

# Le opzioni terapeutiche per il singolo paziente con BPCO

---



Dr. Claudio Micheletto  
UOC di Pneumologia  
Ospedale Mater Salutis  
Legnago (VR)



***Il sottoscritto Claudio Micheletto***

*ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,*

dichiara

*che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:*

- GSK
- ASTRAZENECA
- GUIDOTTI

# Pulmonary Perspective

---

## **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

### **GOLD Executive Summary**

Jørgen Vestbo<sup>1,2</sup>, Suzanne S. Hurd<sup>3</sup>, Alvar G. Agusti<sup>4</sup>, Paul W. Jones<sup>5</sup>, Claus Vogelmeier<sup>6</sup>, Antonio Anzueto<sup>7</sup>, Peter J. Barnes<sup>8</sup>, Leonardo M. Fabbri<sup>9</sup>, Fernando J. Martinez<sup>10</sup>, Masaharu Nishimura<sup>11</sup>, Robert A. Stockley<sup>12</sup>, Don D. Sin<sup>13</sup>, and Roberto Rodriguez-Roisin<sup>4</sup>

Am J Respir Crit Care Med Vol 187, Iss. 4, pp 347–365, Feb 15, 2013  
Copyright © 2013 by the American Thoracic Society



**È ampiamente dimostrato che la terapia farmacologica regolare nella BPCO può:**

- migliorare la funzione respiratoria**
- migliorare la dispnea e la tolleranza all'esercizio fisico**
- rallentare il progressivo declino funzionale respiratorio**
- diminuire la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni**
- diminuire il numero delle ospedalizzazioni.**



**La broncodilatazione rappresenta la priorità nella terapia farmacologica della BPCO in fase di stabilità.**

I farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione, somministrati per via inalatoria, rappresentano la prima scelta per la terapia regolare della BPCO in fase di stabilità.



# Available and emerging bronchodilators for COPD

## Agents

- LABAs (twice daily)
  - formoterol
  - salmeterol
- LAMAs (twice daily)
  - aclidinium
- LABAs (once daily)
  - indacaterol
  - olodaneterol
  - vilanterol
- LAMAs (once daily)
  - glycopyrronium
  - tiotropium
  - umeclidinium

## LABA/LAMA combinations

- Once daily
  - indacaterol/glycopyrronium
  - vilanterol/umeclidinium
  - olodaterol/tiotropium
- Twice daily
  - formoterol/aclidinium
  - formoterol/glycopyrrolate\*

\* under investigation in Europe

La scelta terapeutica deve essere adeguata per la singola persona e guidata dalle caratteristiche e dalla gravità del quadro clinico considerato nel suo insieme di sintomi, funzione respiratoria, complicanze, comorbidità e delle peculiarità individuali (fenotipo) della persona che ne è affetta.

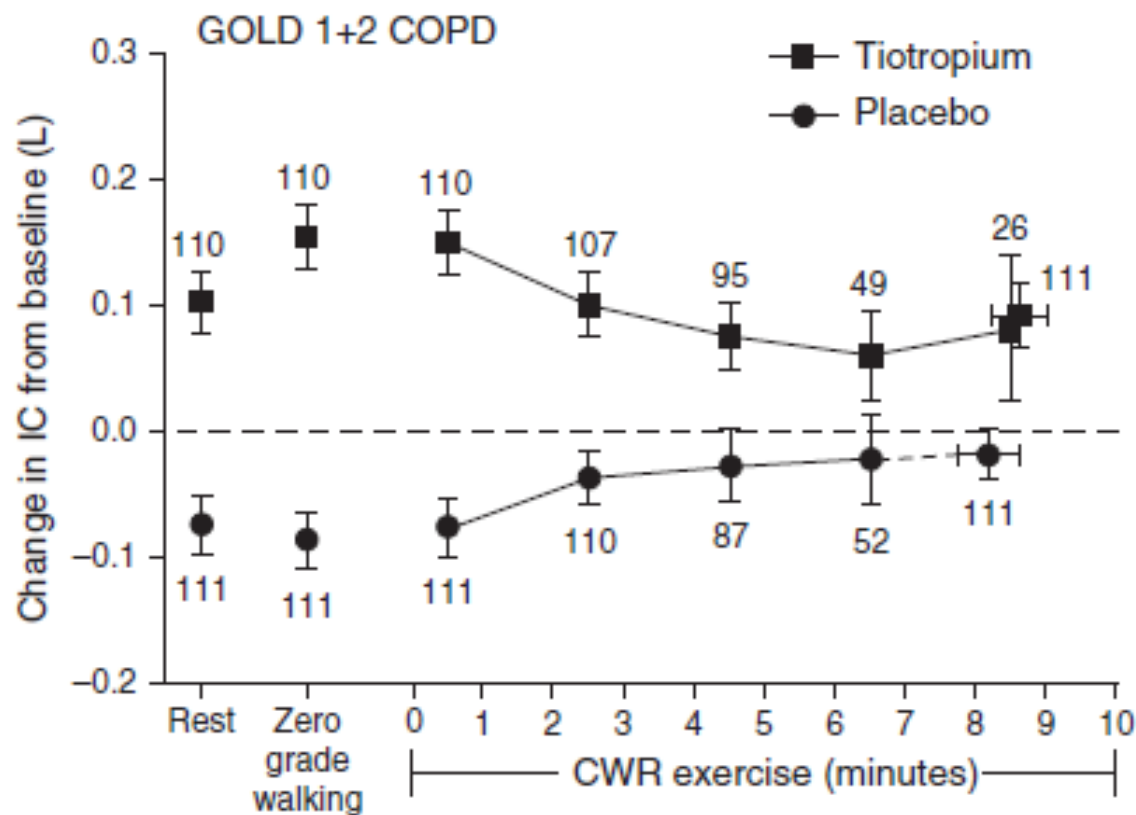


5. Nelle persone con diagnosi di BPCO che abbiano sintomi quali ad esempio la ridotta tolleranza all'esercizio fisico e/o dispnea da sforzo ( $\geq$  grado 1 MMRC), anche in presenza di un VEMS o FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatatore  $\geq$  80% del valore teorico si può considerare il trattamento con farmaci broncodilatatori.





# Effects of Tiotropium on Hyperinflation and Treadmill Exercise Tolerance in Mild to Moderate COPD



**GOLD 1 and GOLD 2 COPD** who experienced IC decrease greater than 100 ml during incremental and constant work treadmill exercise

CWR = constant work rate.

6. Nelle persone con sintomi e diagnosi di BPCO e VEMS o  $FEV_1$  pre-broncodilatatore  $< 80\%$  del valore teorico, attuare il trattamento regolare e continuativo con un broncodilatatore a lunga durata d'azione per via inalatoria.

**LABA: Long Acting Betadrenergic Agonists**

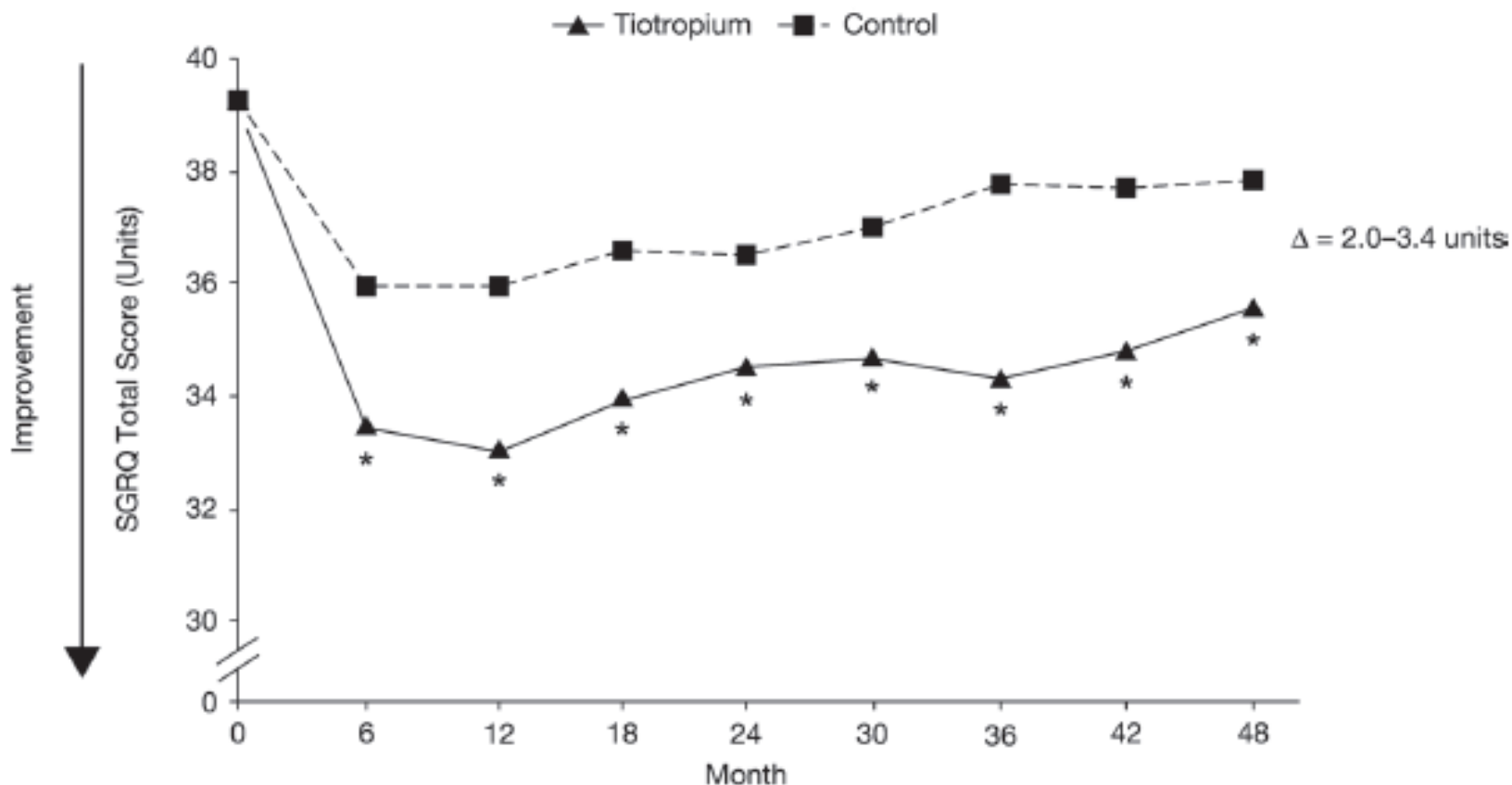
indacaterolo, formoterolo, salmeterolo

**LAMA: Long Acting Muscarinic Antagonists**

tiotropio, glicopirronio, aclidinio



# Efficacy of Tiotropium in COPD Patients with $FEV_1 \geq 60\%$ participating in the UPLIFT<sup>®</sup> Trial - SGRQ~40



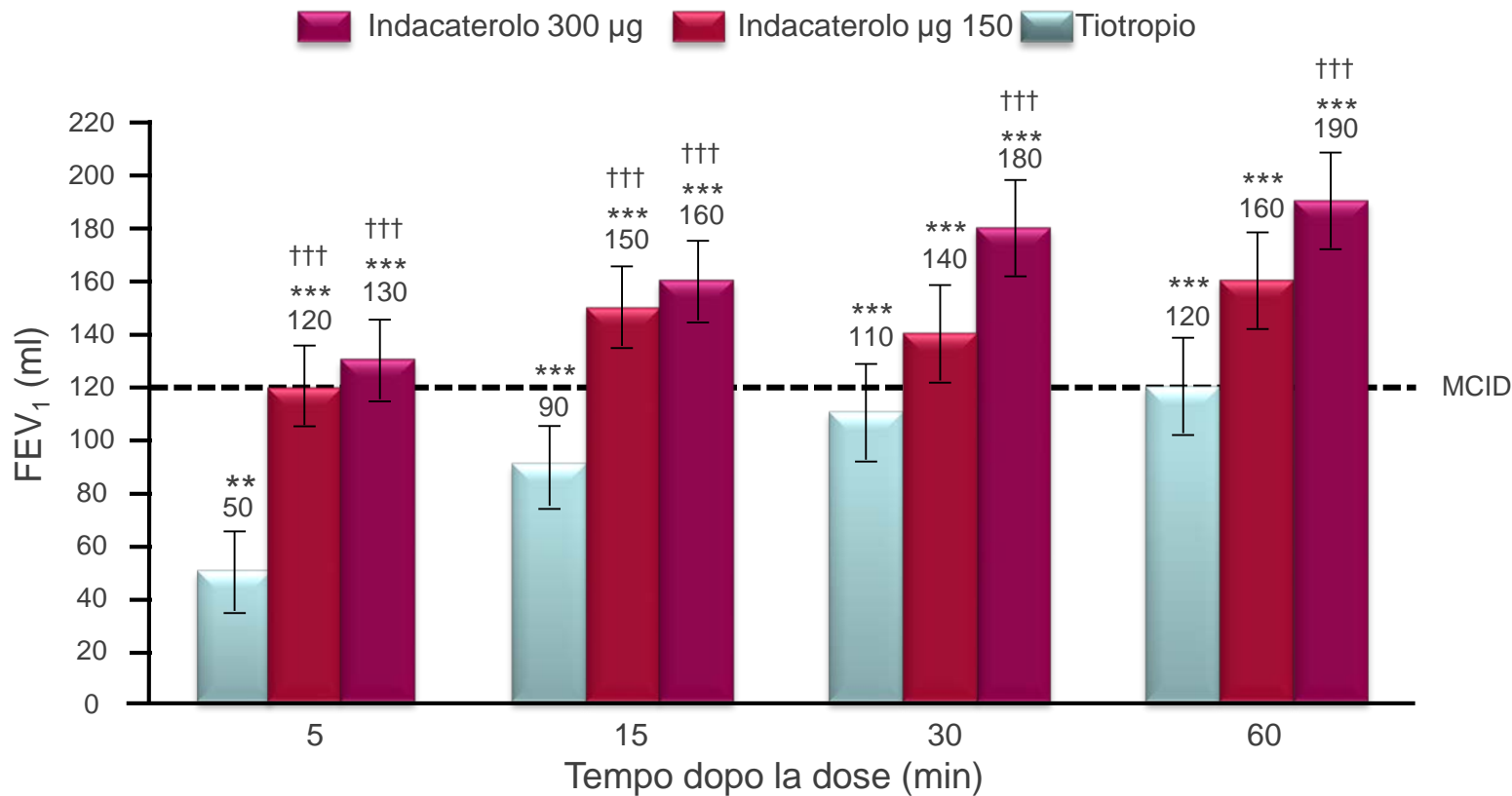
# GOLD Stage II: Exacerbations

---

	<b>Tiotropium (n=1384)</b>	<b>Control (n=1355)</b>	<b>Ratio (95% CI)</b>	<b>P-value</b>
<b>Time to first exacerbation (month)</b>	23.1 (21.0, 26.3)	17.5 (15.9, 19.7)	0.82 (0.75, 0.90)*	<0.0001*
<b>Mean number of exacerbations/pt yr (95% CI)</b>	0.56 (0.52, 0.60)	0.70 (0.65, 0.75)	0.80 (0.72, 0.88)†	<0.0001†
<b>Mean number of hospitalizations for exacerbations/ pt yr (95% CI)</b>	0.08 (0.07, 0.09)	0.10 (0.08, 0.12)	0.80 (0.63, 1.03)†	0.082†

\*Hazard ratio (control vs. tiotropium) and *P*-value were estimated using Cox regression.

