> valle

*FEV<sub>1</sub> durante 24 horas después de dosis únicas de olodaterol (2-20 µg)*



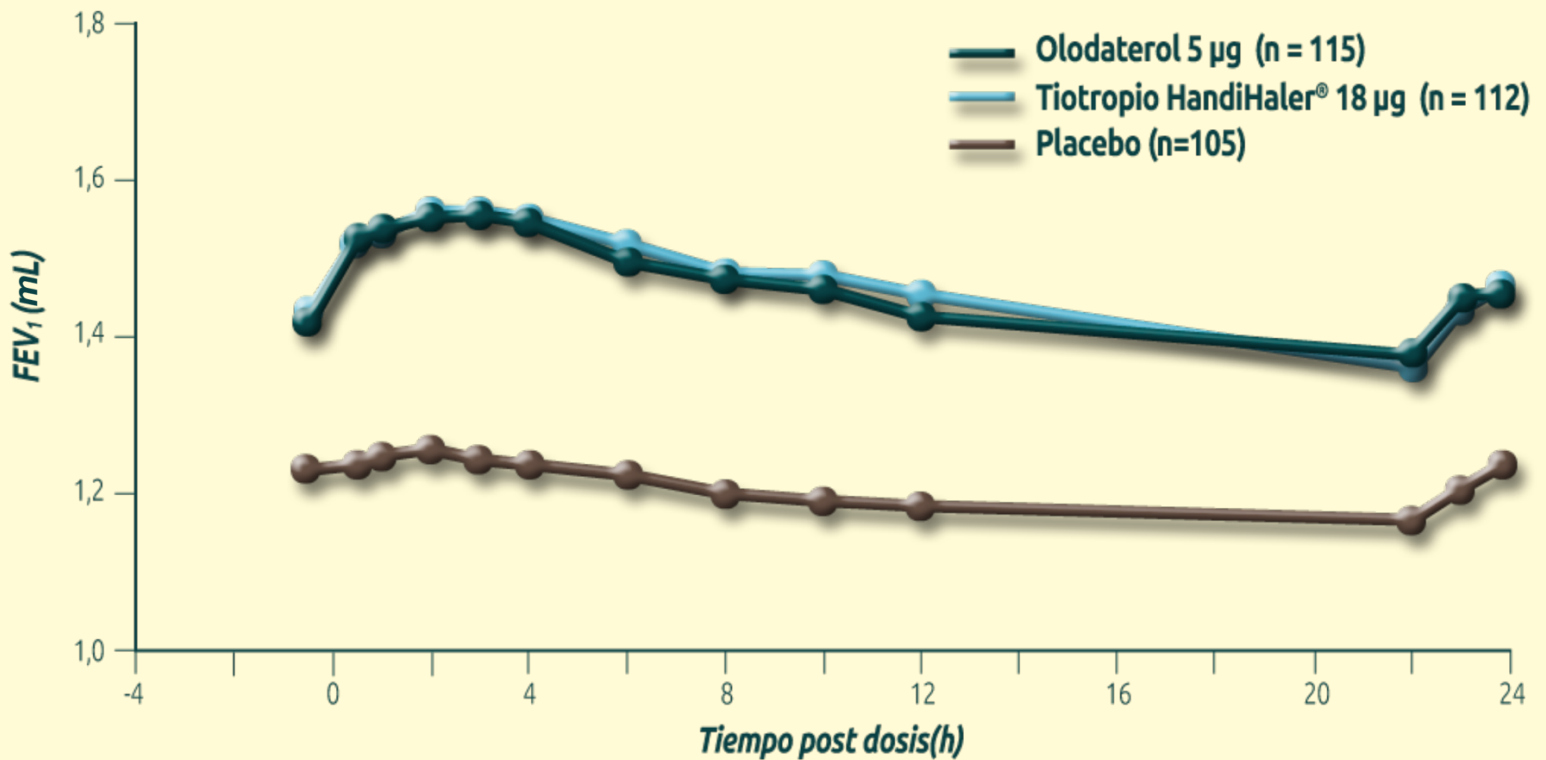
# OLODATEROL

- Millora significativa de la  $AUC_{0-3h}$  del  $FEV_1$  i el  $FEV_1$  valle durant 48st



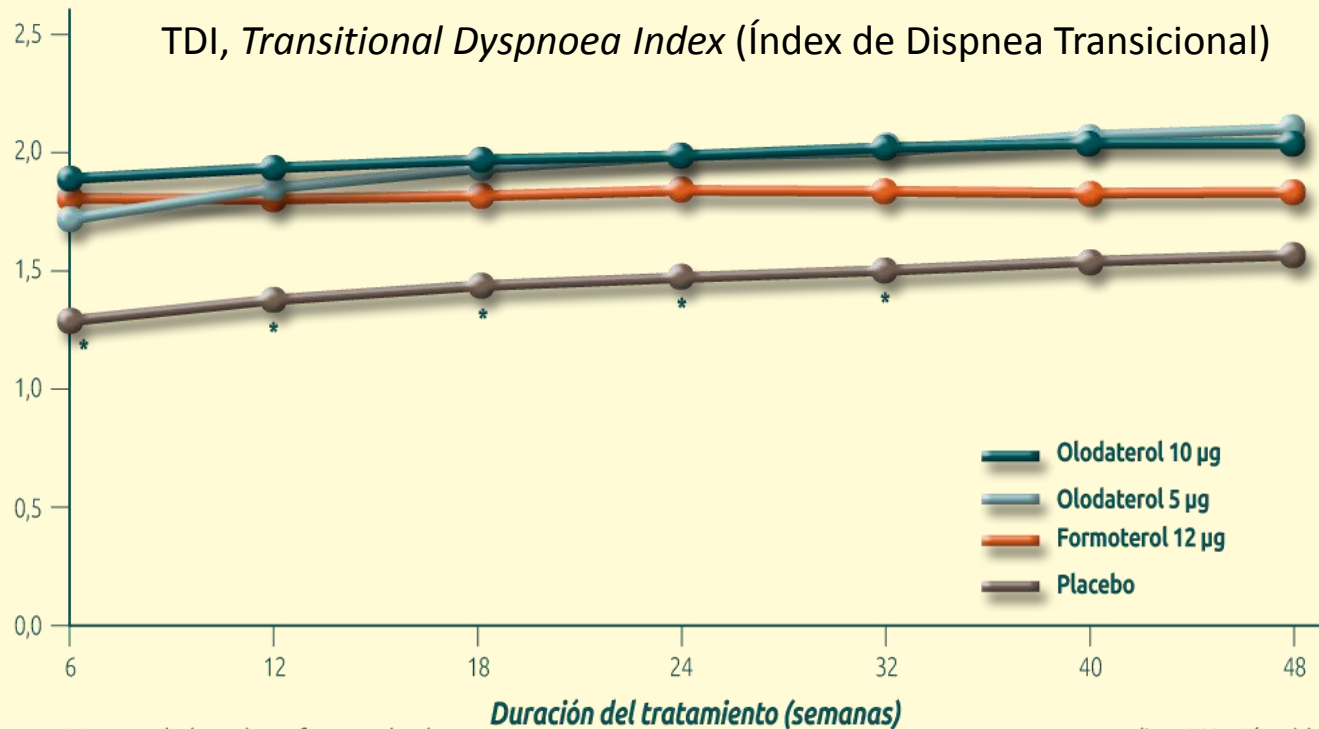
# OLODATEROL

Eficàcia broncodilatadora comparable a Tiotropi (FEV<sub>1</sub>)



# OLODATEROL

Millora clínicament significativa sobre la dispnea

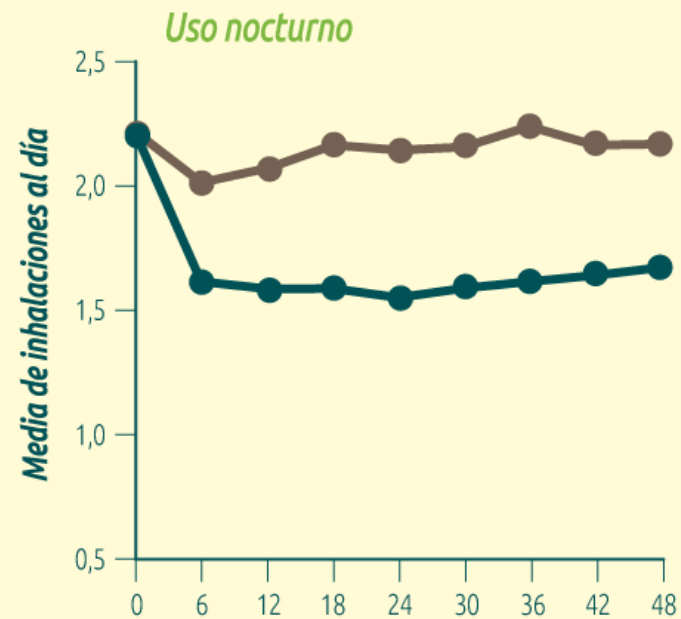
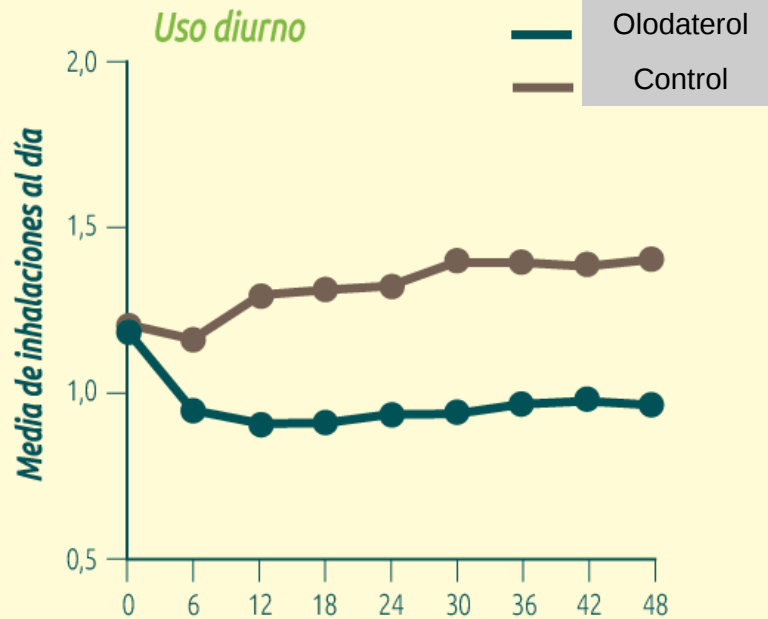