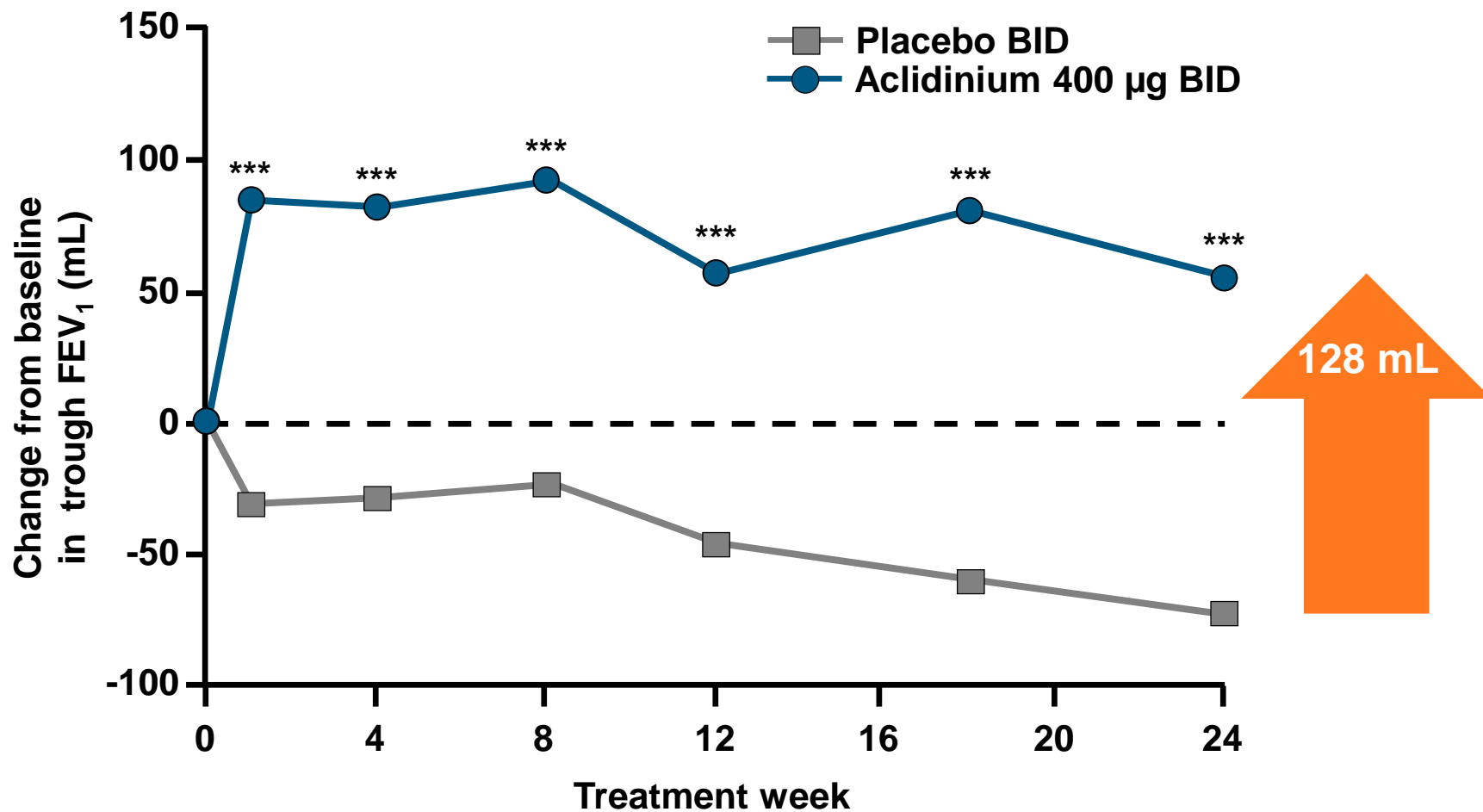
†Rate ratio (tiotropium/control) and *P*-value were estimated using the Poisson with Pearson overdispersion model adjusting for treatment exposure.



\*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 vs placebo. †††p<0,05 vs tiotropio

Aumenti rispetto al basale a 5 min post-dose: 60 ml (4,4%) con tiotropio, 130 ml (9,7%) con indacaterolo 150 µg e 140 ml (10,2%) con indacaterolo 300 µg.

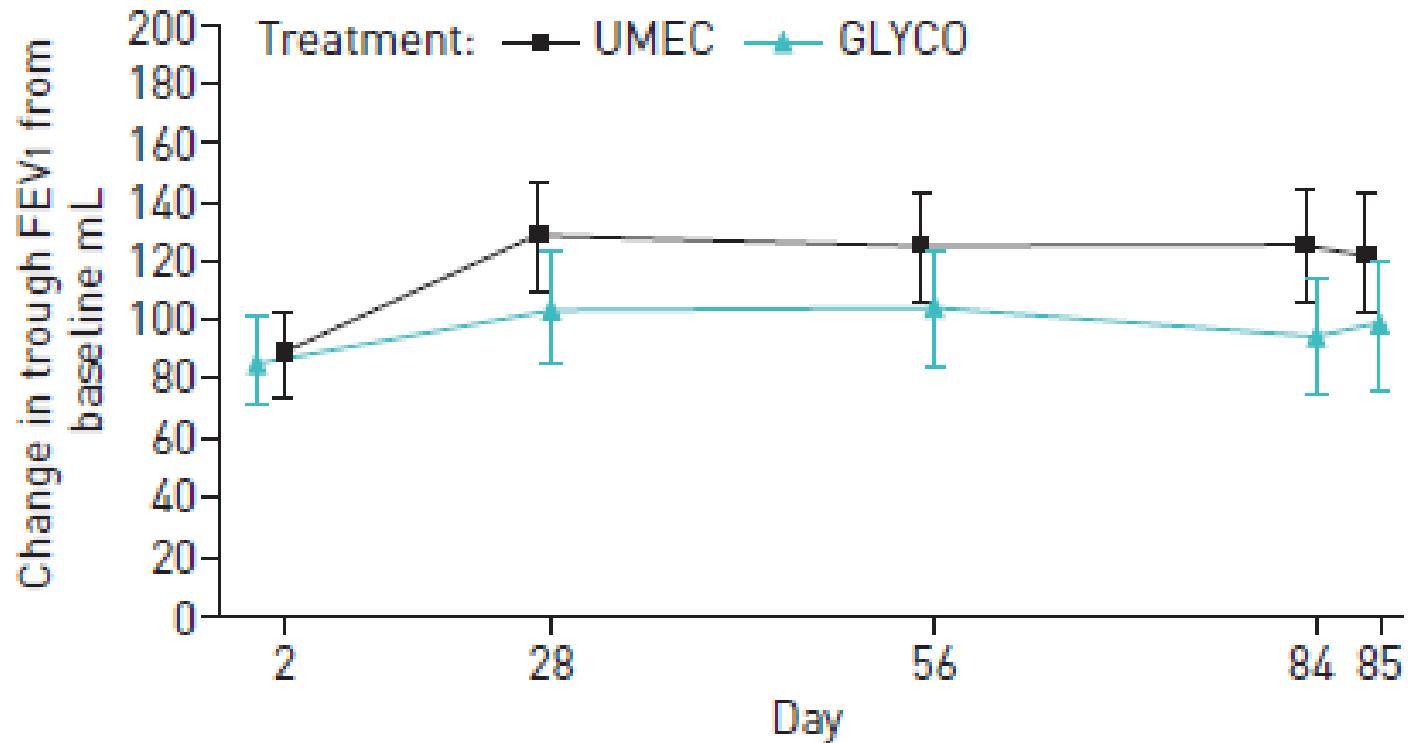
# Aclidinium improves trough FEV<sub>1</sub>:

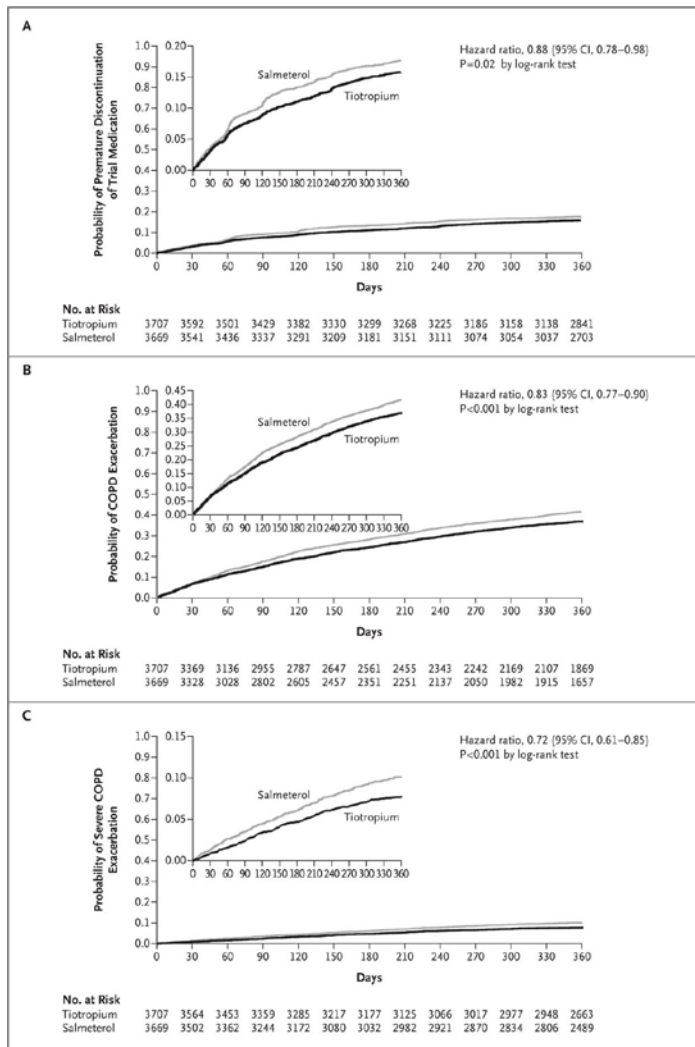


\*\*\*p<0.001 vs placebo

Jones et al, Eur Respir J 2012

# A randomised, open-label study of umeclidinium versus glycopyrronium in patients with COPD





These results show that, in patients with moderate-to-very-severe COPD, tiotropium is more effective than salmeterol in preventing exacerbations.



Nelle persone in regolare trattamento farmacologico, valutare ad ogni visita programmata:

- la corretta e regolare assunzione della terapia
- la valutazione dei sintomi ed in particolare, la tolleranza all'esercizio fisico e la dispnea da sforzo



- le modificazioni della funzione polmonare non solo in termini di  $FEV_1$  ma anche di altri parametri come i volumi polmonari e la DLCO
- la frequenza con la quale la persona ricorre a broncodilatatori a breve durata d'azione come supporto occasionale



- la frequenza e gravità degli episodi di riacutizzazione
- la frequenza e la durata degli episodi di ospedalizzazione
- la frequenza e la gravità di eventuali eventi collaterali e/o avversi



**Nel caso di risultato giudicato insoddisfacente da parte della persona con BPCO e/o dal medico curante in termini di:**

- sintomatologia**
- funzionalità respiratoria**
- riacutizzazioni e ospedalizzazioni**
- eventi avversi**

**considerare:**



- l'aumento della dose del singolo broncodilatatore se e come previsto nella scheda tecnica del farmaco in uso
- l'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, con meccanismo d'azione differente
- l'aggiunta di un corticosteroide per via inalatoria (CSI) in presenza di frequenti riacutizzazioni.



*Group B.* Group B patients have more significant symptoms but still a low risk of exacerbations. Long-acting bronchodilators are superior to short-acting bronchodilators (taken as needed) and are therefore recommended (70, 71). There is no evidence to recommend one class of long-acting bronchodilators over another for initial treatment. In the individual patient, the choice should depend on the patient's perception of symptom relief. For patients with severe breathlessness, the second choice is a combination of long-acting bronchodilators (72, 73). Only short-term studies of this treatment option have been reported, and patients on a combination of long-acting bronchodilators should be carefully followed and their treatment effect evaluated.

*Group C.* Group C patients have few symptoms but a high risk of exacerbations. As first choice, a long-acting anticholinergic or a combination of inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta_2$ -agonist is recommended (71, 74–79). Unfortunately, there is only one study directly comparing these treatments, which makes differentiation difficult (80). Both long-acting anticholinergic and long-acting  $\beta_2$ -agonist reduce the risk of exacerbations (70, 71), and although good long-term studies are lacking, this principle of combination treatment seems sound (although in many countries expensive). The recommendation for a combination of inhaled corticosteroid/long-acting anticholinergic is not evidence based. A phosphodiesterase-4 inhibitor may be considered if the patient has chronic bronchitis (81, 82). Alternative choices include short-acting bronchodilators and theophylline if long-acting inhaled bronchodilators are unavailable or unaffordable.