Modificado de Koch A et al. International Journal of COPD

Estudis 1222.13/14 (1)

# OLODATEROL

Reducció significativa d'ús de medicació de rescat front a grup control



*Estudios 1222.11/.12 (conjunto de datos combinado)*

Construido de datos de Fergusson G.T. et al. International Journal of COPD 2014; 9 629-645

Estudis 1222.11, 1222.12, 1222.13 y 1222.14

# OLODATEROL

## Bon perfil de seguretat a les 48st

|                                                                  | <b>Placebo<br/>(n = 885)</b> | <b>Olodaterol 5 µg<br/>(n = 876)</b> | <b>Olodaterol 10 µg<br/>(n = 883)</b> | <b>Formoterol<br/>(n = 460)</b> |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Pacientes con cualquier AA, %                                    | 70,8                         | 71,0                                 | 72,7                                  | 69,1                            |
| AA de intensidad grave                                           | 13,2                         | 12,4                                 | 13,5                                  | 12,4                            |
| AA relacionados con el tratamiento definidos por el investigador | 8,9                          | 7,2                                  | 5,9                                   | 11,3                            |
| AAG                                                              | 16,4                         | 15,8                                 | 16,6                                  | 15,0                            |
| Mortales (durante el tratamiento), % (n)                         | 1,5 (13)                     | 1,5 (13)                             | 1,9 (17)                              | 2,2 (10)                        |
| Potencialmente mortales de forma inmediata                       | 1,0                          | 0,7                                  | 1,0                                   | 1,3                             |
| Discapacidad/incapacidad                                         | 0,1                          | 0,1                                  | 0,5                                   | 0,7                             |
| Con necesidad de hospitalización                                 | 14,5                         | 13,9                                 | 14,9                                  | 11,3                            |
| Que prolongan la hospitalización                                 | 0,6                          | 0,5                                  | 1,0                                   | 0,7                             |
| Otros                                                            | 1,5                          | 1,3                                  | 1,1                                   | 1,7                             |

AA, acontecimiento adverso; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AAG, acontecimiento adverso grave

McGarvey L, et al. *Poster P3633*, ERS 2013;  
Datos de archivo: IEC: 1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14

# RESUM OLODATEROL

Efecte broncodilatador ràpid i mantingut durant 48st

Millora dispnea i medicació de rescat

Bon perfil de seguretat

# OLODATEROL + TIOTROPI

# Estudi ANHELTO<sup>®</sup> 1 i 2

**Olodaterol/Respimat<sup>®</sup> + Tiotropio/HandiHaler<sup>®</sup> (n = 560)**

**Placebo/Respimat<sup>®</sup> + Tiotropio/HandiHaler<sup>®</sup> (n = 560)**

**Visita 1**  
**Semana 2**  
**Período basal**

**Visita 2**  
**Semana 0**  
**Aleatorización**

**Visita 3**  
**Semana 4**

**Visita 4**  
**Semana 12**

## **Criteris principals de valoració:**

- FEV<sub>1</sub> mínim
- AUC<sub>0-3</sub> del FEV<sub>1</sub>

## **Criteris secundaris de valoració:**

- SGRQ
- FEV<sub>1</sub> màxim
- AUC<sub>0-3h</sub> de la CVF
- CVF màxima i mínima
- Medicació de rescat

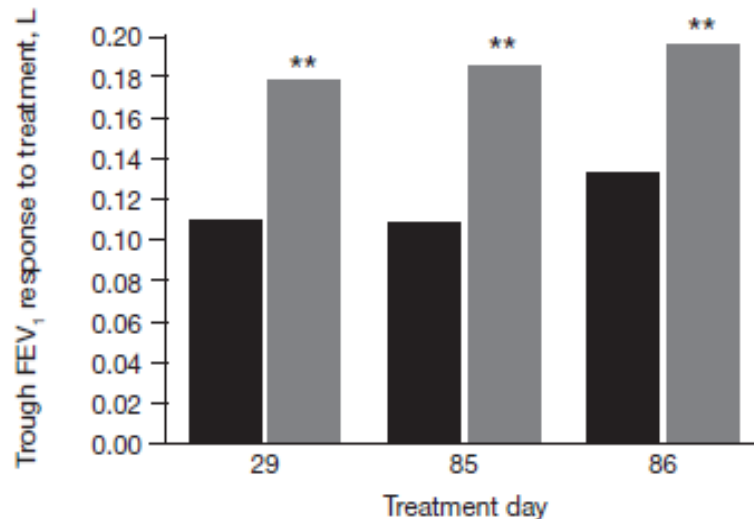
Aleatoritzat, doble cec, grups paral·lels

N: 1120 x 2 estudis (Total 2240)

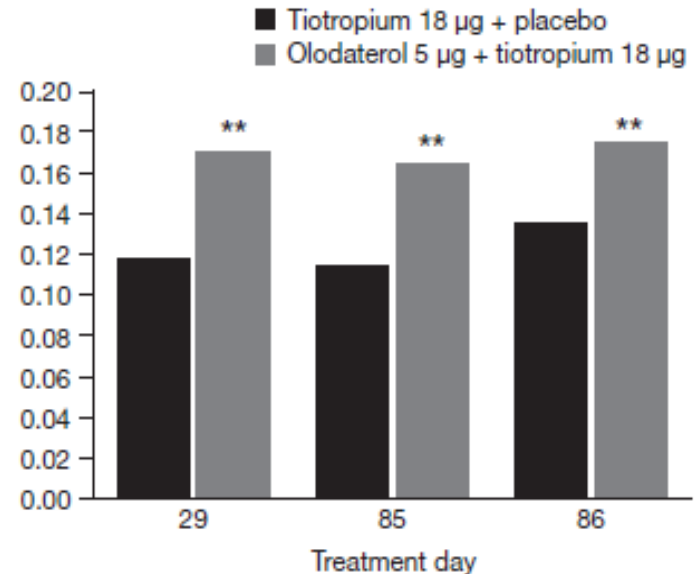
# Estudi ANHELTO<sup>®</sup> 1 i 2

Millora significativa del FEV<sub>1</sub> al grup de Olodaterol + Tiotropi respecte Tiotropi sol

(A) ANHELTO 1



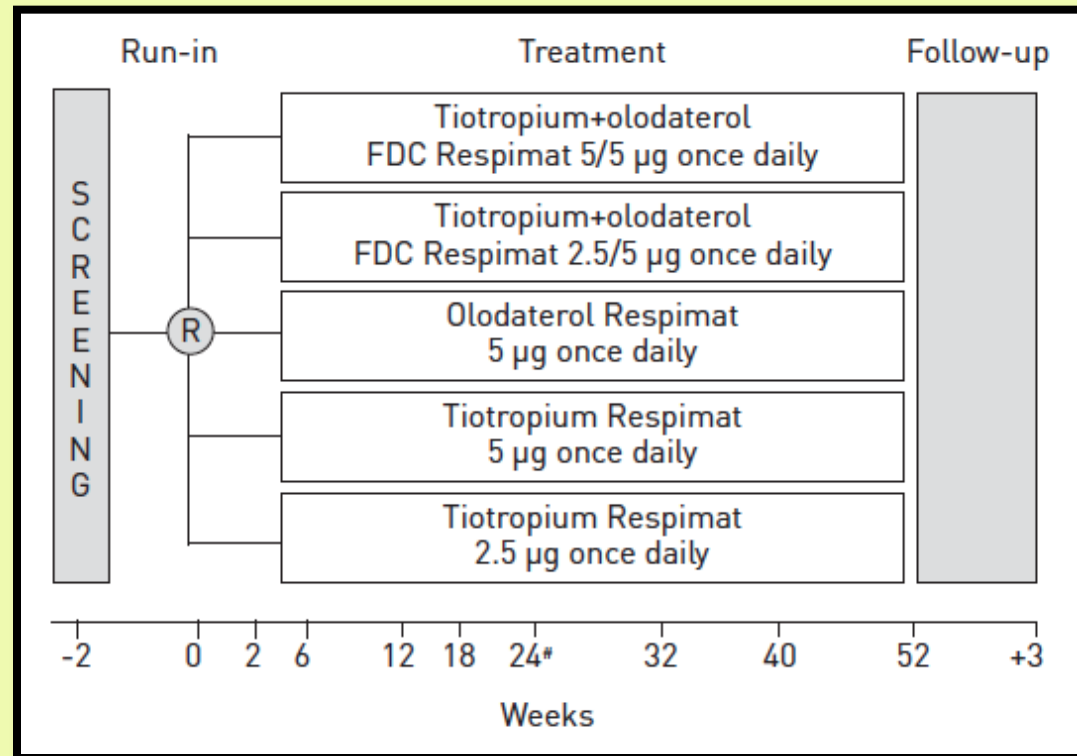
(B) ANHELTO 2



\*\*P<0.01 (olodaterol+tiotropium versus tiotropium+placebo); n=1132 (ANHELTO 1), n=1135 (ANHELTO 2)