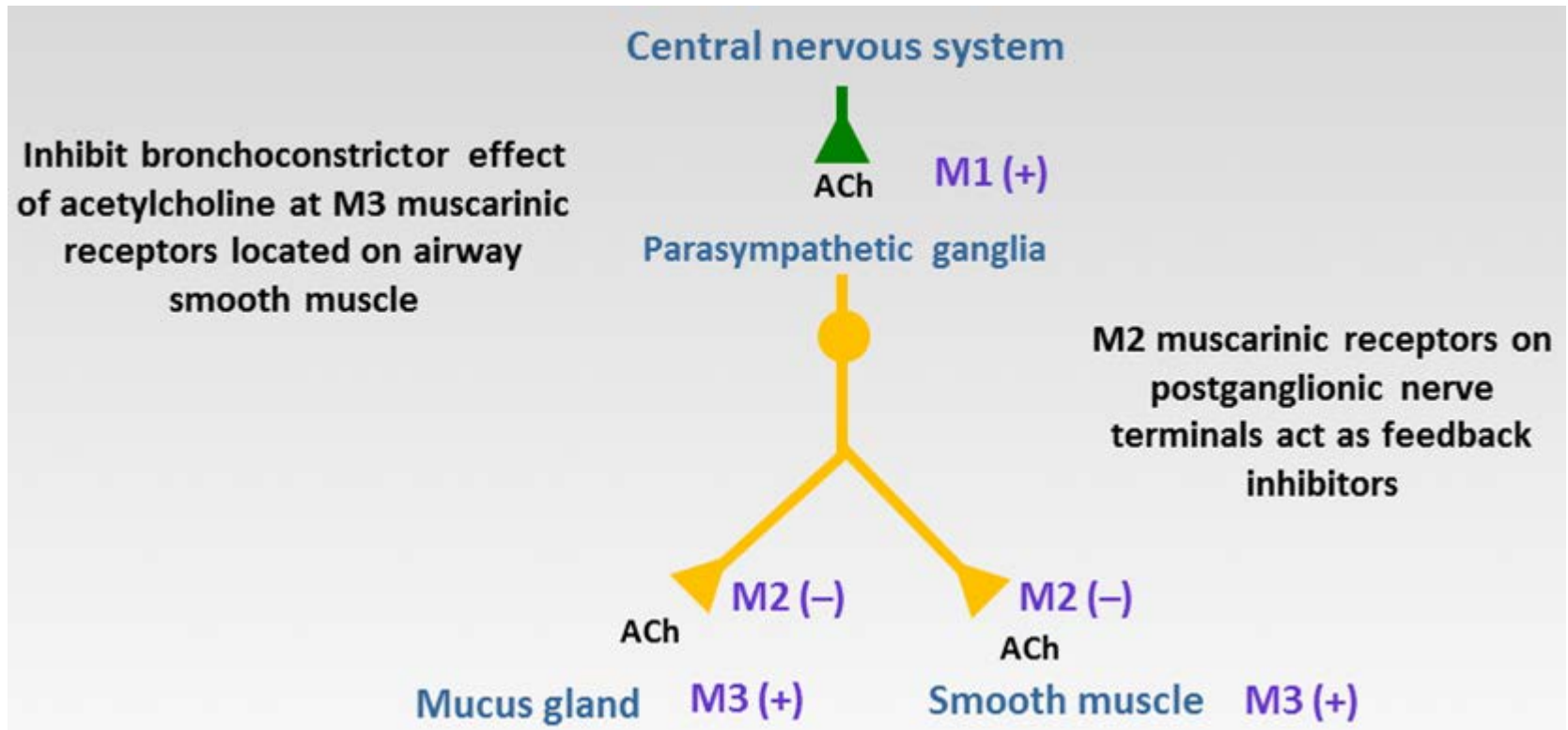
---

## **Razionale della doppia broncodilatazione**



# Perché combinare le terapie broncodilatanti ?

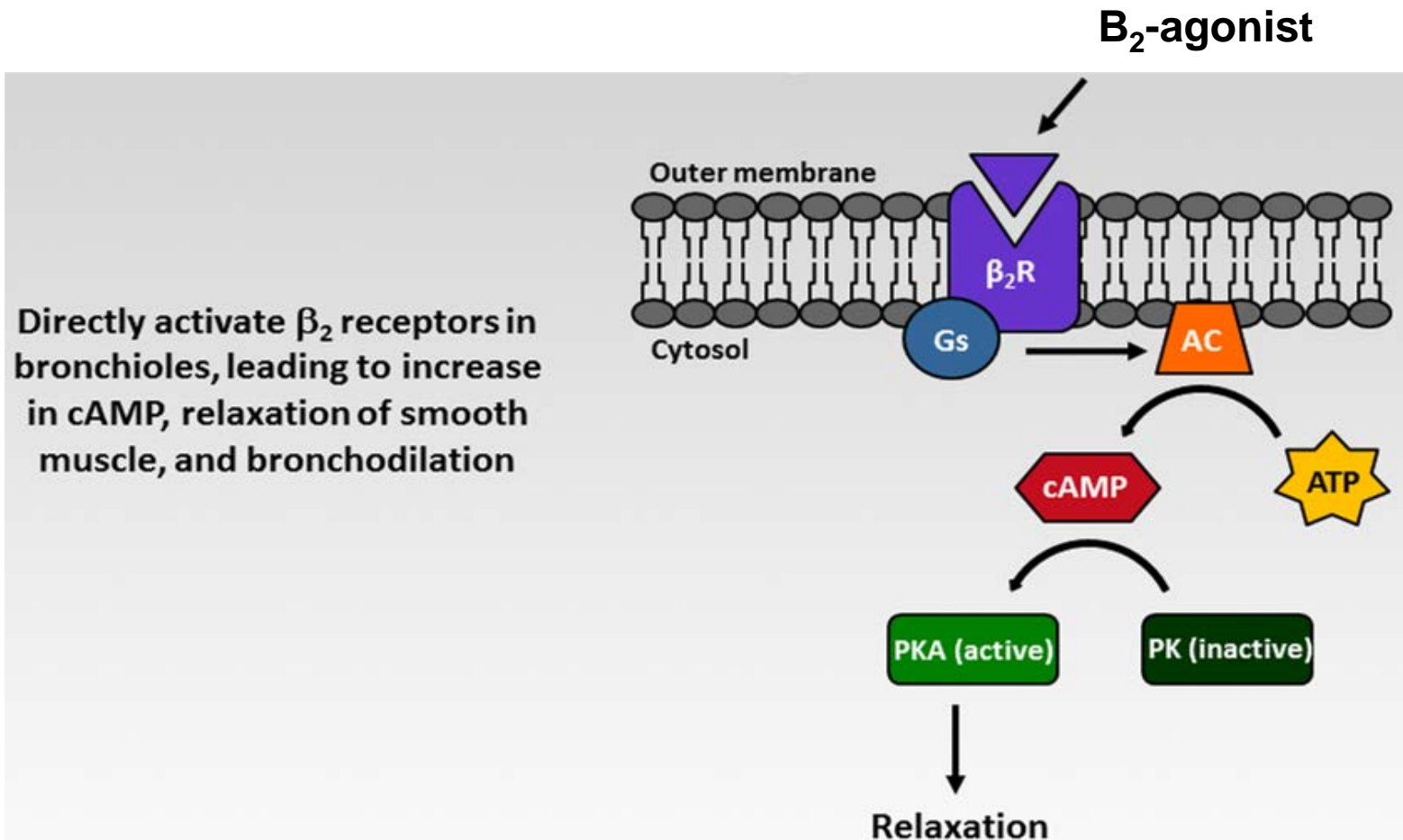
## Meccanismo d'azione degli antagonisti muscarinici



Gli antagonisti muscarinici bloccano i recettori  $M_1$  e  $M_3$  per prevenire il legame dell'acetilcolina ed inibire la contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree

# Perché combinare le terapie broncodilatanti ?

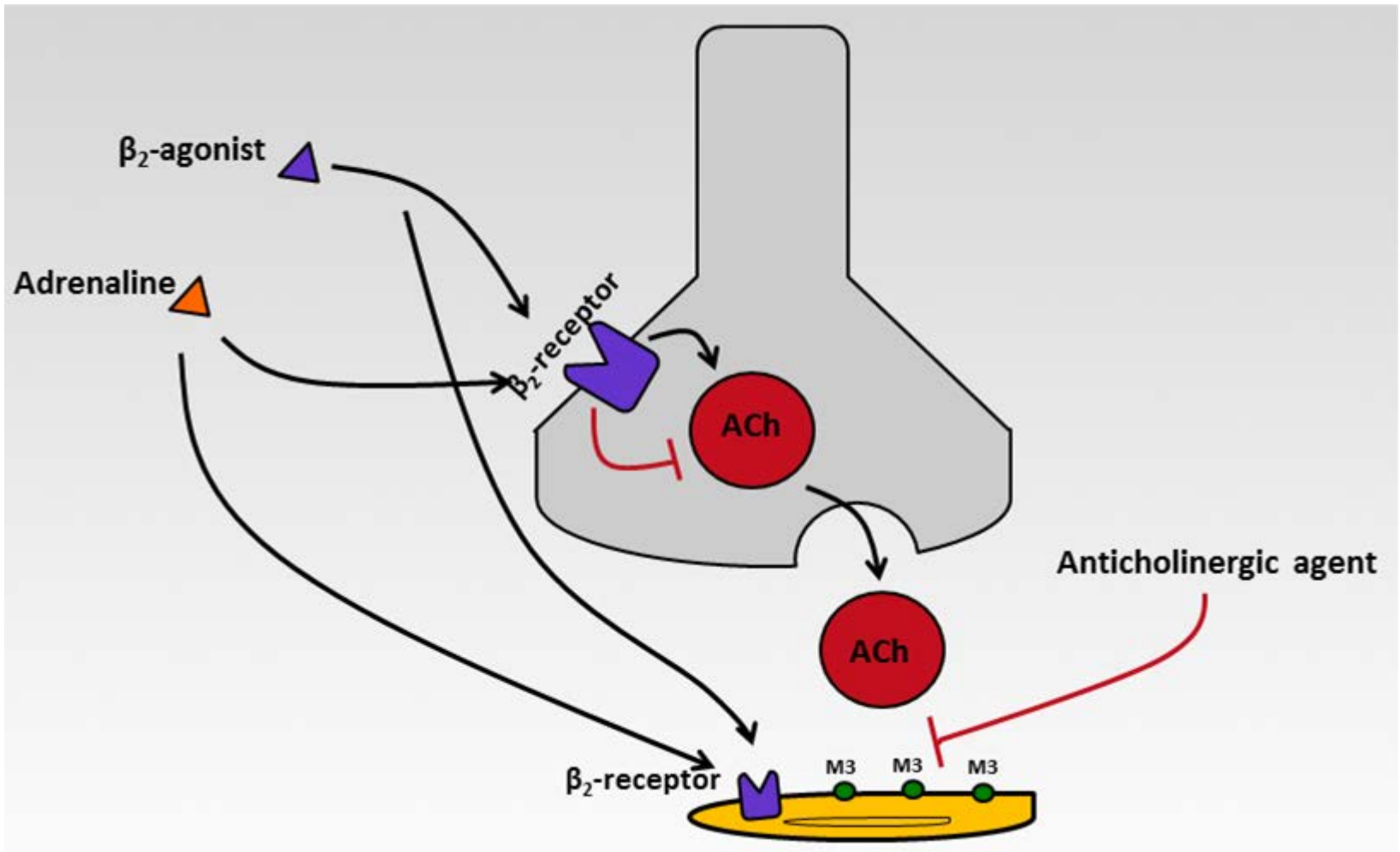
## Meccanismo d'azione dei $\beta_2$ -agonisti



AC = adenylate cyclase; ATP = adenosine triphosphate;  $\beta_2$ R =  $\beta_2$  receptor; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; PKA = protein kinase A

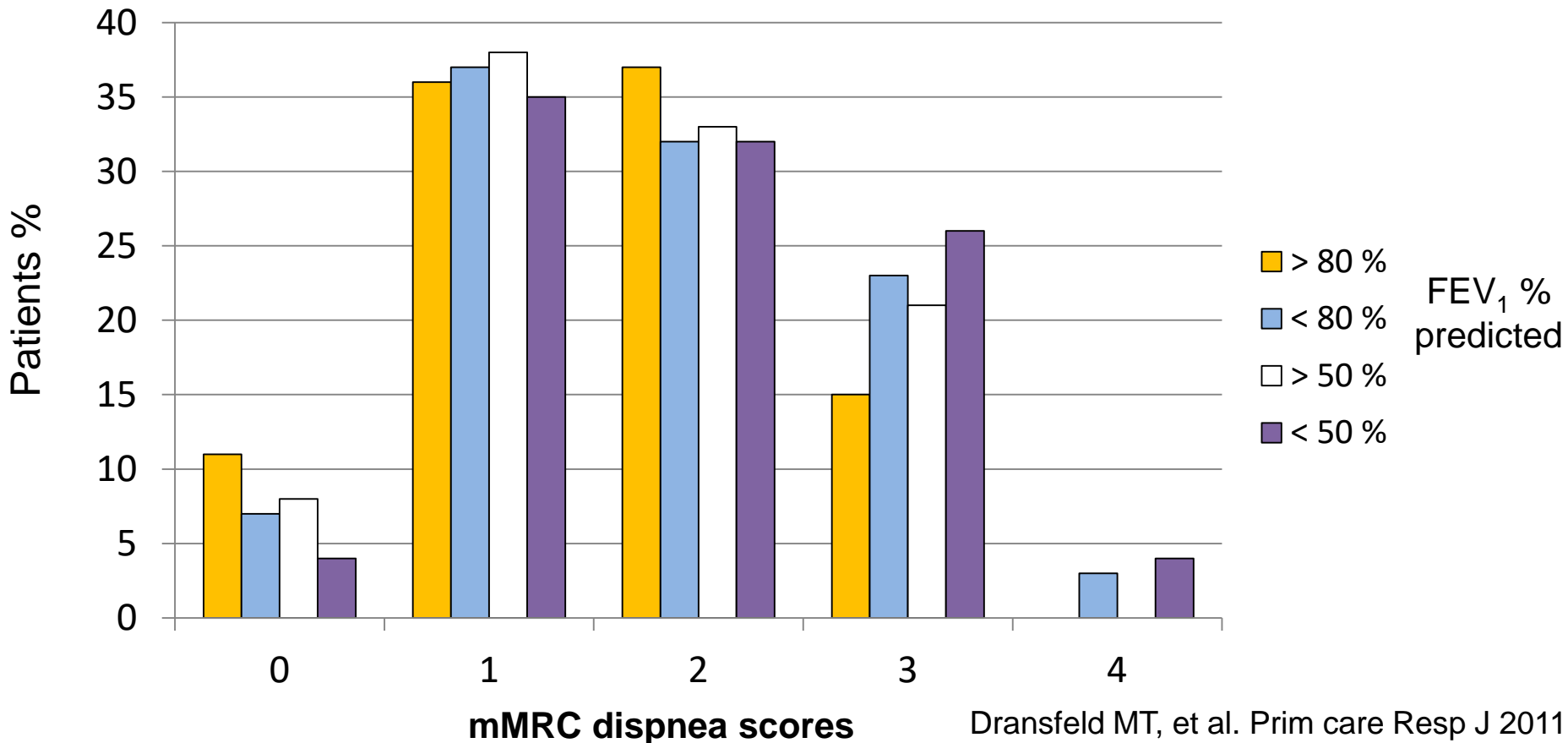
Johnson M. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 3):S146-153.

# LABA/LAMA combination: interaction between Receptors and Neurotransmission pathways



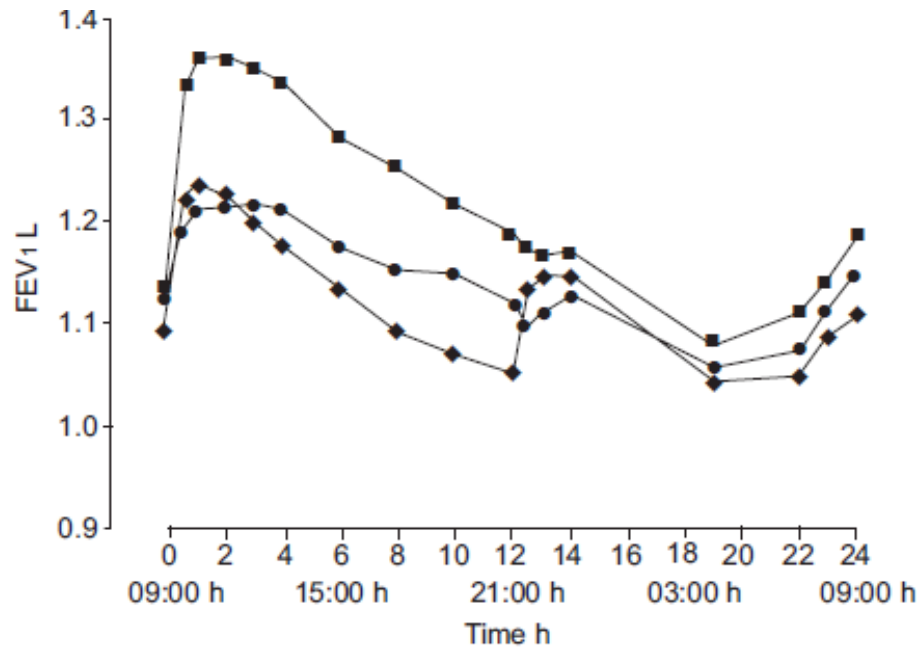
# Studio in real-life: i pazienti riferiscono ancora dispnea con un broncodilatatore in monoterapia

mMRC dyspnoea scores in the FEV<sub>1</sub>/FVC ≤0.70 group by Post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> % predicted (n = 689)