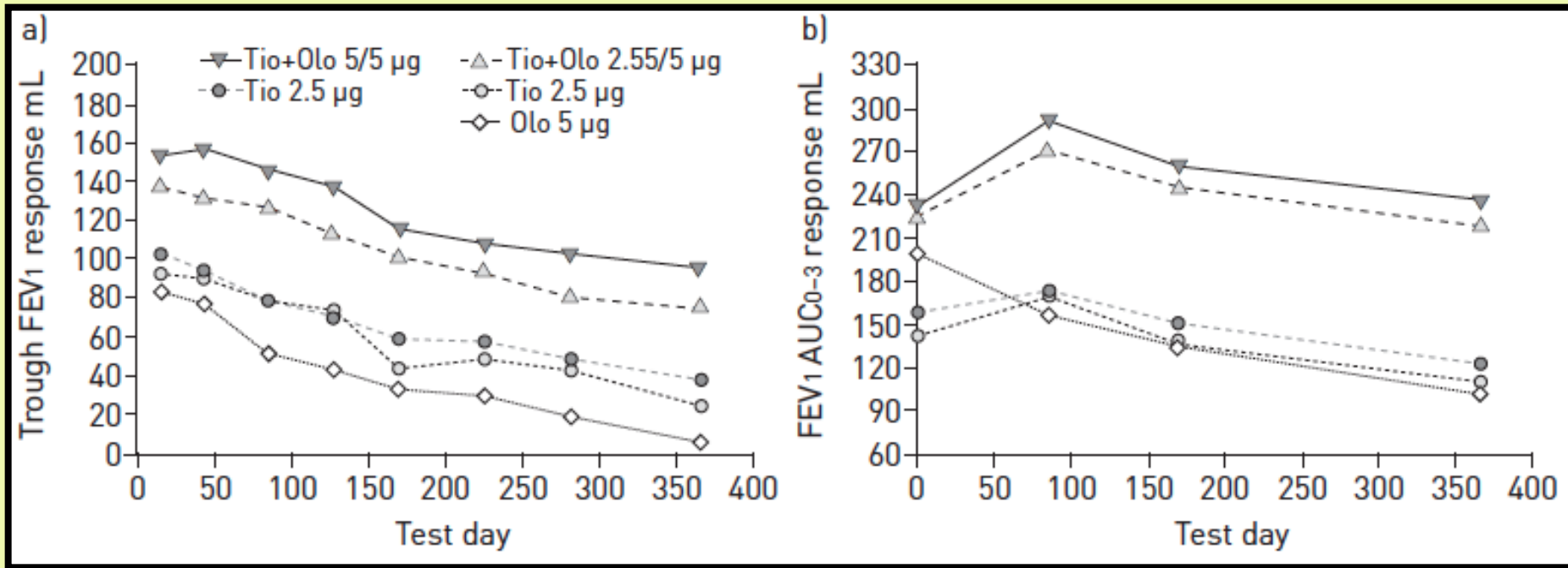
# Estudi TONADO®

- Estudi d'eficàcia i seguretat de O+T en dosi fixa respecte Olodaterol o Tiotropi per separat
- MPOC GOLD 2-4
- N = 5162



# Estudi TONADO®

La combinació Olodaterol + Tiotropi millora significativament el FEV1 valle i FEV1 AUC<sub>0-3</sub> respecte els monocomponents per separat



La combinació Olodaterol + Tiotropi millora significativament la puntuació a SGRQ respecte monocomponents amb rellevància clínica (> 4 punts)

TABLE 5 St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score at 24 weeks (full analysis set): treatment comparisons

| Treatment comparison                  | SGRQ total score <sup>#</sup> | p-value | Responder analysis <sup>¶</sup> odds ratio <sup>\$, f</sup> | p-value |
|---------------------------------------|-------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Tiotropium+olodaterol 5/5 µg</b>   |                               |         |                                                             |         |
| versus olodaterol 5 µg                | -1.693±0.553 (-2.778--0.608)  | 0.0022  | 1.670±0.153 (1.395-1.999)                                   | <0.0001 |
| versus tiotropium 5 µg                | -1.233±0.551 (-2.313--0.153)  | 0.0252  | 1.426±0.131 (1.192-1.706)                                   | 0.0001  |
| <b>Tiotropium+olodaterol 2.5/5 µg</b> |                               |         |                                                             |         |
| versus olodaterol 5 µg                | -1.031±0.552 (-2.113-0.052)   | 0.0620  | 1.405±0.128 (1.175-1.679)                                   | 0.0002  |
| versus tiotropium 2.5 µg              | -0.456±0.548 (-1.531-0.618)   | 0.4051  | 1.157±0.105 (0.969-1.383)                                   | 0.1071  |
| versus tiotropium 5 µg                | -0.571±0.550 (-1.649-0.507)   | 0.2988  | 1.199±0.109 (1.004-1.433)                                   | 0.0453  |
| <b>Tiotropium+olodaterol 5/5 µg</b>   |                               |         |                                                             |         |
| versus tiotropium+olodaterol 2.5/5 µg | -0.662±0.545 (-1.731-0.407)   | 0.2249  | 1.189±0.108 (0.995-1.421)                                   | 0.0565  |

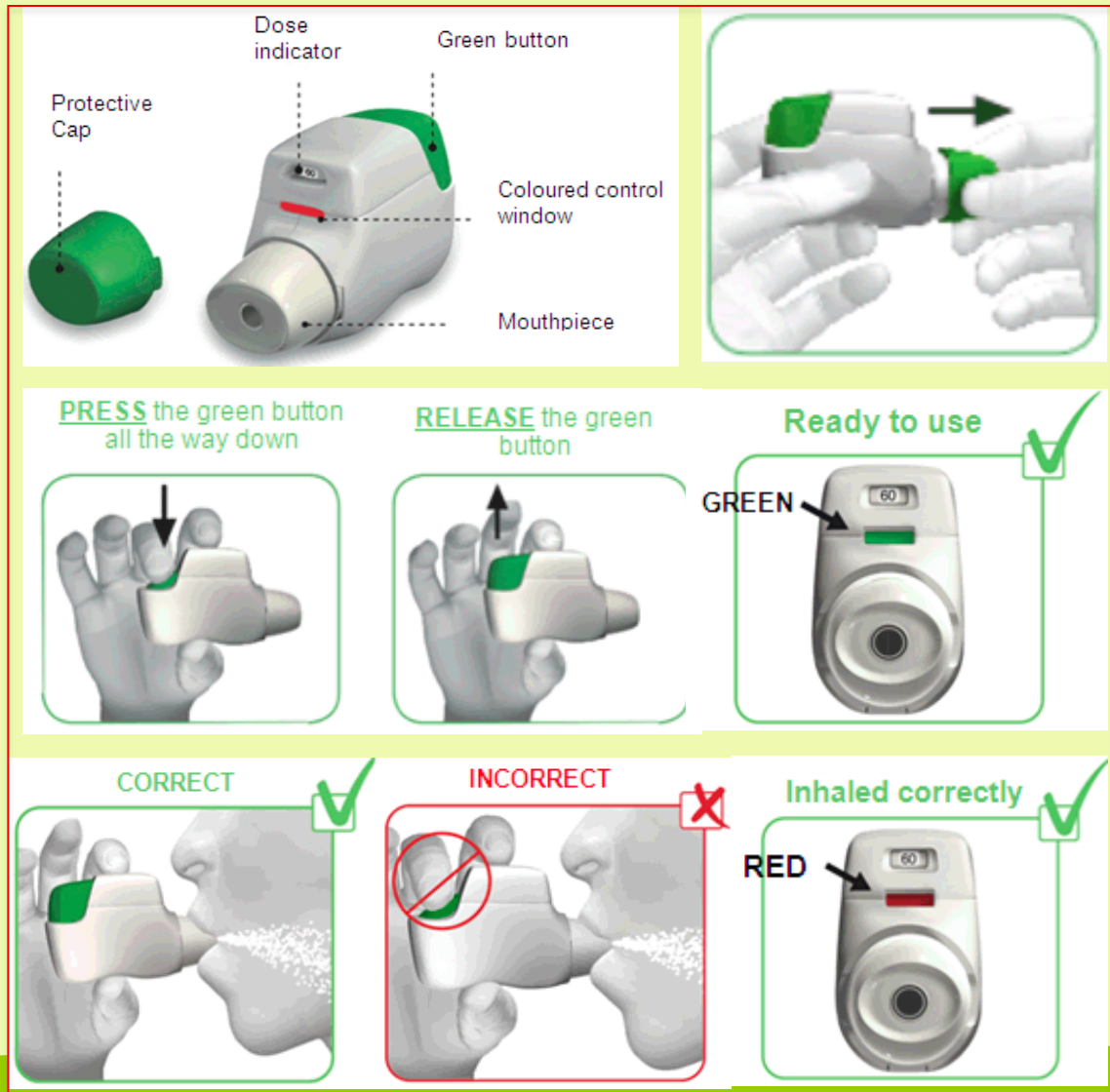
# ACLIDINI

# ACLIDINI

Dosi de 400mcg

Durada d'acció 12h

Dispositiu Genuair



# Estudi LAS 39

**COPD** JOURNAL OF CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE

COPD, 00:1–12, 2013  
ISSN: 1541-2555 print / 1541-2563 online  
Copyright © Informa Healthcare USA, Inc.  
DOI: 10.3109/15412555.2013.814626

**informa**  
healthcare

## ORIGINAL RESEARCH

### **Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide Compared with Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 6-week, Randomized, Controlled Phase IIIb Study**

Jutta Beier,<sup>1</sup> Anne-Marie Kirsten,<sup>2</sup> Robert Mróz,<sup>3</sup> Rosa Segarra,<sup>4</sup> Ferran Chuecos,<sup>4</sup> Cynthia Caracta,<sup>5</sup> and Esther Garcia Gil<sup>4</sup>

## **6 setmanes**

**Aleatorització  
ratio: 2:2:1**

**Aclidinium 400 µg BID (n=171)**

**Tiotropium 18 µg QD (n=158)**

**Placebo (n=85)**

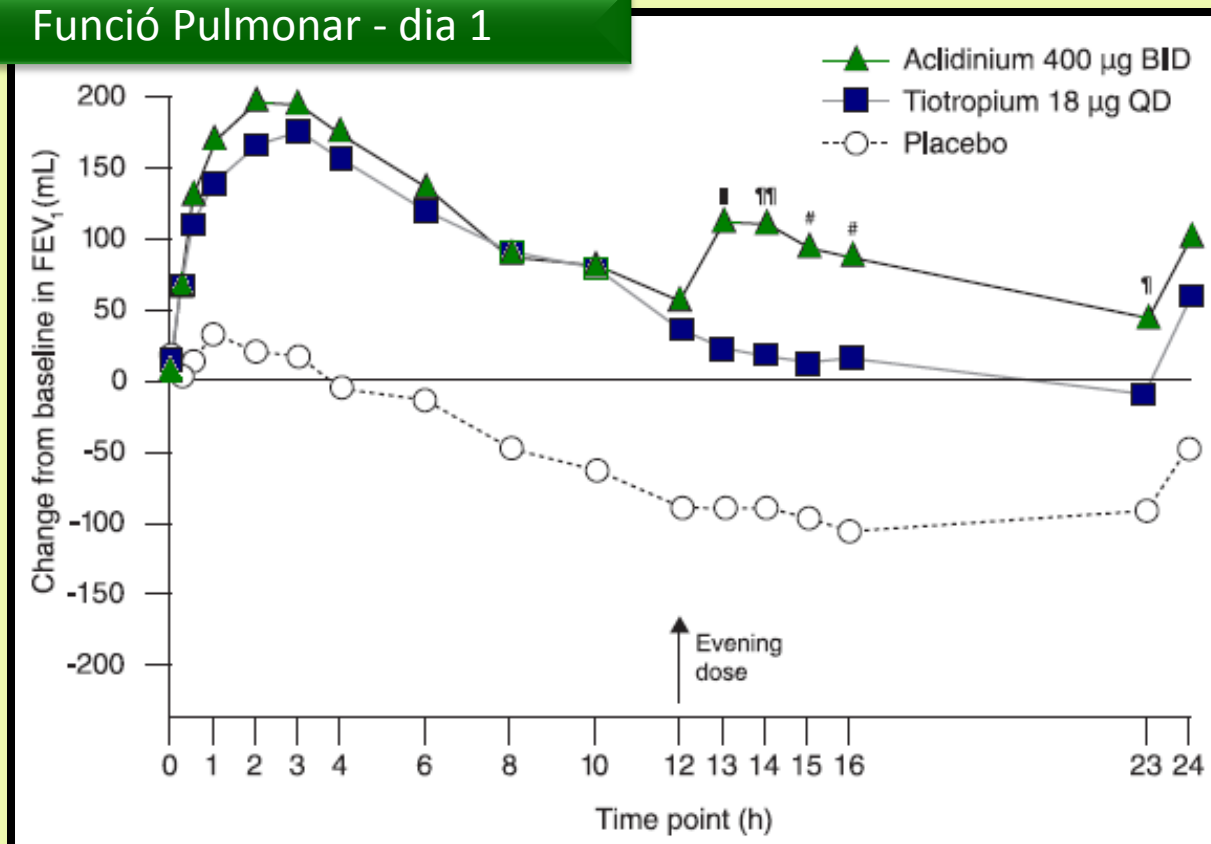
**Pre-inclusió**

**Seguiment**

# Estudi LAS 39

El dia 1 de tractament, presenta millora significativa de FEV<sub>1</sub>  
AUC 0-24 i FEV<sub>1</sub> AUC 12-24 respecte Tiotropi

## Funció Pulmonar - dia 1

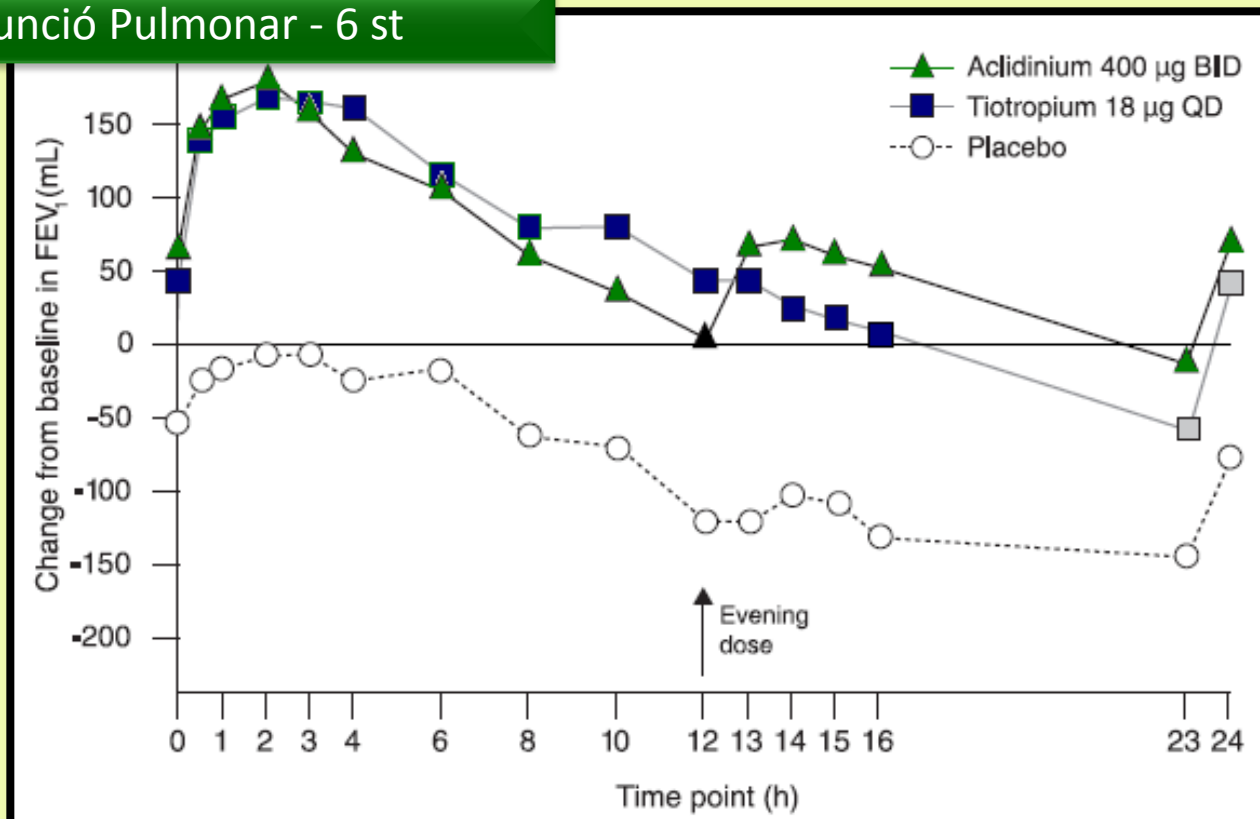


Change from baseline in FEV<sub>1</sub> over 24 hours (A) on day 1 and (B) at week 6. Data reported as LS mean change from baseline (ANCOVA).  $p < 0.01$  for acclidinium and tiotropium versus placebo at each time point. <sup>\*</sup> $p < 0.05$ ; <sup>#</sup> $p < 0.01$ ; <sup>†</sup> $p < 0.001$ ; <sup>\*\*\*</sup> $p < 0.0001$  for acclidinium versus tiotropium. ANCOVA, analysis of covariance; BID, twice daily; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; LS, least squares; QD, once daily.

# Estudi LAS 39

A les 6st, no hi ha diferències significatives entre Acclidini i Tiotropi (si respecte a Placebo), però els valors de FEV<sub>1</sub> AUC 0-24, 0-12 i 12-24 són numèricament majors al grup d'Acclidini

## Funció Pulmonar - 6 st

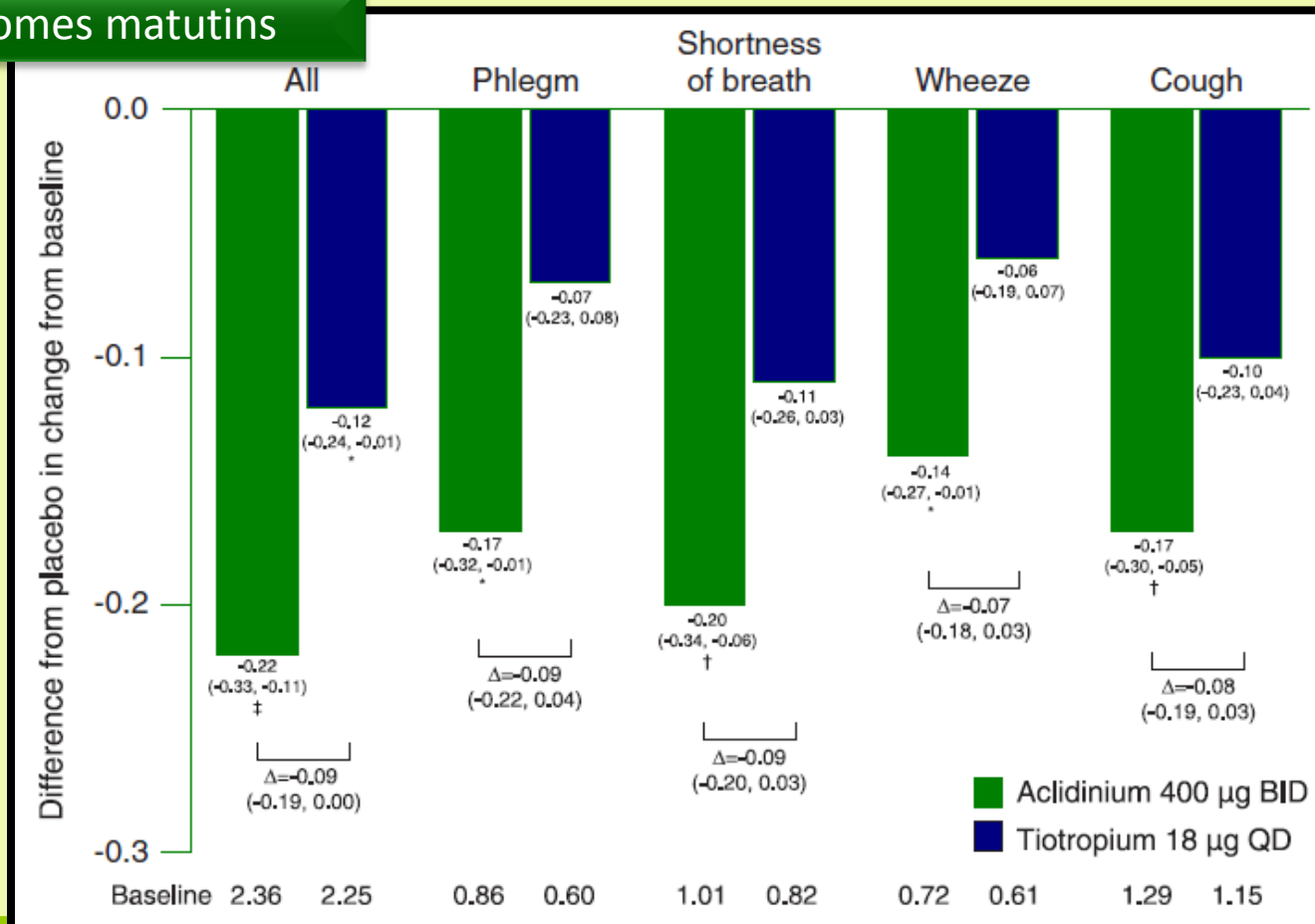


Change from baseline in FEV<sub>1</sub> over 24 hours (A) on day 1 and (B) at week 6. Data reported as LS mean change from baseline (ANCOVA).  $p < 0.01$  for acclidinium and tiotropium versus placebo at each time point.  $^{\#}p < 0.05$ ;  $^{\#}p < 0.01$ ;  $^{\#}p < 0.001$ ;  $^{\#}p < 0.0001$  for acclidinium versus tiotropium. ANCOVA, analysis of covariance; BID, twice daily; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; LS, least squares; QD, once daily.