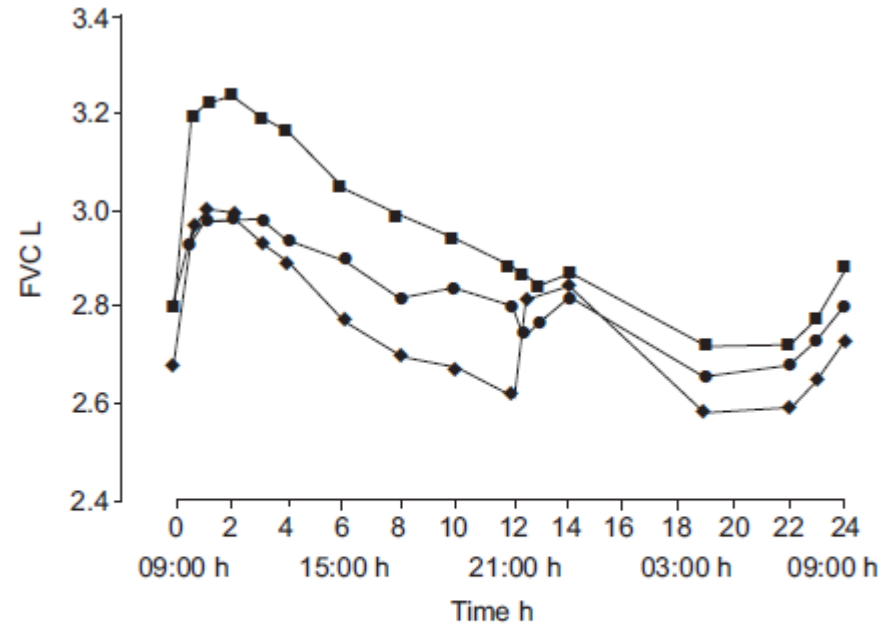


---

# **Terapia di combinazione LABA/LAMA**

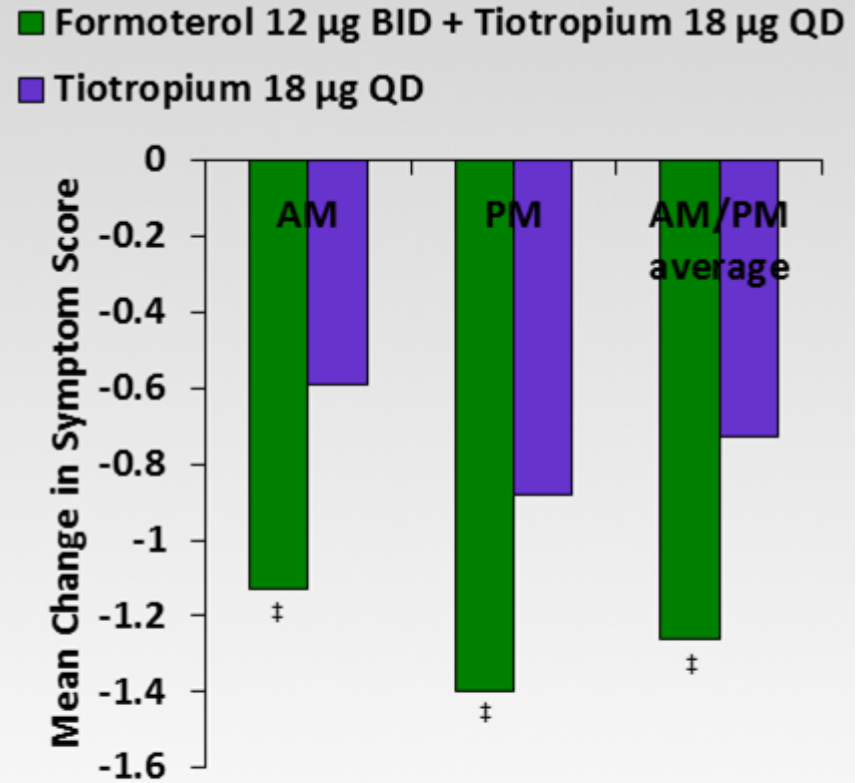
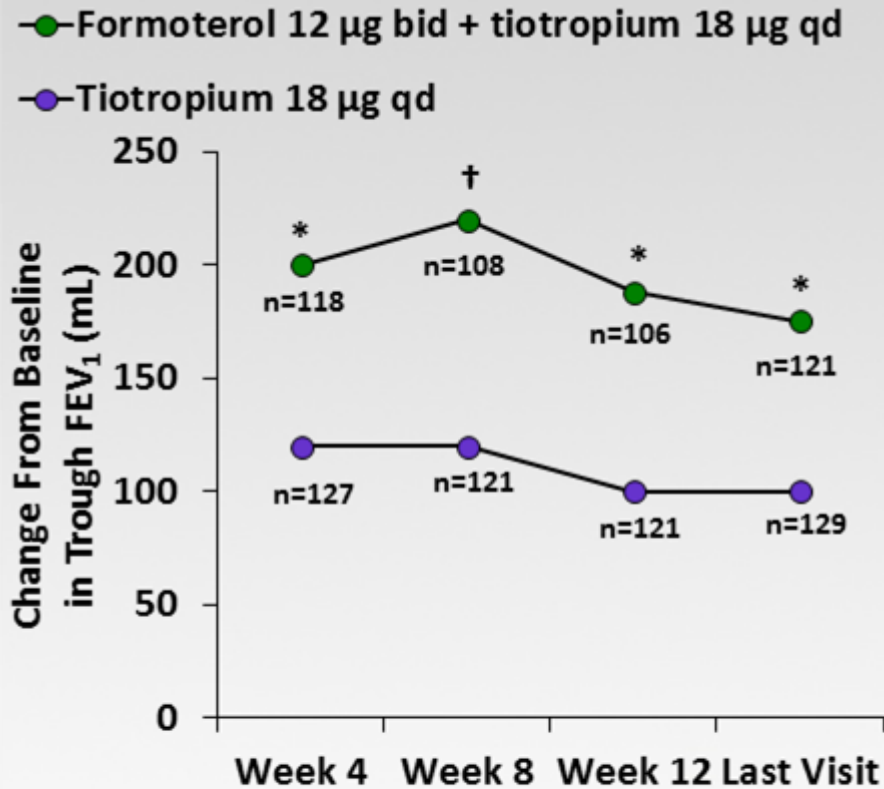


**FIGURE 2.** Mean forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>; adjusted for period, centre and patient within centre) before and during 24 h after the inhalation of tiotropium *q.d.* (●), formoterol *b.i.d.* (◆), and tiotropium plus formoterol *q.d.* (■) at the end of the 6-week treatment periods.



**FIGURE 3.** Mean forced vital capacity (FVC; adjusted for period, centre and patient within centre) before and during 24 h after inhalation of tiotropium *q.d.* (●), formoterol *b.i.d.* (◆), and tiotropium plus formoterol *q.d.* (■) at the end of the 6-week treatment periods.

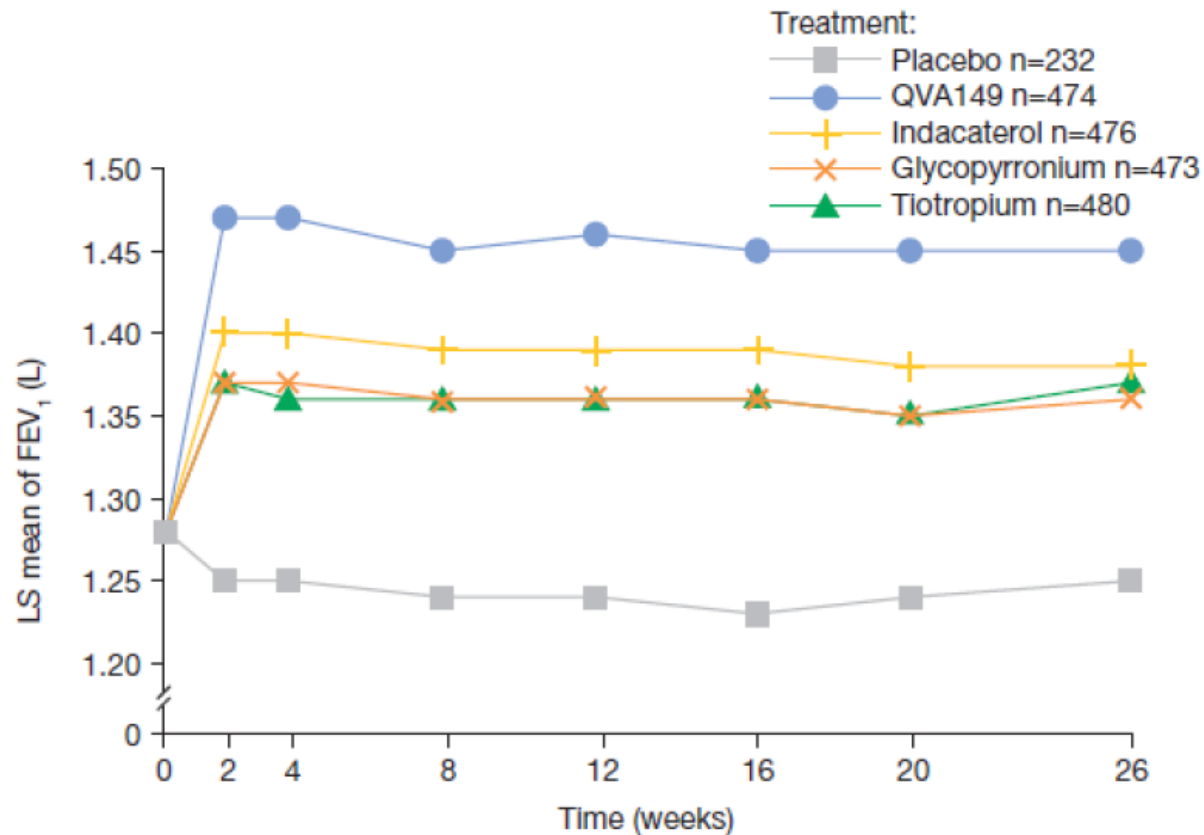
# LABA/LAMA combination: improved lung function and symptoms vs LAMA alone



\* $P < .01$ ; † $P < .001$  vs tiotropium. Improvements by treatment visit in trough values for FEV<sub>1</sub>, as averages of values obtained 30 and 10 minutes predose

\* $P < .05$  vs tiotropium; § Total COPD symptom scores were the sum of scores for dyspnea (0 = none to 4 = severe), wheezing, cough, and chest tightness (0 = none to 3 = very uncomfortable)

# Dual bronchodilation with QVA149: the SHINE study

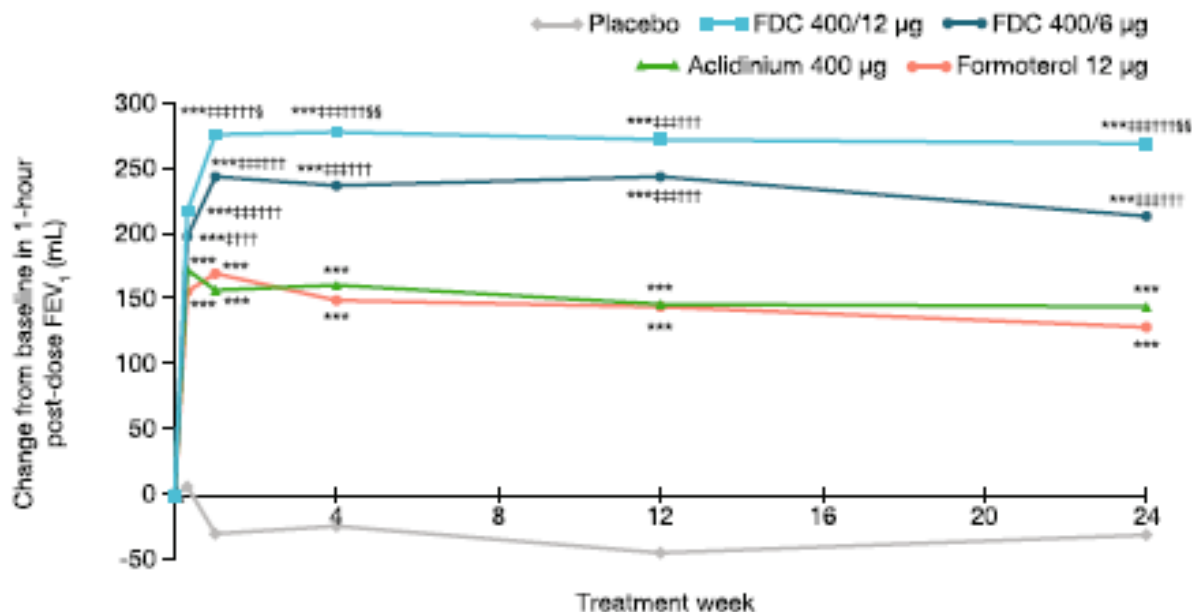


QVA149 was superior to all active treatments and placebo at all timepoints (all  $p < 0.001$ ).

- 2/3 soggetti inclusi moderati;
- quasi 80% no riacutizzazioni
- sintomatici per entry (SGRQ >40)



# Efficacy and safety of acclidinium/formoterol fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD)

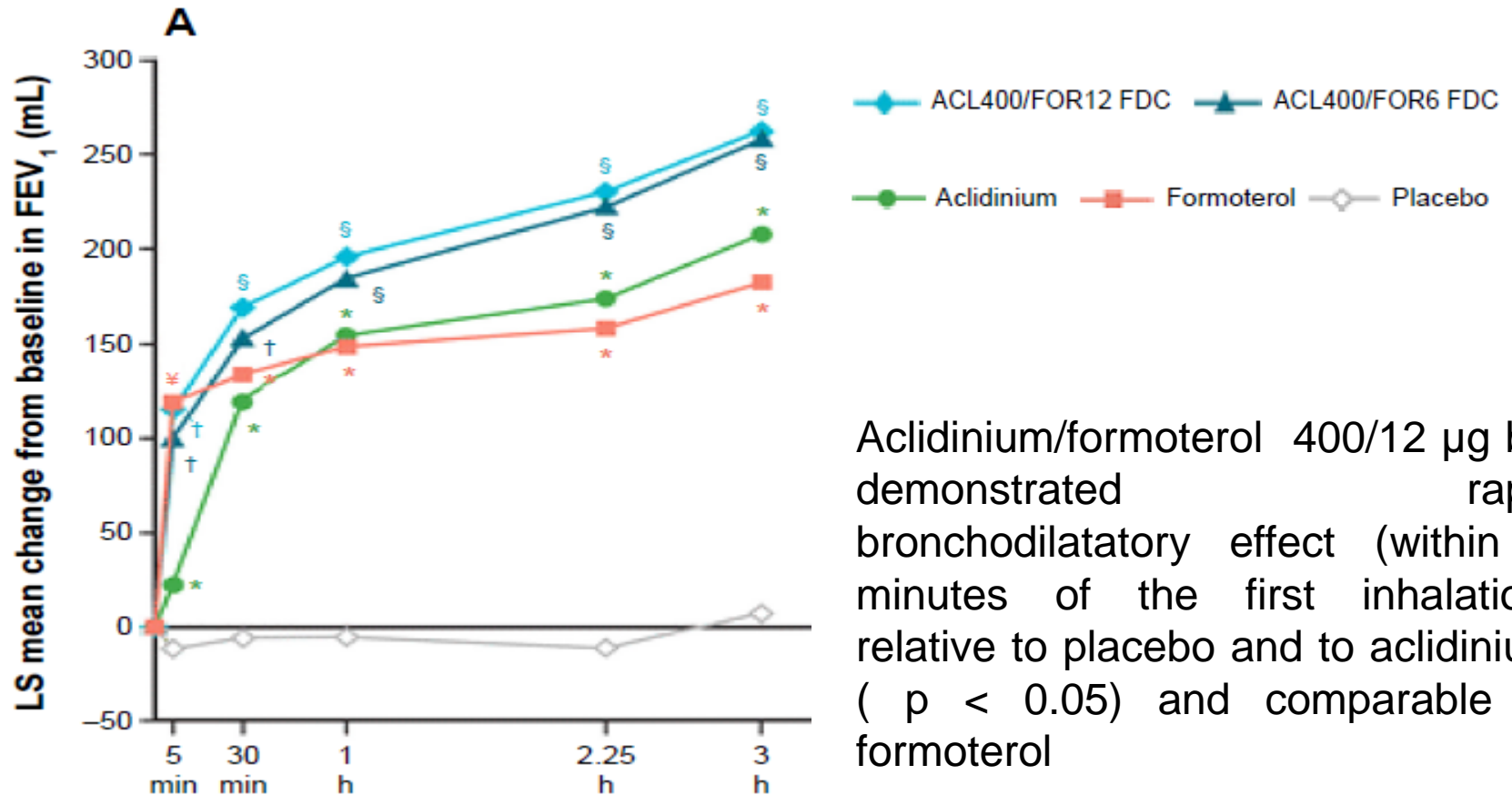


Mean treatment differences for change from baseline in 1-hour **post-dose** FEV<sub>1</sub>

\*\*\*p < 0.001 vs placebo; ‡ p < 0.05; ‡‡‡ p < 0.001 vs acclidinium;

††† p < 0.001 vs formoterol; § p < 0.05; §§ p < 0.01 vs FDC 400/6 µg.