# Estudi LAS 39

Milloria significativa d'Aclidini respecte a Placebo en símptomes matutins

## Símptomes matutins

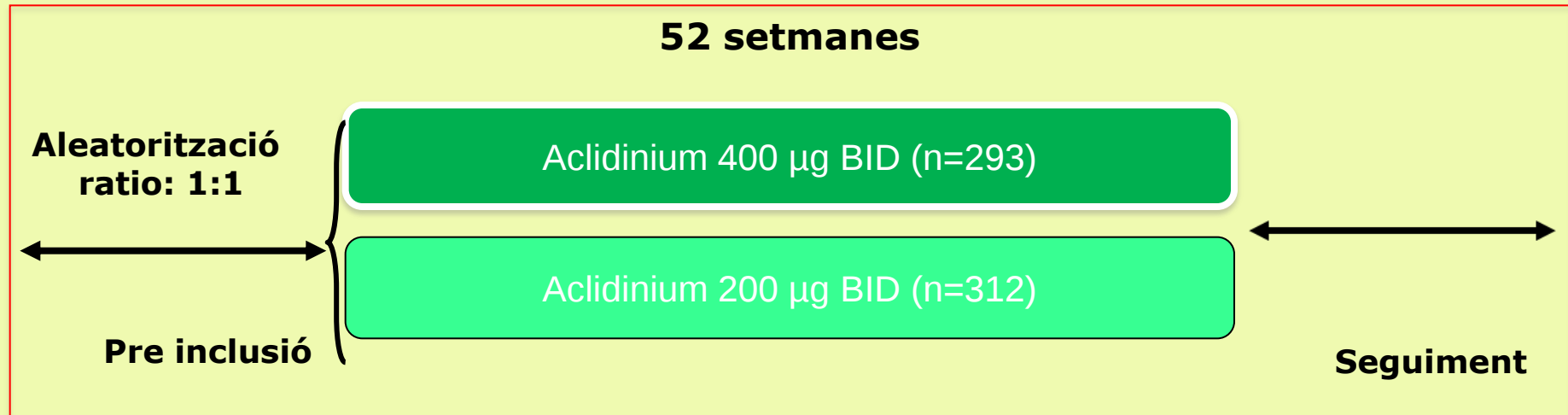


\*p < 0.05; †p < 0.01; ‡p < 0.001 for acridinium or tiotropium versus placebo.

# Estudi LAS 35

## Long-term safety and efficacy of twice-daily acclidinium bromide in patients with COPD

Arthur F. Gelb<sup>a,\*</sup>, Donald P. Tashkin<sup>b</sup>, Barry J. Make<sup>c</sup>,  
Xiaoyun Zhong<sup>d</sup>, Esther Garcia Gil<sup>e</sup>, Cynthia Caracta<sup>d</sup>,  
on behalf of the LAS-MD-35 study investigators



# Estudi LAS 35

Bon perfil de seguretat amb la dosi de 400mcg

**Table 2** Treatment-emergent adverse events (TEAEs) reported by  $\geq 2\%$  of patients in any treatment group (safety population).

| Preferred term                       | Acclidinium 200 $\mu$ g<br><i>n</i> = 311 | Acclidinium 400 $\mu$ g<br><i>n</i> = 291 | Total<br><i>N</i> = 602 |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|
| At least 1 TEAE                      | 194 (62.4)                                | 192 (66.0)                                | 386 (64.1)              |
| COPD exacerbation                    | 60 (19.3)                                 | 58 (19.9)                                 | 118 (19.6)              |
| Nasopharyngitis                      | 15 (4.8)                                  | 13 (4.5)                                  | 28 (4.7)                |
| Cough                                | 14 (4.5)                                  | 11 (3.8)                                  | 25 (4.2)                |
| Sinusitis                            | 12 (3.9)                                  | 12 (4.1)                                  | 24 (4.0)                |
| Headache                             | 11 (3.5)                                  | 11 (3.8)                                  | 22 (3.7)                |
| Nausea                               | 13 (4.2)                                  | 7 (2.4)                                   | 20 (3.3)                |
| Upper respiratory tract infection    | 11 (3.5)                                  | 8 (2.7)                                   | 19 (3.2)                |
| Bronchitis                           | 10 (3.2)                                  | 6 (2.1)                                   | 16 (2.7)                |
| Diarrhea                             | 6 (1.9)                                   | 9 (3.1)                                   | 15 (2.5)                |
| Constipation <sup>a</sup>            | 9 (2.9)                                   | 5 (1.7)                                   | 14 (2.3)                |
| Urinary tract infection <sup>a</sup> | 8 (2.6)                                   | 6 (2.1)                                   | 14 (2.3)                |
| Pneumonia                            | 7 (2.3)                                   | 6 (2.1)                                   | 13 (2.2)                |
| Insomnia                             | 8 (2.6)                                   | 5 (1.7)                                   | 13 (2.2)                |
| Dry mouth <sup>a</sup>               | 4 (1.3)                                   | 8 (2.7)                                   | 12 (2.0)                |
| Back pain                            | 2 (0.6)                                   | 10 (3.4)                                  | 12 (2.0)                |
| Edema peripheral                     | 5 (1.6)                                   | 6 (2.1)                                   | 11 (1.8)                |
| Arthralgia                           | 3 (1.0)                                   | 8 (2.7)                                   | 11 (1.8)                |
| Gastroesophageal reflux disease      | 8 (2.6)                                   | 2 (0.7)                                   | 10 (1.7)                |
| Dyspnea                              | 8 (2.6)                                   | 2 (0.7)                                   | 10 (1.7)                |
| Dizziness                            | 8 (2.6)                                   | 1 (0.3)                                   | 9 (1.5)                 |

Data reported as *n* (%).

<sup>a</sup> AEs typically reported with anticholinergic treatment.

**Table 3** Treatment-emergent cardiac adverse events reported by  $\geq 2$  patients in the total population (safety population).

| Preferred term                 | Acclidinium 200 $\mu$ g<br><i>n</i> = 311 | Acclidinium 400 $\mu$ g<br><i>n</i> = 291 | Total<br><i>N</i> = 602 |
|--------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|
| Any cardiac TEAE               | 24 (7.7)                                  | 12 (4.1)                                  | 36 (6.0)                |
| Coronary artery disease        | 5 (1.6)                                   | 0 (0)                                     | 5 (0.8)                 |
| Acute myocardial infarction    | 2 (0.6)                                   | 2 (0.7)                                   | 4 (0.7)                 |
| Atrial fibrillation            | 2 (0.6)                                   | 2 (0.7)                                   | 4 (0.7)                 |
| Tachycardia                    | 3 (1.0)                                   | 0                                         | 3 (0.5)                 |
| Angina pectoris                | 1 (0.3)                                   | 2 (0.7)                                   | 3 (0.5)                 |
| Left/right bundle branch block | 1 (0.3)                                   | 2 (0.7)                                   | 3 (0.5)                 |
| Ventricular extrasystoles      | 1 (0.3)                                   | 2 (0.7)                                   | 3 (0.5)                 |
| Sinus bradycardia              | 2 (0.6)                                   | 0 (0)                                     | 2 (0.3)                 |
| Palpitations                   | 1 (0.3)                                   | 1 (0.3)                                   | 2 (0.3)                 |
| Myocardial infarction          | 2 (0.6)                                   | 0 (0)                                     | 2 (0.3)                 |
| Extrasystoles                  | 1 (0.3)                                   | 1 (0.3)                                   | 2 (0.3)                 |

Data reported as *n* (%).

# Estudi LAS 35

Millora significativa i clínicament rellevant a l'escala SGRQ

Estat de salut- 52st



# Resum Aclidini

- Broncodilatació significativament millor que Placebo i similar a Tiotropi
- Efecte broncodilatador mantingut al llarg de 52st
- Milloria de símptomes matutins
- Bon perfil de seguretat
- Milloria rellevant de SGRQ