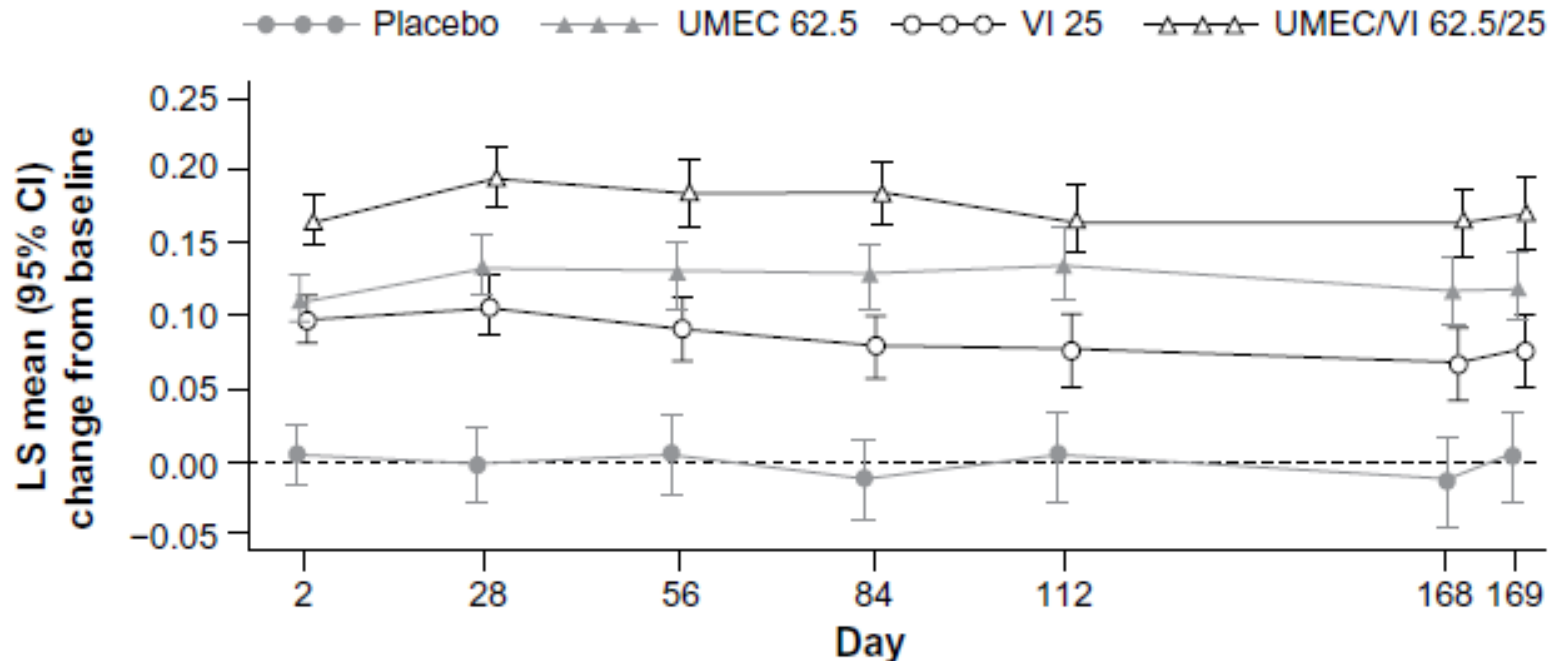
# Acclidinium/formoterol: FEV<sub>1</sub> improvement on Day 1



Acclidinium/formoterol 400/12 µg bid demonstrated rapid bronchodilatory effect (within 5 minutes of the first inhalation) relative to placebo and to acclidinium ( $p < 0.05$ ) and comparable to formoterol

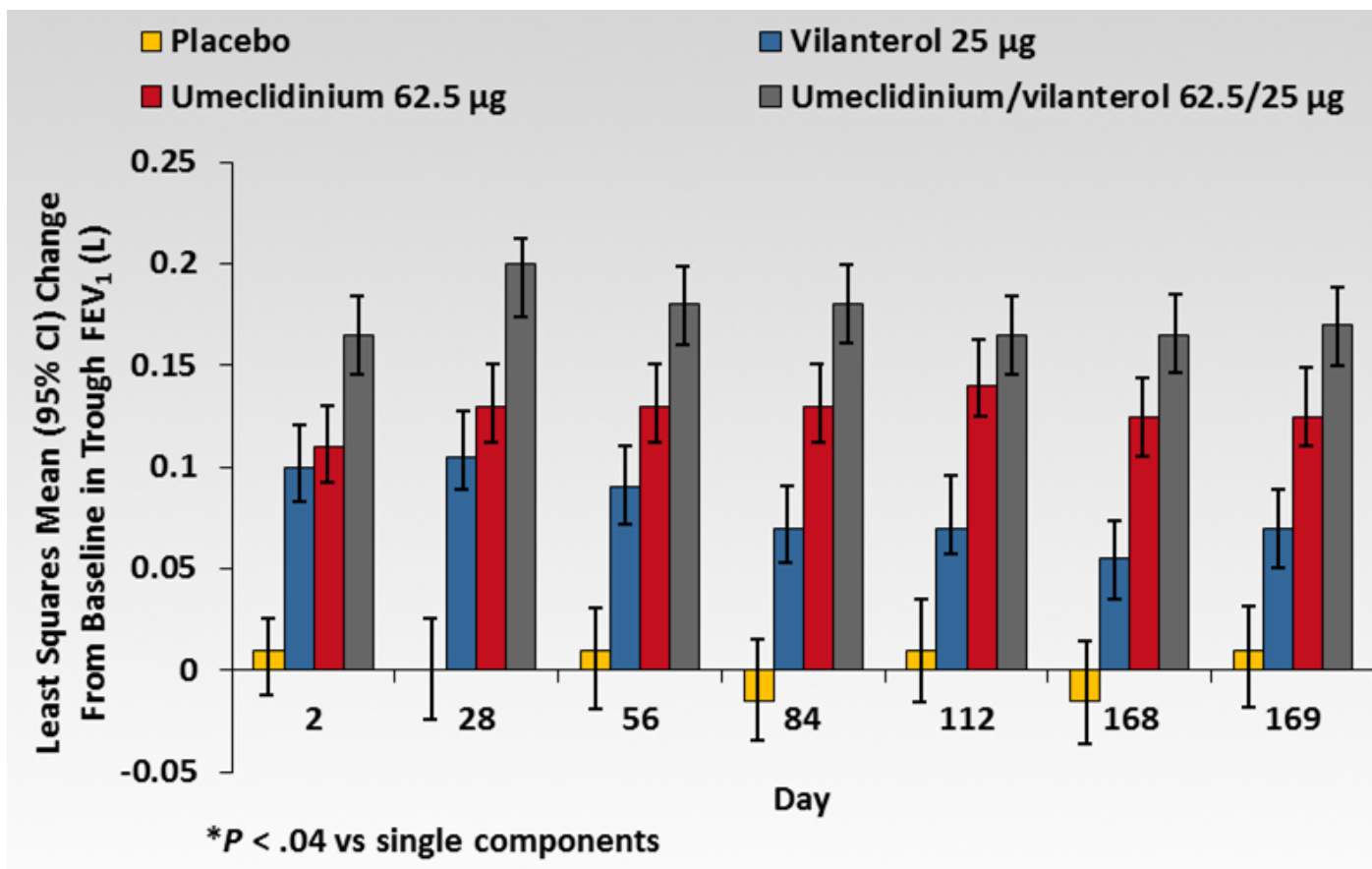
\* $P < 0.05$  vs placebo; †  $P < 0.05$  vs acclidinium and placebo; §  $P < 0.05$  vs acclidinium, formoterol, and placebo; ¥  $P < 0.05$  vs acclidinium/formoterol FDC 400/6 µg and placebo

# Efficacy and safety of once daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD

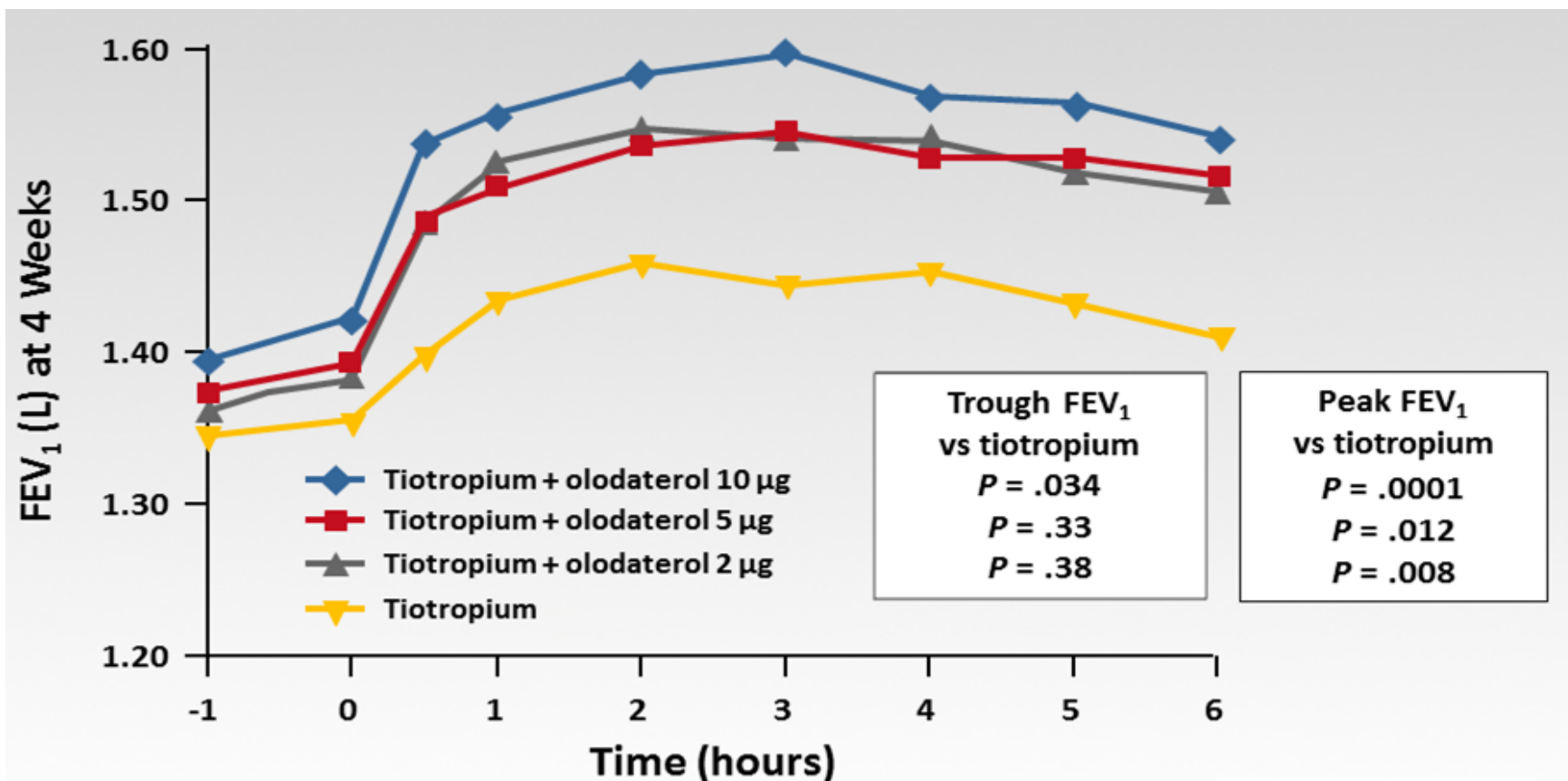


All active treatments produced statistically significant improvements in trough FEV<sub>1</sub> compared with placebo on Day 169 (0.072-0.167 L, all  $p < 0.001$ ); increases with UMEC/VI 62.5/25 mcg were significantly greater than monotherapies (0.052-0.095 L,  $p < 0.004$ ).