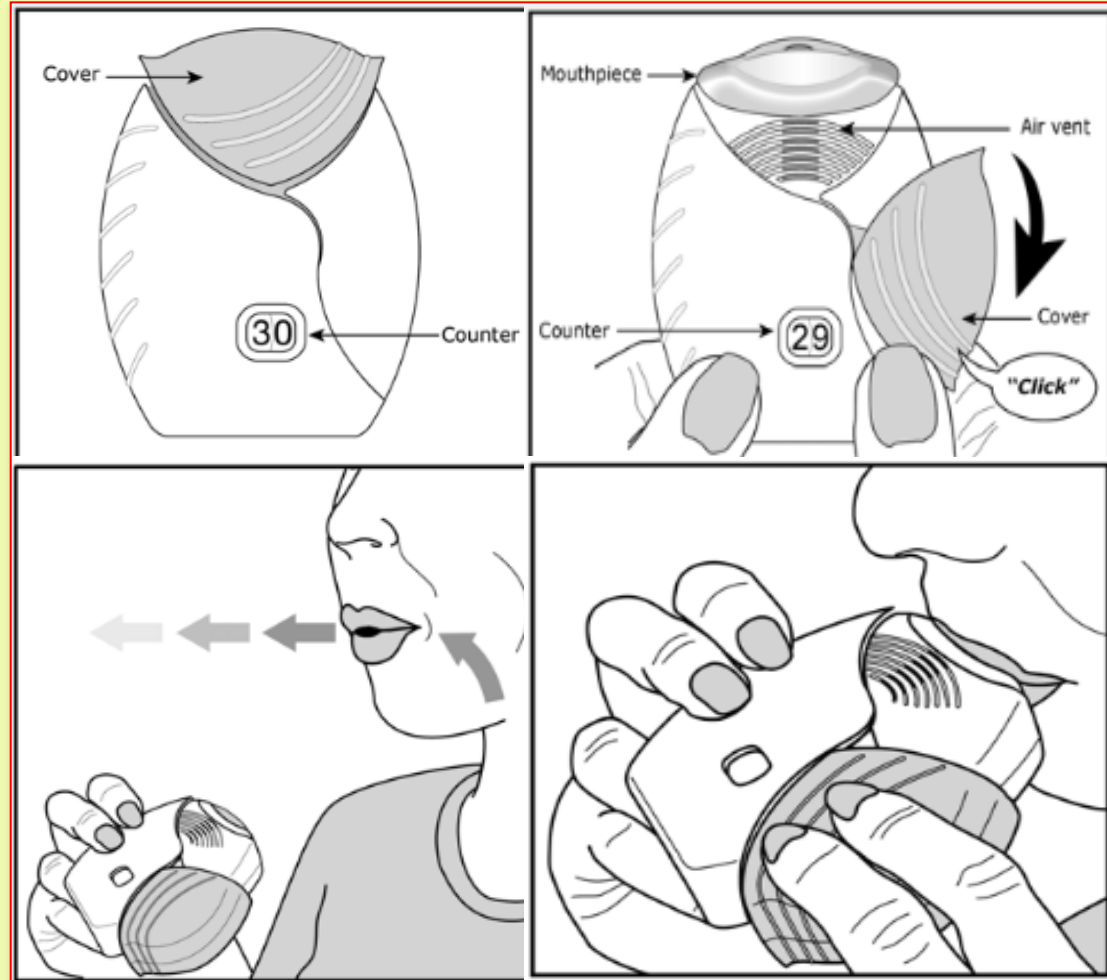
# Umeclidini + Vilanterol

# Umeclidini + Vilanterol

Umeclidini 62,5mcg +  
Vilanterol 25mcg

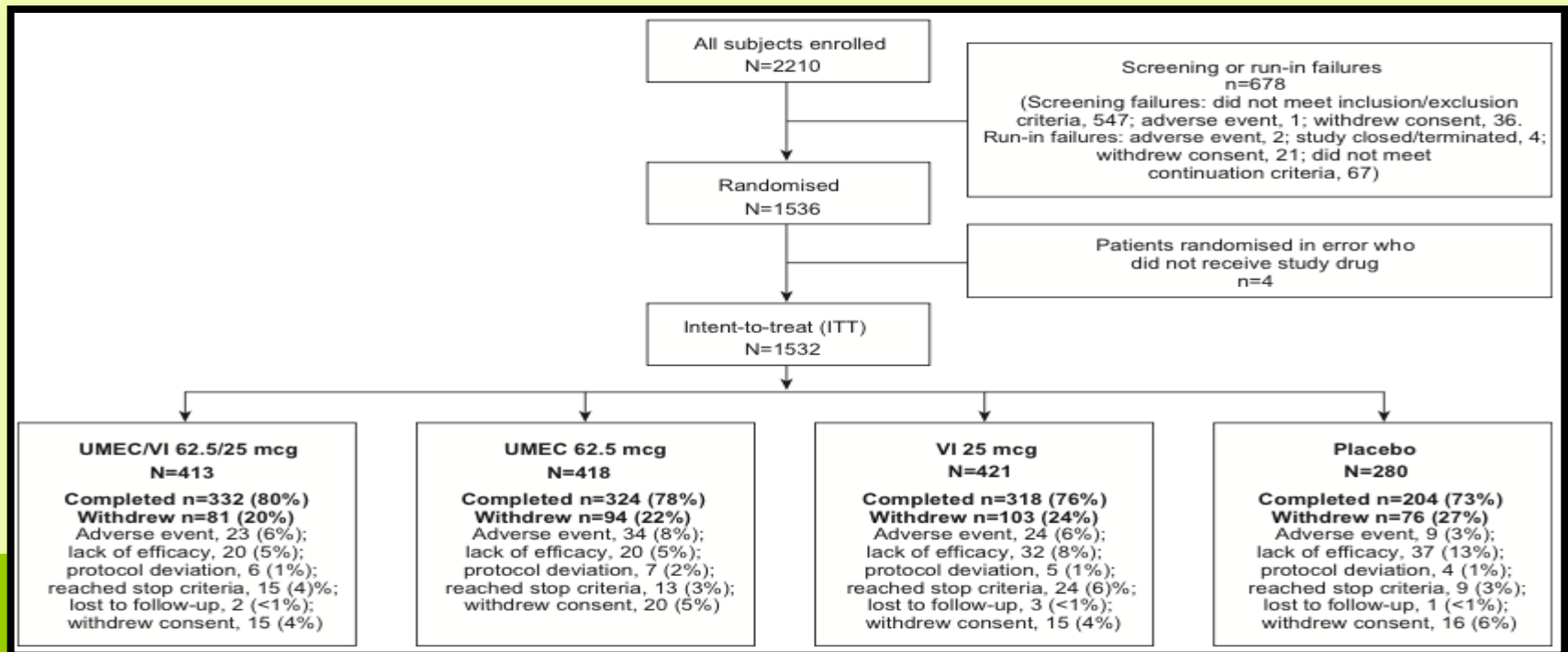
Durada d'acció de 24h

Dispositiu Ellipta



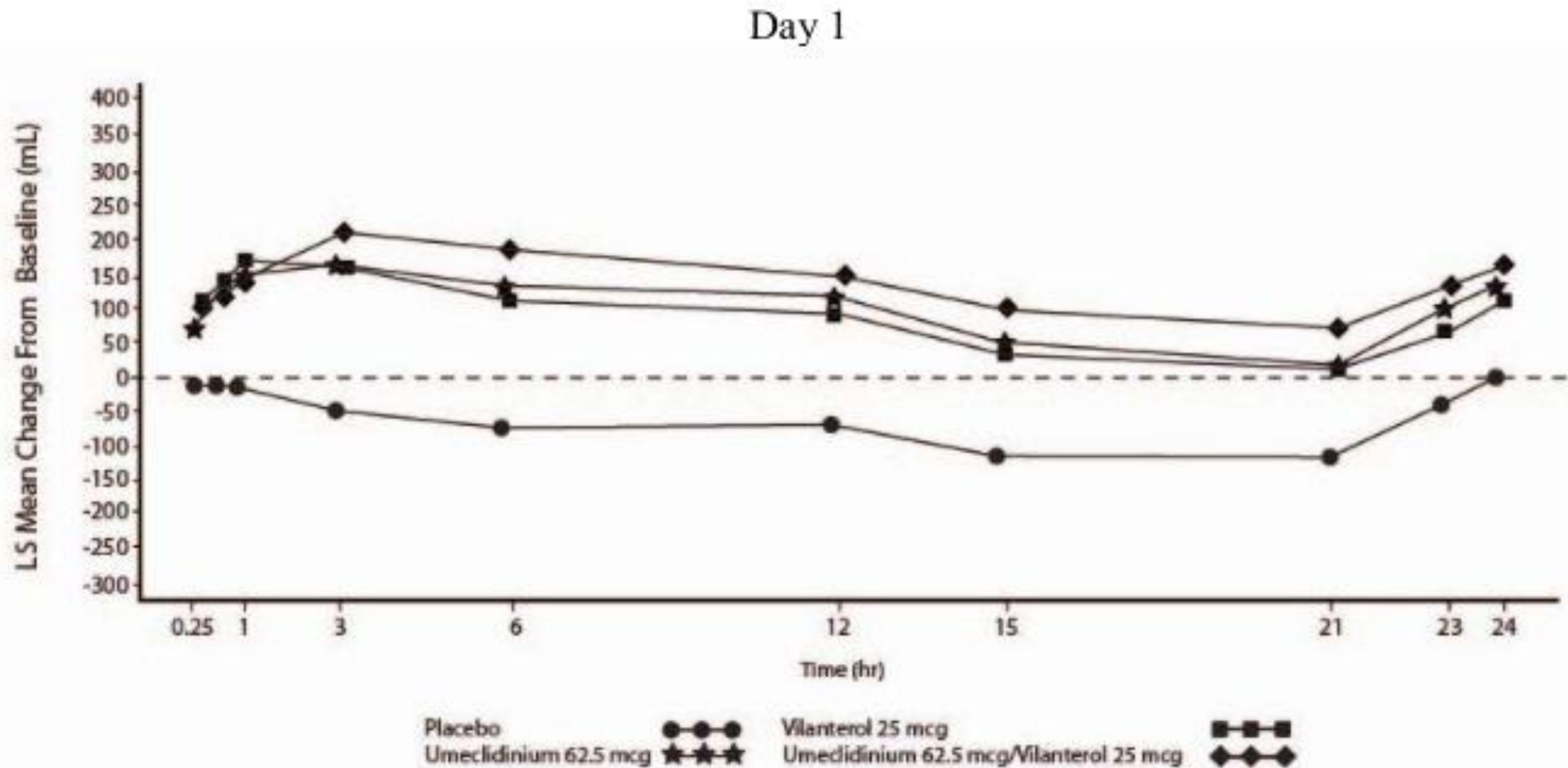
# Estudi NCT01313650

- N= 4733
- 4 braços:  
Umeclidini 62,5mcg/24h  
Vilanterol 25mcg/24h  
Umeclidini 62,5mcg + Vilanterol 25mcg /24h  
Placebo/24h
- Seguiment de 6m
- Objectiu primari: Canvi del FEV1 Valle