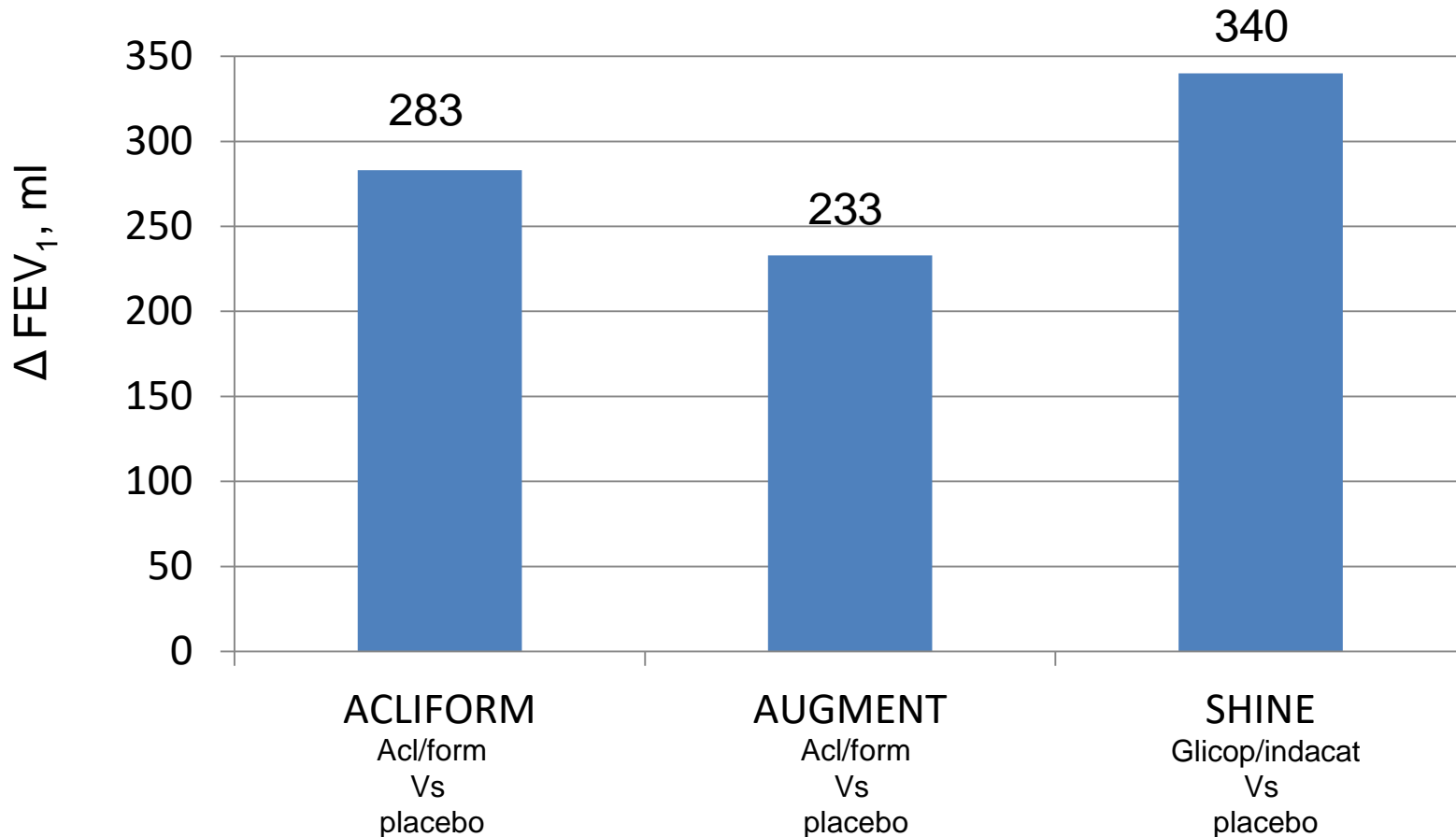
# Efficacy and safety of once daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD



# 3 doses of olodaterol/tiotropium vs tiotropium alone

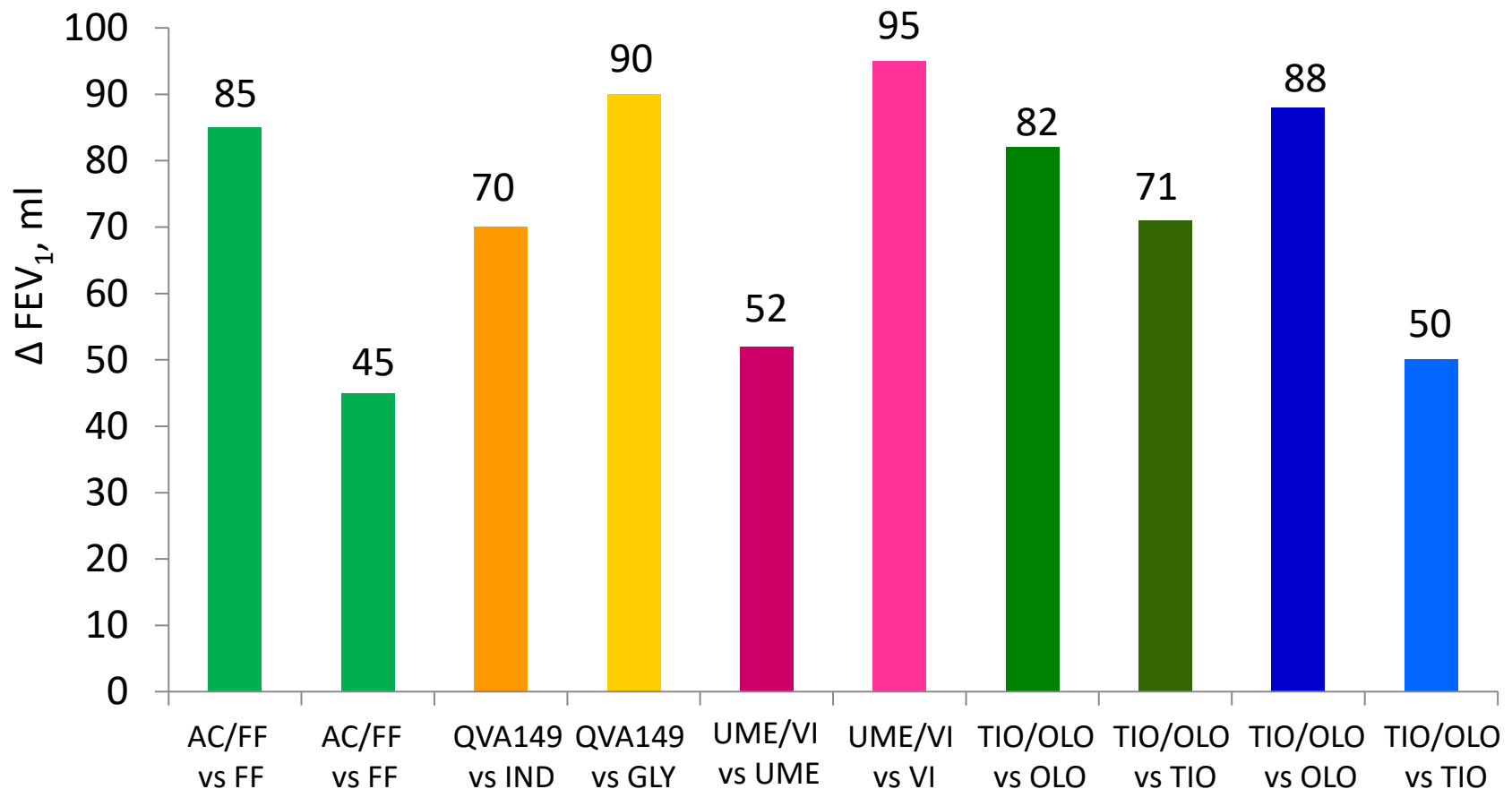


# Combination treatments cause large FEV<sub>1</sub> changes immediately post-dose



# Changes in trough FEV<sub>1</sub>: Combination vs monotherapy

Changes in trough FEV<sub>1</sub> for combination vs monotherapy from all studies (range 45-95 ml)



- 1) Singh D et al. BMC Pulm Med 2014 2) D'Urzo AD et al. Resp Res 2014 3) Bateman et al Eur Respir J. 2013  
4) Donohue J et al. 5) Buhl R et al. Eur Resp J 2015.

# Confronto vs Tiotropio

Primary efficacy endpoint: Trough FEV1 on day 169

Endpoint di efficacia primario

FEV<sub>1</sub> a valle al giorno 169

Endpoint di efficacia secondario:

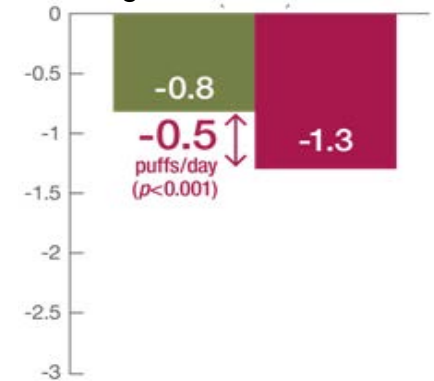
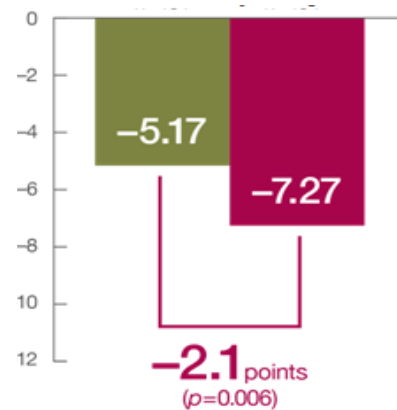
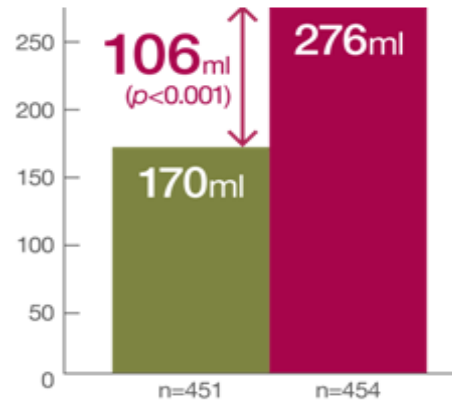
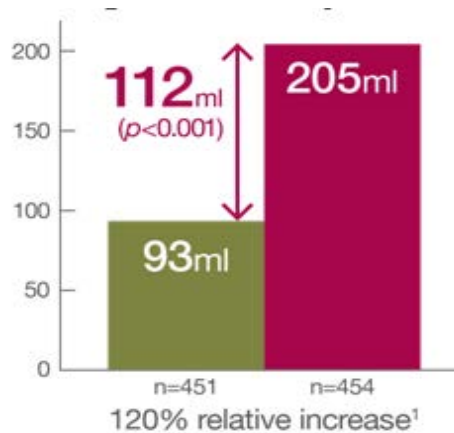
FEV<sub>1</sub> 0–6 h post dose alla settimana 24

Altri endpoints di efficacia:

- SGRQ total score alla settimana 24

- Uso di salbutamolo al bisogno tra settimane 1 e 24

Modifica dal basale



■ TIO 18mcg ■ UMECV/VI 55/22 mcg

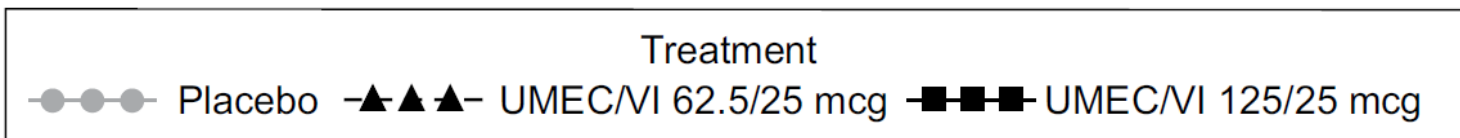
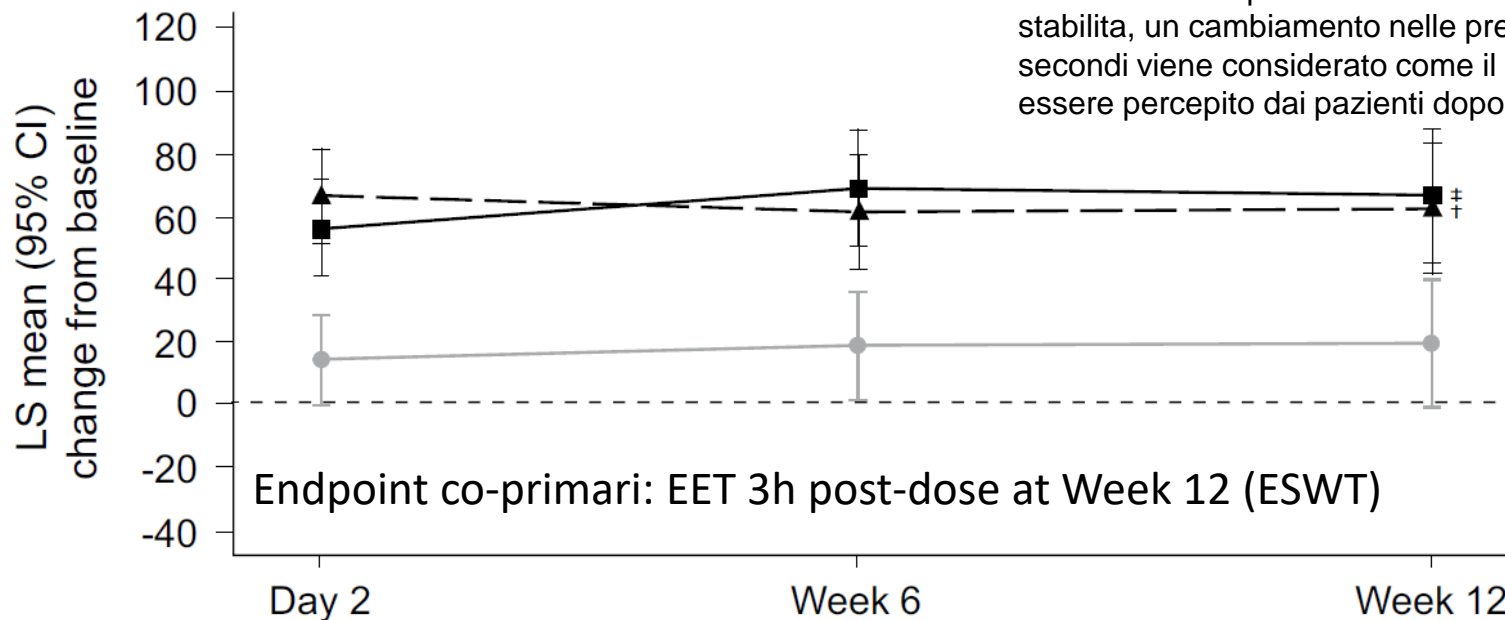
UMEC/VI ha indotto miglioramenti della funzionalità polmonare statisticamente e clinicamente significativi rispetto TIO. Inoltre UMECV/VI ha migliorato la qualità della vita e ridotto l'uso di farmaci al bisogno rispetto a TIO.



# Tolleranza all'esercizio fisico (EET) in comparazione con placebo

## Post-Hoc Analisi Accorpata

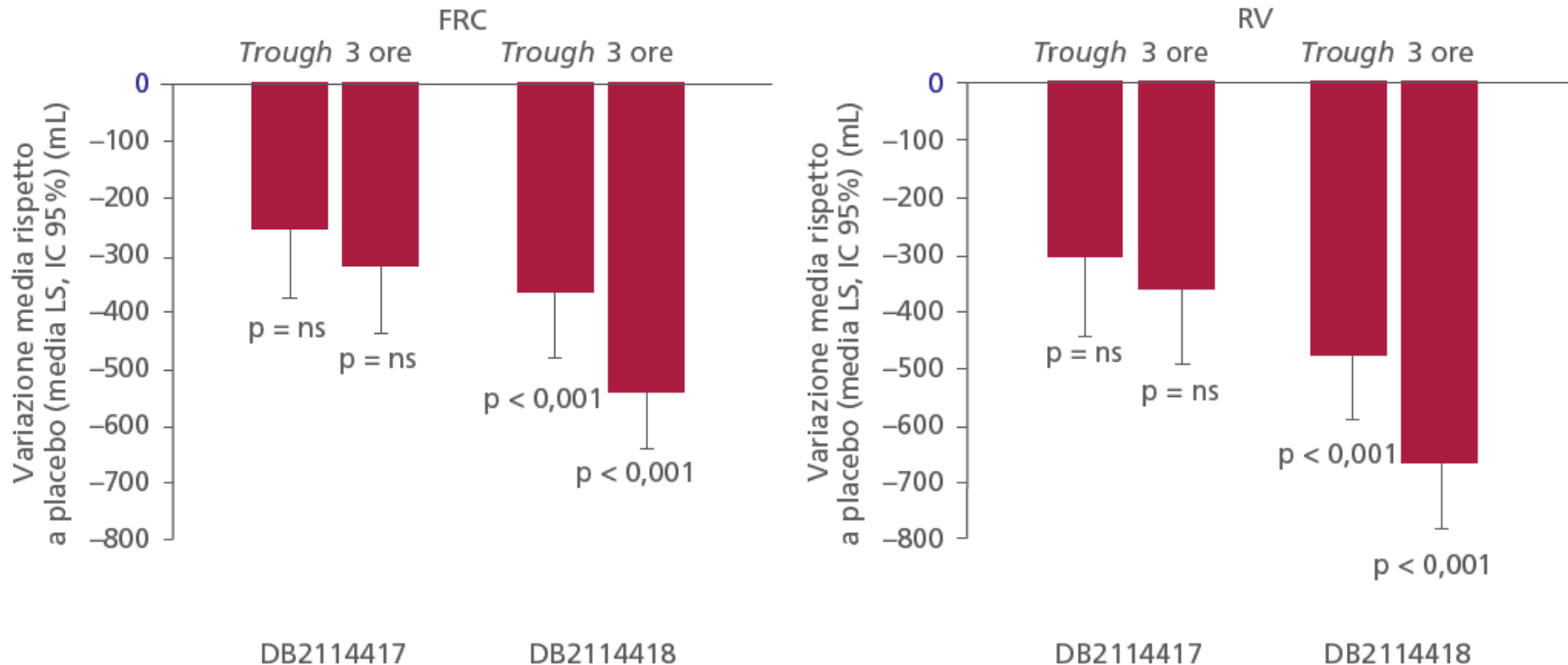
Mentre una valida stima della differenza minima clinicamente importante deve ancora essere stabilita, un cambiamento nelle prestazioni di 45-85 secondi viene considerato come il valore soglia per essere percepito dai pazienti dopo il trattamento