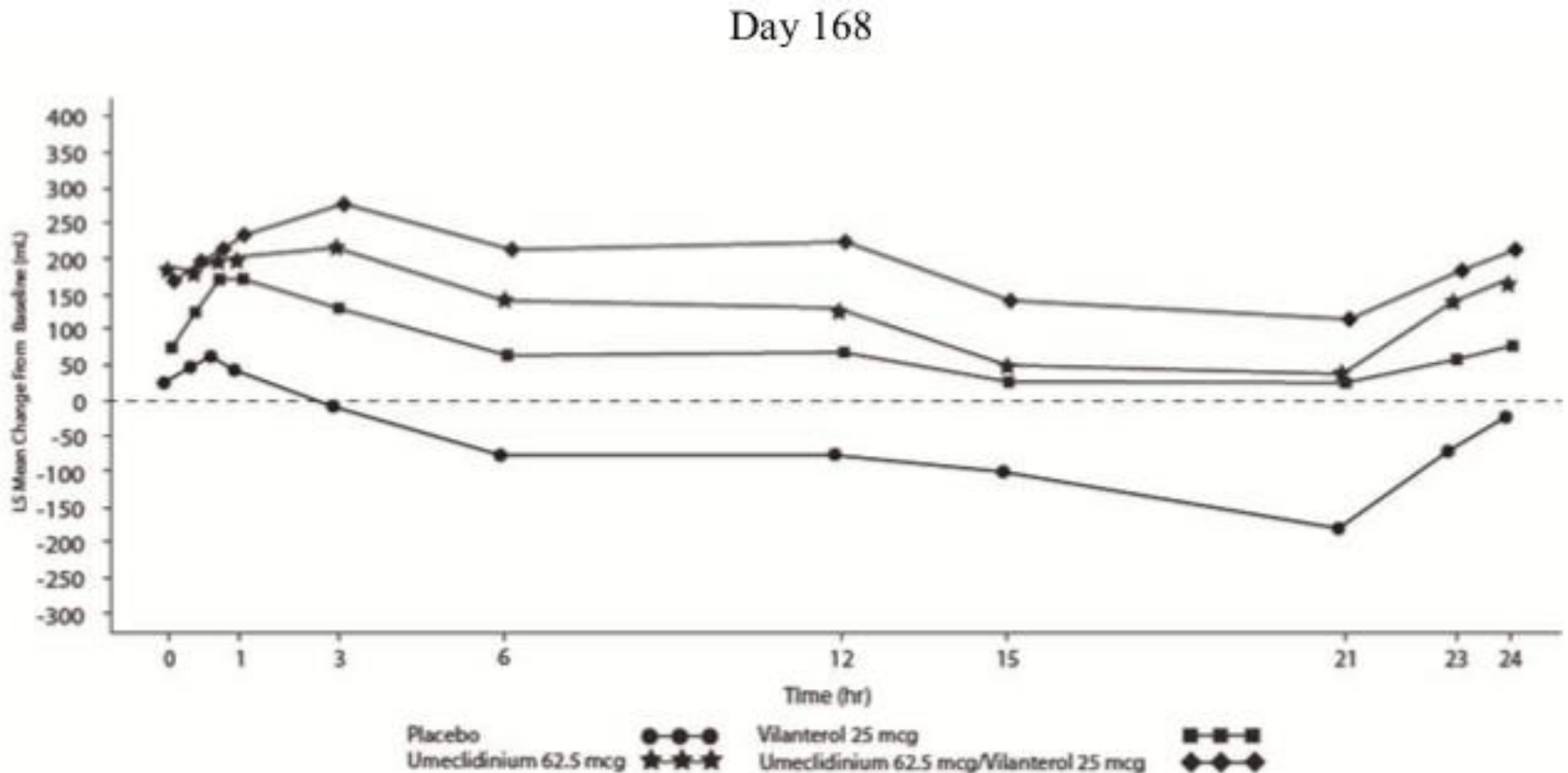
# Estudi NCT01313650

Milloria estadísticament significativa del FEV1 Valle amb tractament combinat respecte a monocomponents des del Dia 1 de tractament



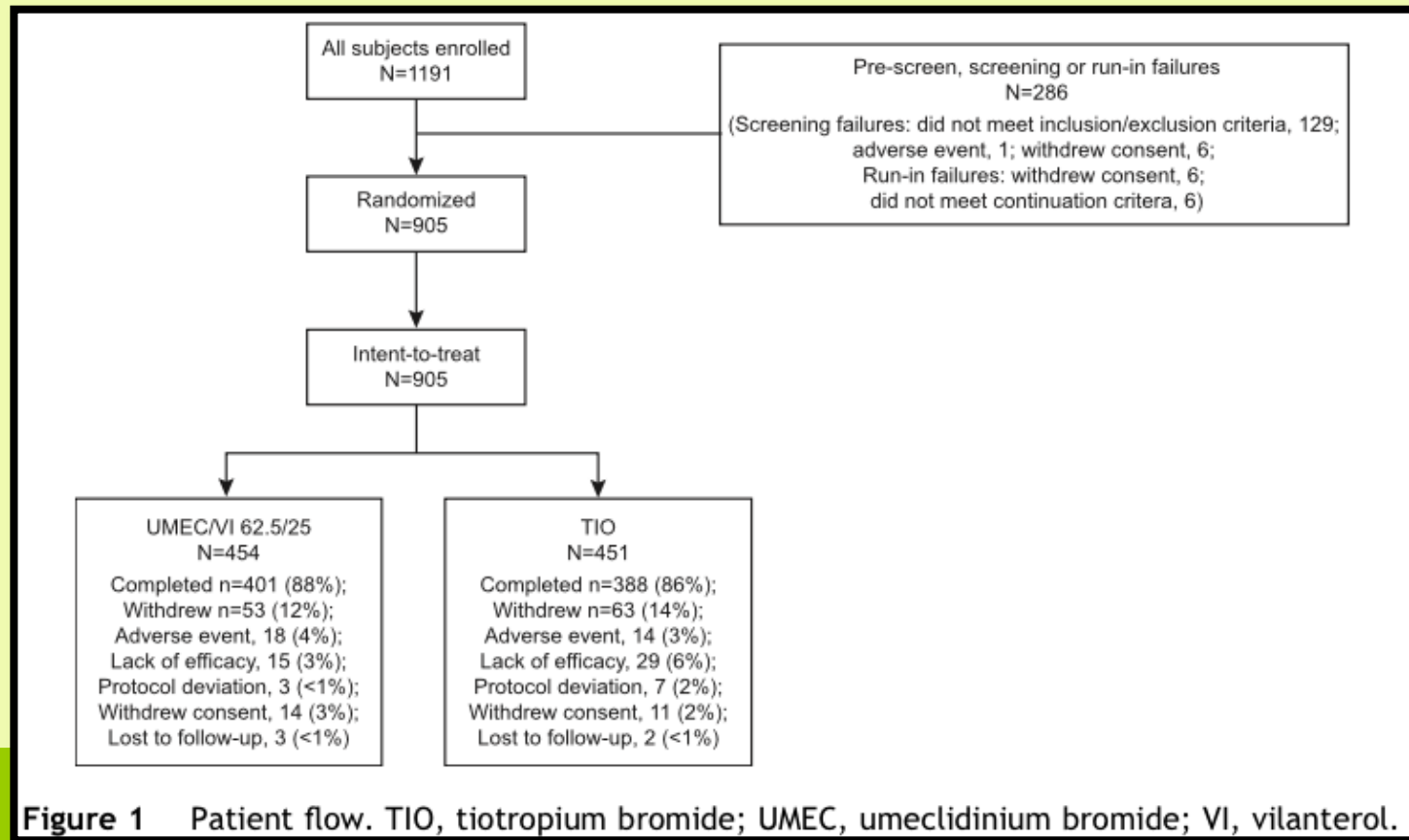
# Estudi NCT01313650

Milloria estadísticament significativa del FEV1 Valle amb tractament combinat respecte a monocomponents que es manté al llarg dels mesos



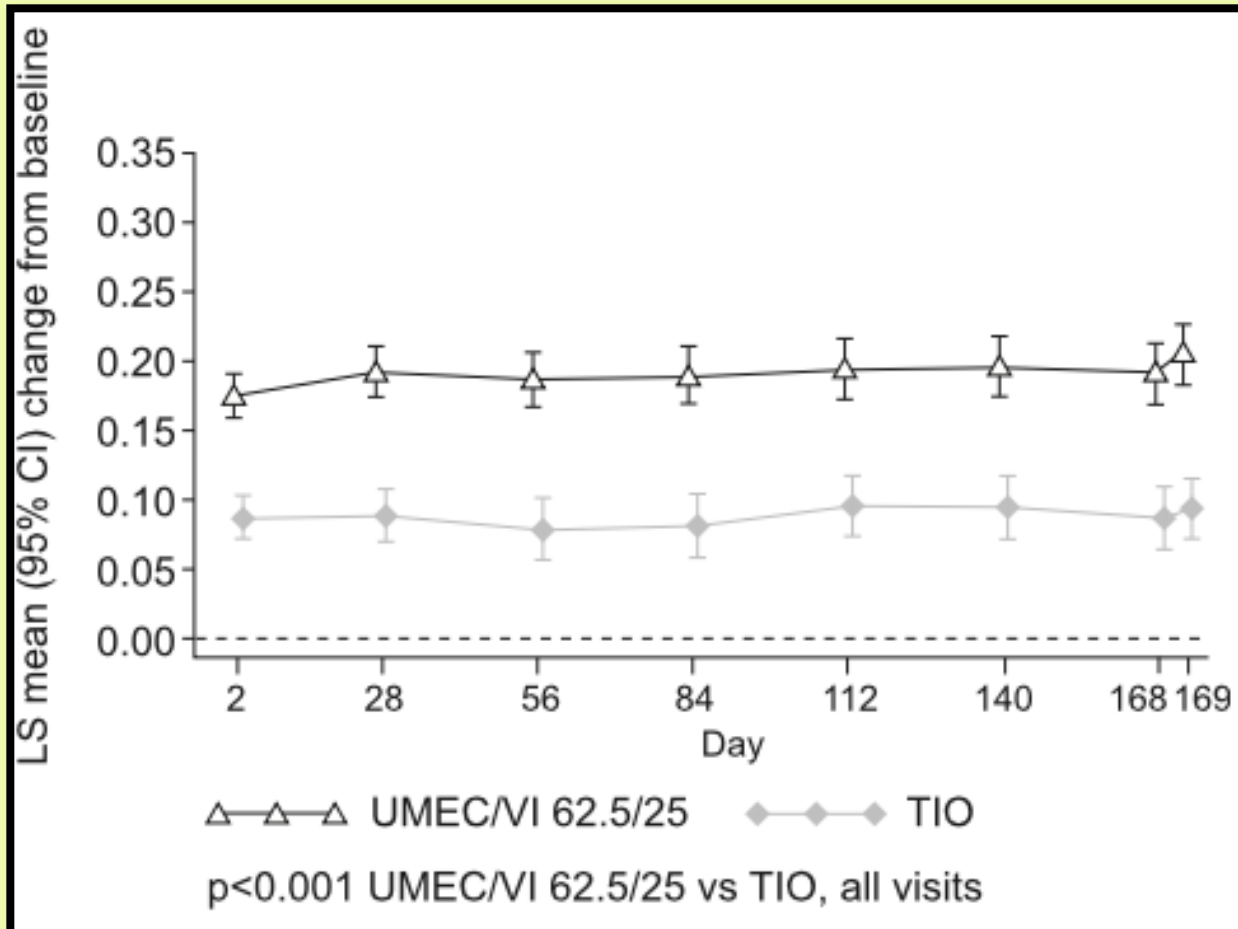
# Estudi ZEP117115

- Estudi Multicèntric i Paral·lel
- Umeclidini 62,5mcg + Vilanterol 25mcg / 24h, VS Tiotropi 18mcg/24h
- Seguiment de 24st
- Objectiu Primari FEV1 Valle a les 24st