UMEC/VI 55/22 ha migliorato l'EET di 62,9 sec dal basale e 43,7 sec vs placebo

# Iperinsufflazione polmonare verso placebo

## Capacità Funzionale Residua (FRC) & Volume Residuo (RV) alla settimana 12

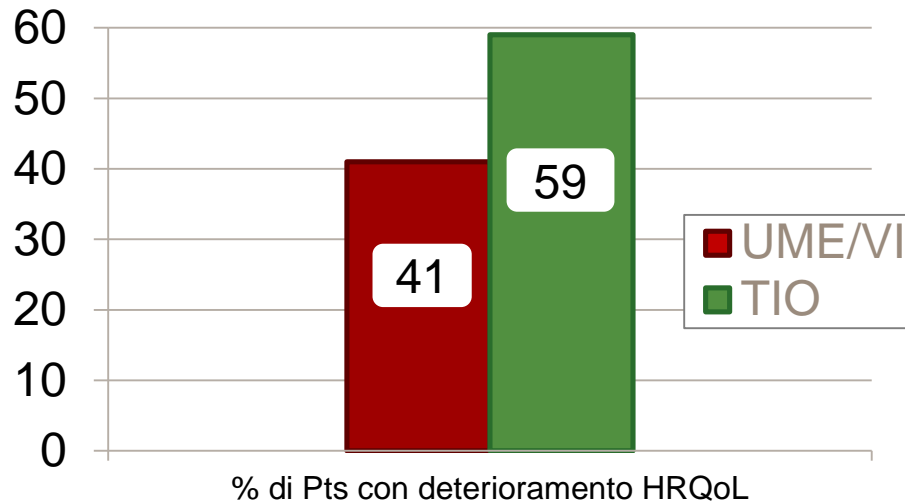


\*Non statisticamente significativo per il mancato rispetto della gerarchia statistica

**UMEC/VI è in grado di desufflare il paziente già dalla prima somministrazione**

# Doppia Broncodilatazione vs Singola: l'indice composito di deterioramento

Post-hoc analysis : Valutazione indice composito di deterioramento (CID) nella qualità di vita



Number needed to treat for 6 months to prevent deterioration: 5.7

Deterioration criteria	UMEC/VI (N=454)	TIO (N=451)	Hazard ratio* (95% CI)	p value
≥100 mL decrease in trough FEV <sub>1</sub>	95 (21%)	170 (38%)	0.47 (0.36, 0.60)	<0.001
HRQoL ≥4 unit deterioration	105 (23%)	131 (29%)	0.74 (0.58, 0.96)	0.025
Moderate/severe COPD exacerbation	16 (4%)	29 (6%)	0.53 (0.29, 0.98)	0.044
Composite (any event above)	188 (41%)	266 (59%)	0.57 (0.47, 0.69)	<0.001

*“In this 6-month post hoc analysis in moderate-to-very severe patients with COPD, UMEC/VI prolonged time to CID in lung function, HRQoL, and exacerbations compared with TIO”*

7. Nelle persone con BPCO, sintomatiche nonostante l'uso regolare di broncodilatatori a lunga durata d'azione, con VEMS o FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatatore < 60% del valore teorico e storia di frequenti riacutizzazioni (≥ 2/anno), considerare l'associazione LABA + CSI. L'utilizzo della combinazione fissa può migliorare significativamente l'aderenza della persona alla terapia.



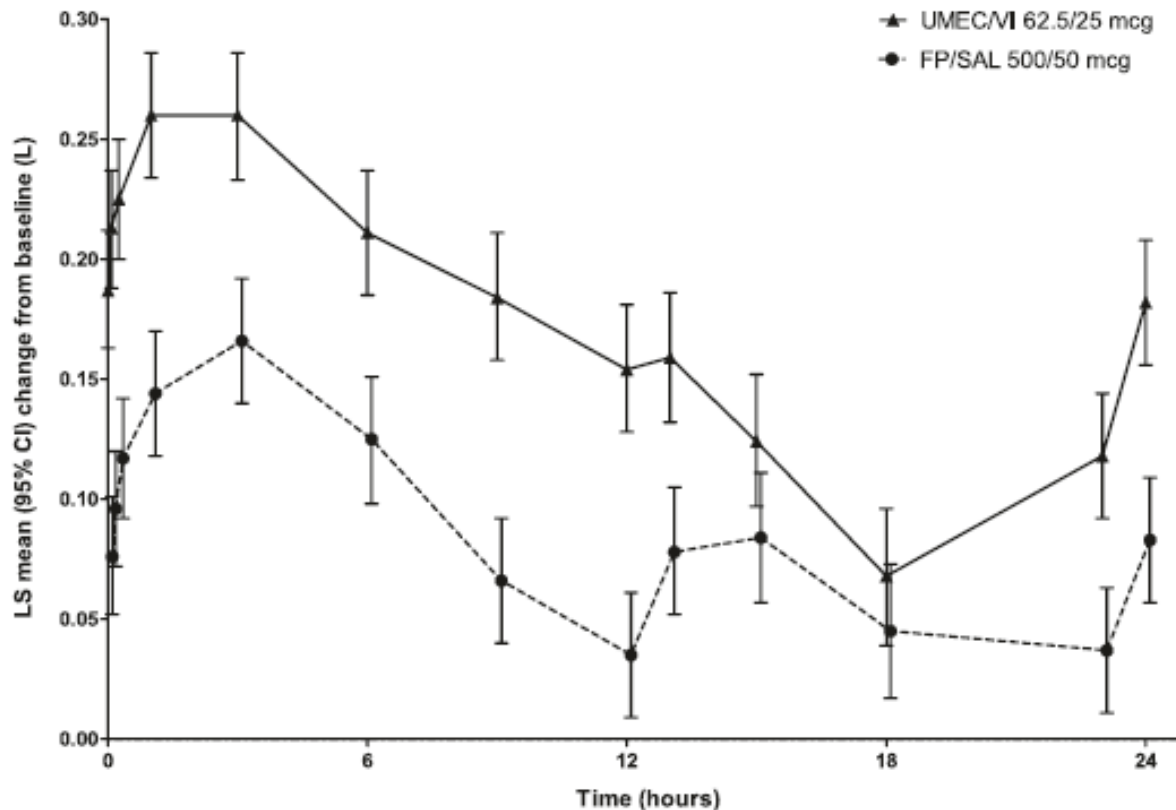
**8. Nelle persone con BPCO, sintomatiche con VEMS o  $FEV_1$  <60% del valore teorico l'associazione LAMA + LABA + CSI:**

- ha migliorato i parametri spirometrici e la qualità della vita
- ha ridotto il numero di ospedalizzazioni.

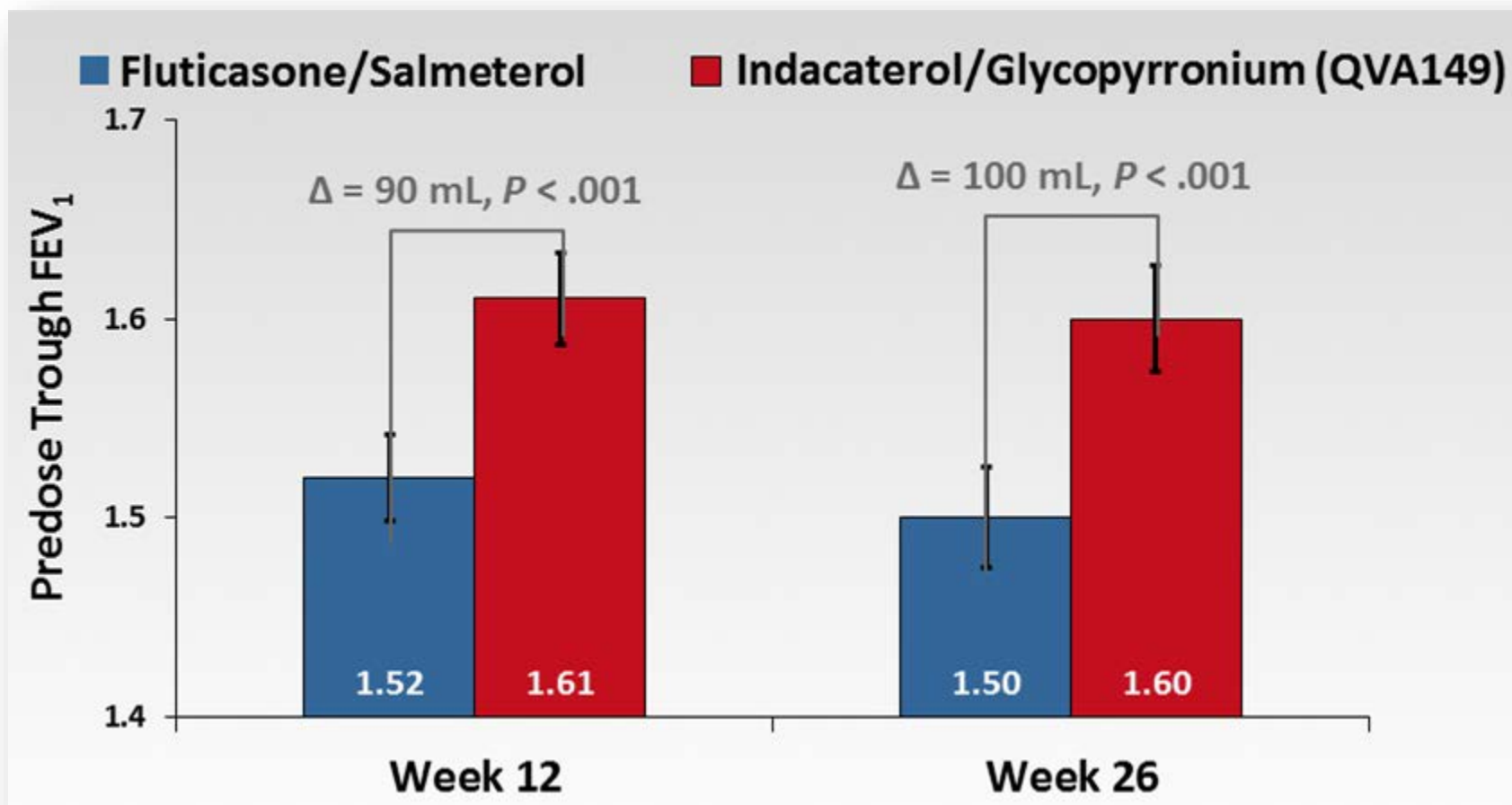


# Umeclidinium/vilanterol vs salmeterol/fluticasone

- Umeclidinium/vilanterol 62.5/25  $\mu\text{g}$  QD over 12 weeks improved lung function compared with salmeterol/fluticasone 50/500  $\mu\text{g}$  BID in patients with moderate-to-severe COPD with infrequent exacerbations (n = 717)