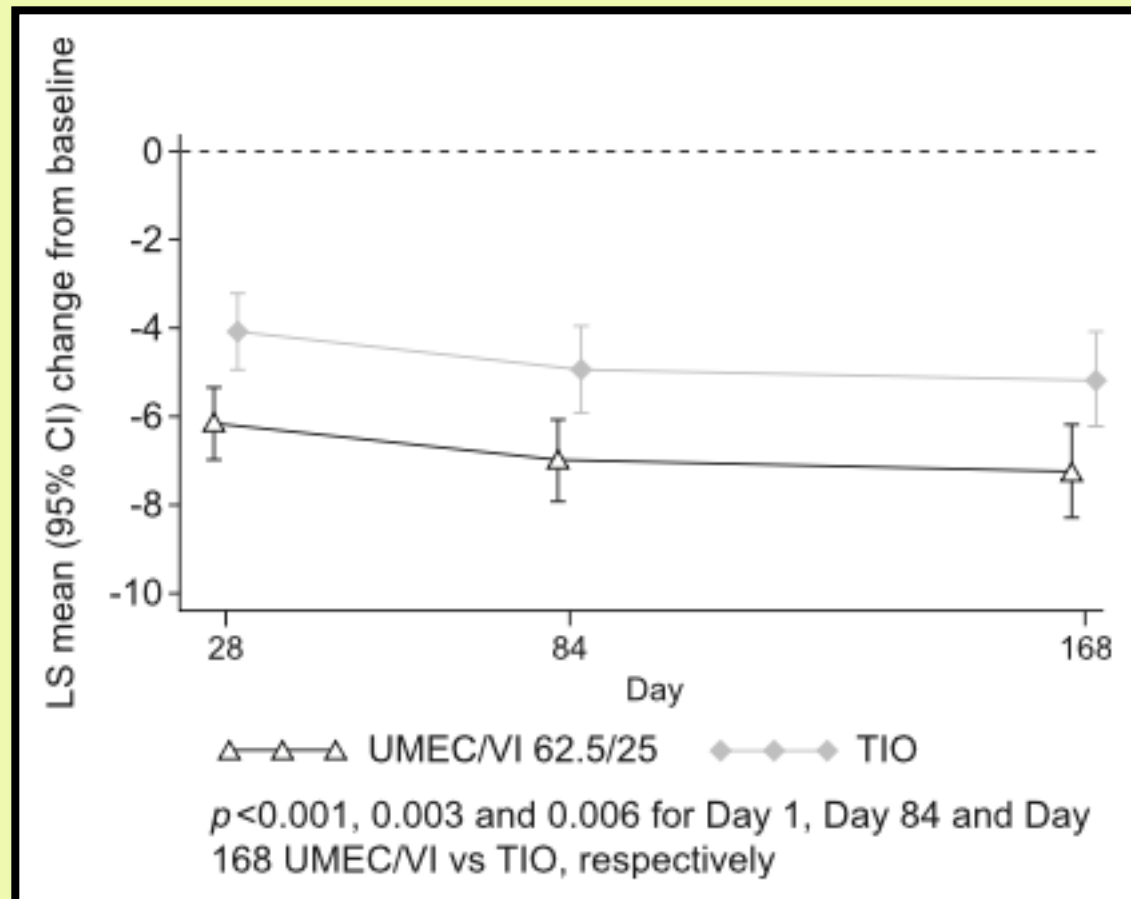
# Estudi ZEP117115

Milloria estadísticament significativa del FEV1 Valle al final de l'estudi (Objectiu Primari) vs Tiotropi



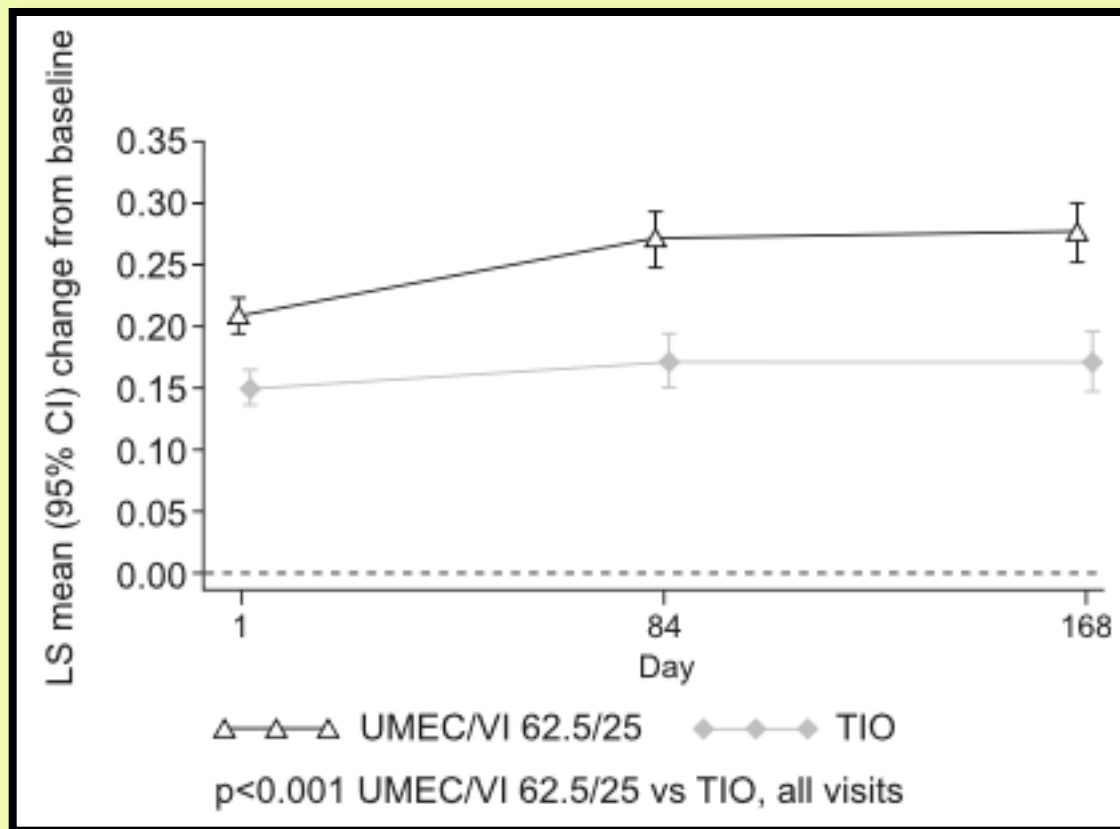
# Estudi ZEP117115

Milloria de la Qualitat de vida segons SGRQ que SI que és clínicament rellevant, però sense diferències respecte a Tiotropi



# Estudi ZEP117115

Perfil de seguretat similar entre Umeclidini + Vilanterol respecte a Tiotropi i Placebo fins i tot utilitzant dosis més altes a les habituals



4 estudis diferents, amb més de 5000 pacients inclosos

**I aleshores, quin  
broncodilatador faig  
servir????**

**Nivel de gravedad de GesEPOC** →

|          |                                                                 | <b>I<br/>(Leve)</b>                       | <b>II<br/>(Moderado)</b>                                                     | <b>III<br/>(Grave)</b>                                                                                          | <b>IV<br/>(Muy grave)</b>                                                                                                                                     |
|----------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> | <b>Fenotipo no agudizador con enfisema o bronquitis crónica</b> | <b>A-I</b><br>LAMA o LABA<br>SABA o SAMA* | <b>A-II</b><br>LABA o LAMA<br>LABA+ LAMA                                     | <b>A-III</b><br>LABA + LAMA                                                                                     | <b>A-IV</b><br>LABA + LAMA+Teofilinas                                                                                                                         |
| <b>B</b> | <b>Fenotipo mixto EPOC-Asma (± agudizac.)</b>                   | <b>B-I</b><br>LABA + CI                   | <b>B-II</b><br>LABA + CI                                                     | <b>B-III</b><br>LABA + LAMA + CI                                                                                | <b>B-IV</b><br>LABA + LAMA+ CI<br>Valorar añadir teofilina<br>Valorar añadir IFDE4*                                                                           |
| <b>C</b> | <b>Fenotipo agudizador con enfisema</b>                         | <b>C-I</b><br>LAMA o LABA                 | <b>C-II</b><br>LABA + LAMA<br>(LABA o LAMA) + CI<br>LABA o LAMA              | <b>C-III</b><br>LABA + LAMA + CI                                                                                | <b>C-IV</b><br>LABA + LAMA+CI<br>Valorar añadir teofilina                                                                                                     |
| <b>D</b> | <b>Fenotipo agudizador con bronquitis crónica</b>               | <b>D-I</b><br>LAMA o LABA                 | <b>D-II</b><br>LABA + LAMA<br>(LABA o LAMA) +<br>(CI o IFDE4)<br>LABA o LAMA | <b>D-III</b><br>LABA+LAMA + (CI o IFDE4)<br>(LABA o LAMA) + CI +<br>Roflumilast<br>Valorar añadir carbo o NAC** | <b>D-IV</b><br>LABA + LAMA + CI + IFDE4<br>LABA+LAMA + CI o IFDE4<br>Valorar añadir carbo o NAC**<br>Valorar añadir teofilinas<br>Valorar añadir antibióticos |

**Fenotipo** ↓



**GOLD 4**

**GOLD 3**

**GOLD 2**

**GOLD 1**

|                                                                          |                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <p><b>C</b></p> <p><b>LAMA</b><br/>o<br/>ICS + LABA</p>                  | <p><b>D</b></p> <p><b>LAMA</b><br/>y/o<br/>ICS + LABA</p> |
| <p><b>A</b></p> <p><b>SABA</b><br/>o<br/><b>SAMA</b><br/>(a demanda)</p> | <p><b>B</b></p> <p><b>LAMA</b><br/>o<br/>LABA</p>         |

MRC 0-1  
CAT < 10

MRC ≥ 2  
CAT ≥ 10

≥ 2  
o  
≥ 1 con  
hospitalización

1

0

**Exacerbaciones por año**

# I a partir d'aquí, individualitzar:

- Tractament únic o doble broncodilatació
- Junts en un dispositiu o per separat
- Preferència de dispositiu
- Efectes secundaris
- Preu

# Moltes gràcies