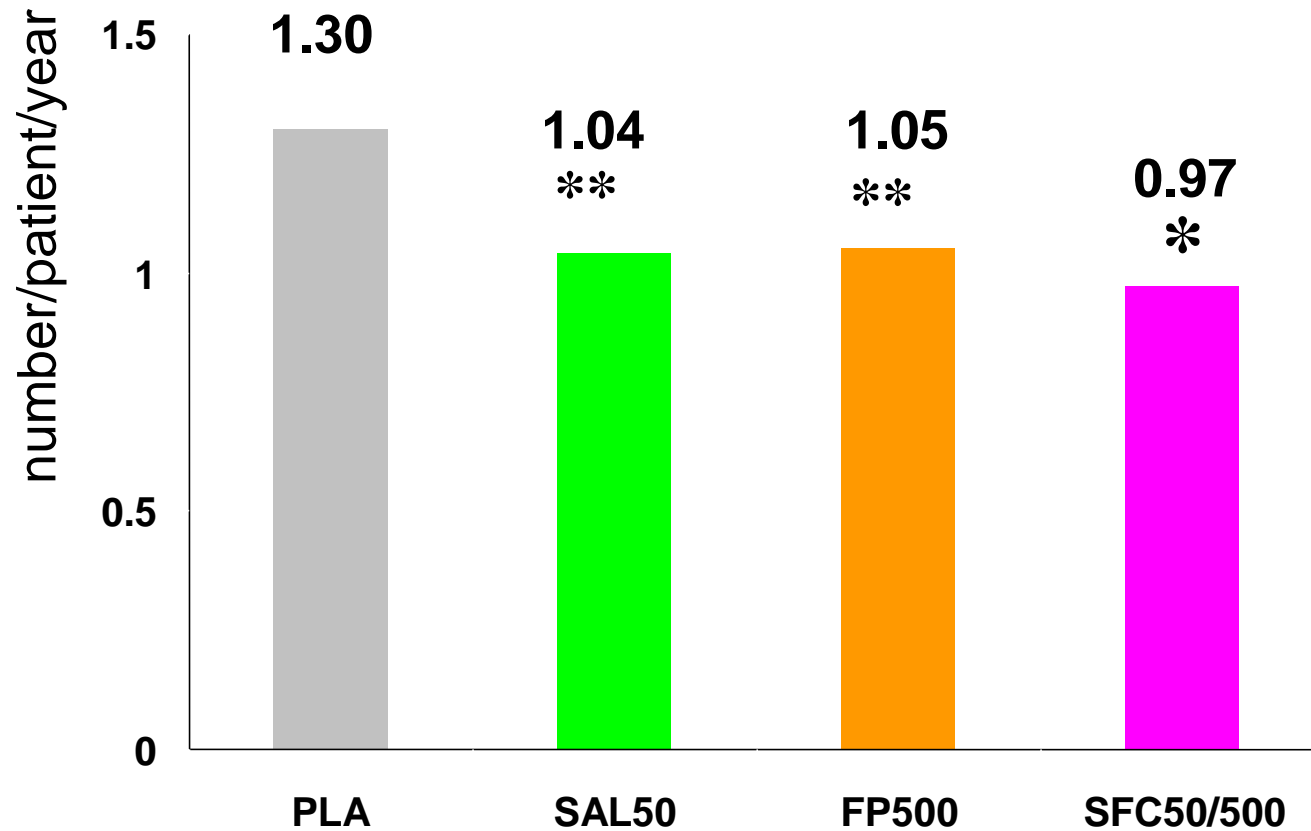


# ILLUMINATE: indacaterol/glycopyrronium vs fluticasone/salmeterol



# In the TRISTAN study, FP/Salm combination reduced the number of severe exacerbations

---



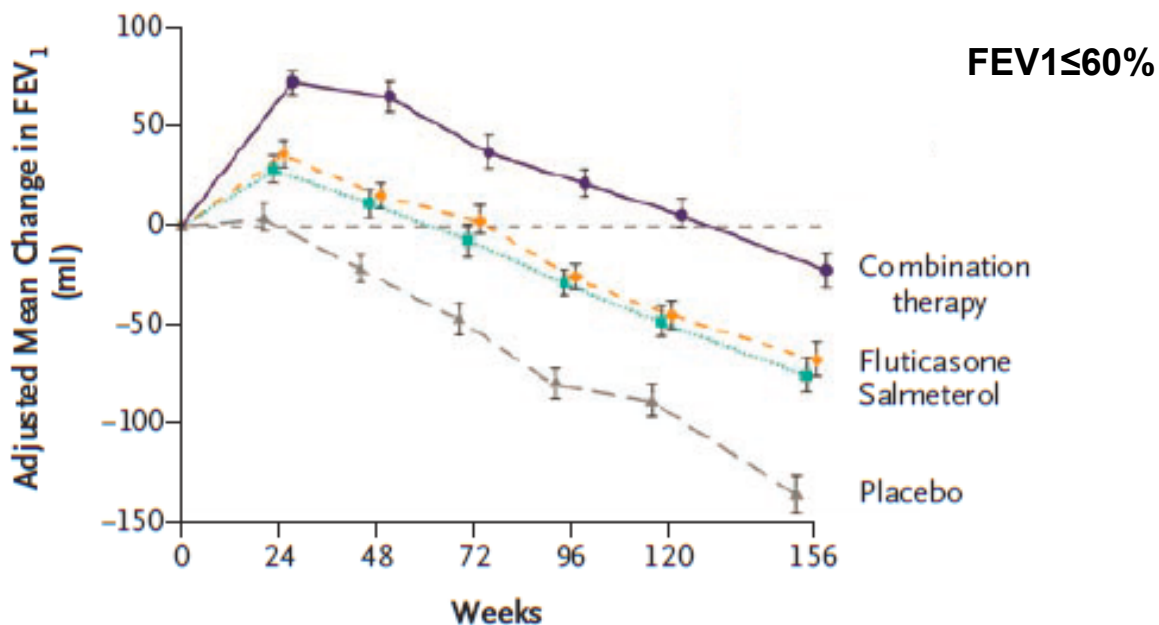
\*  $p < 0.001$  vs PLA

\*\*  $p = 0.003$  vs PLA



# TORCH Study: additional effect of salmeterol/fluticasone vs both monotherapies

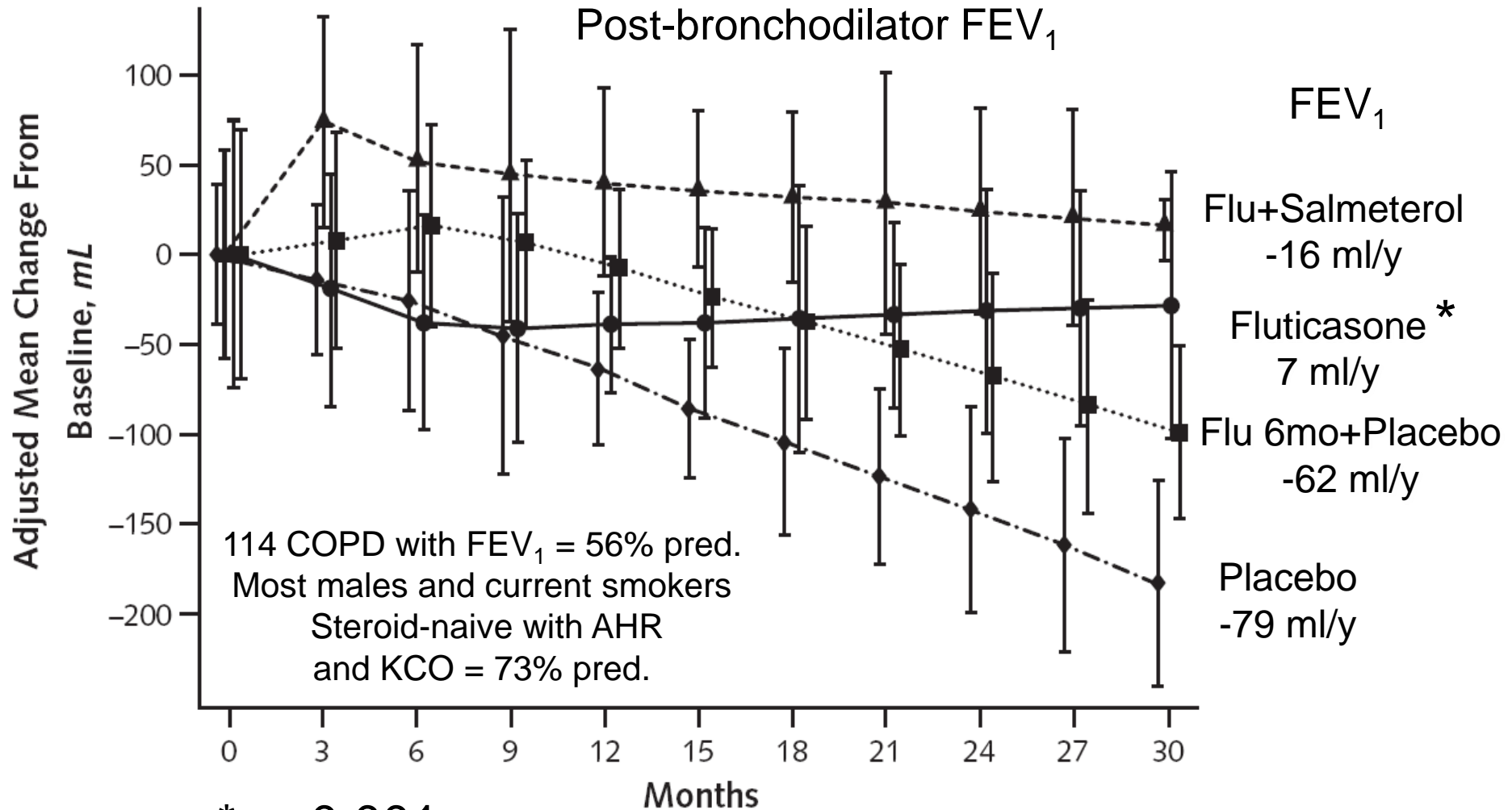
E FEV<sub>1</sub>



**No. of Patients**

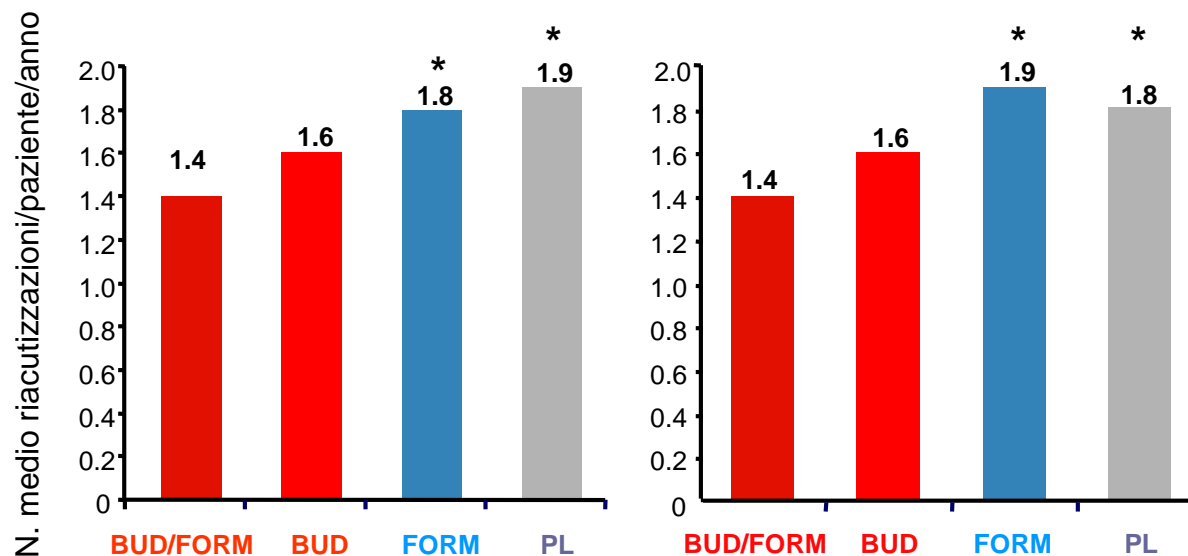
Placebo	1524	1248	1128	1049	979	906	819
Salmeterol	1521	1317	1218	1127	1054	1012	934
Fluticasone	1534	1346	1230	1157	1078	1006	908
Combination therapy	1533	1375	1281	1180	1139	1073	975

# GLUCOLD STUDY



\* p<0.001

# Bud/Form: reduction of exacerbations



Trattamento	Numero medio di riacutizzazioni/paziente/anno <sup>1</sup>	
	Szafranski	Calverley
BUD/FORM	1,4*	1,4(*)
BUD	1,6	1,6
FORM	1,8	1,9
PL	1,9	1,8

\*p<0,05 vs BUD/FORM

(\*)p<0,05 vs BUD/FORM

1. Szafranski W et al. Eur Respir J 2003; 21: 74-81;
2. Calverley PM et al. Eur Respir J 2003; 22: 912-919



Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials

Mark T Dransfield\*, Jean Bourbeau, Paul W Jones, Nicola A Hanania, Donald A Mahler, Jørgen Vestbo, Andrew Wachtel, Fernando J Martinez, Frank Barnhart, Lisa Sanford, Sally Lettis, Courtney Grim, Peter MA Calverley\*

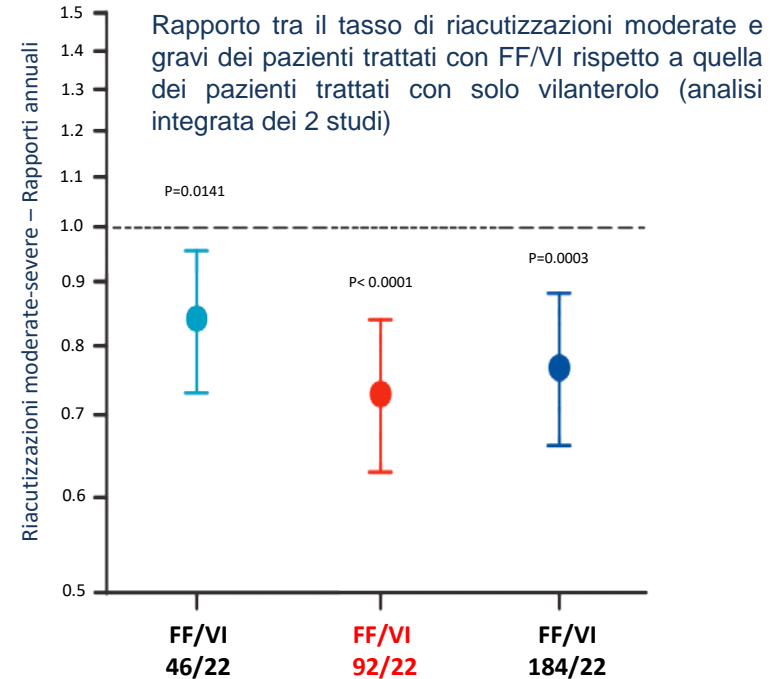
CONFRONTO: FF/VI 184/22 mcg, 92/22 mcg, 46/22 mcg, vs vilanterolo, 2 studi gemelli con analisi integrata pianificata nel disegno

ENDPOINT PRIMARIO: Tasso annuale di riacutizzazioni moderate-gravi (richiedono tp antibiotica/steroidea sistemica e/o ospedalizzazione)

DURATA: 52 settimane

PAZIENTI: 3255 pazienti con BPCO e FEV<sub>1</sub> medio 45%, almeno 1 riacutizzazione negli ultimi 12 mesi (60% 1 riac, 40% ≥2 riac), circa 70% in tp con ICS + LABA e/o LAMA

## Riduzione delle riacutizzazioni



### Tasso annuale medio di riacutizzazioni moderate - gravi:

- Più basso in tutti i gruppi trattati con fluticasone/vilanterolo rispetto al gruppo Vilanterolo
- Ridotto significativamente **del 27%** con FF/VI 92/22 vs il solo broncodilatatore VI



Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials

Mark T Dransfield\*, Jean Bourgeois, Paul W Jones, Nicola A Hanania, Donald A Malter, Jørgen Vestbo, Andrew Wachtel, Fernando J Martinez, Frank Barnhart, Lisa Sanford, Sally Lettis, Courtney Crim, Peter M A Calverley\*

## FLUTICASONE FUROATO/VILANTEROLO in BPCO

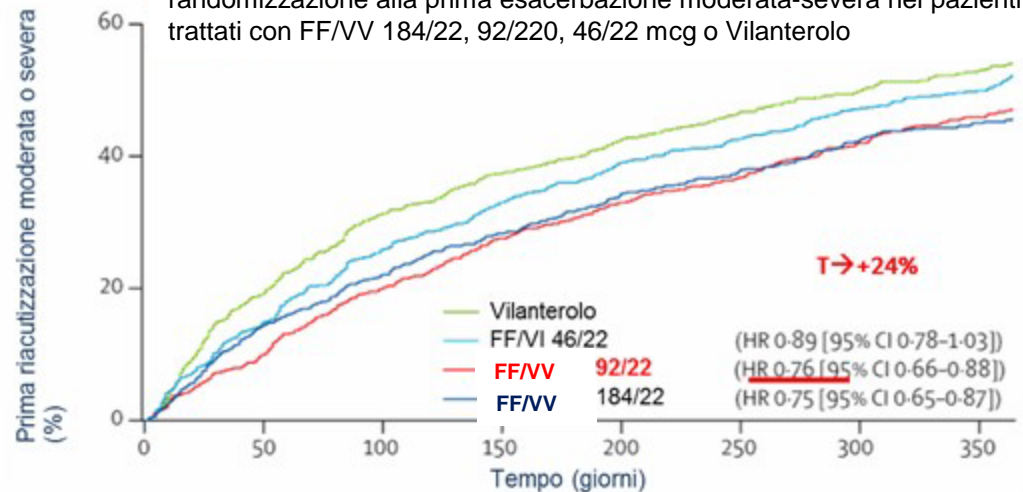
CONFRONTO: FLUTICASONE FUROATO/VILANTEROLO 184/22 mcg, 92/22 mcg, 46/22 mcg, vs vilanterolo, 2 studi gemelli con analisi integrata pianificata nel disegno

ENDPOINT SECONDARIO: Tempo alla prima riacutizzazione moderata-grave

DURATA: 52 settimane

PAZIENTI: 3255 pazienti con BPCO e FEV<sub>1</sub> medio 45%, almeno 1 riacutizzazione negli ultimi 12 mesi (60% 1 riac, 40% ≥ 2 riac), circa 70% in tp con ICS + LABA e/o LAMA)

Curve di Kaplan-Meier relative al tempo trascorso dalla randomizzazione alla prima esacerbazione moderata-severa nei pazienti trattati con FF/VV 184/22, 92/220, 46/22 mcg o Vilanterolo



Allungamento significativo del 24% del tempo alla prima riacutizzazione moderata-severa vs vilanterolo

# Effectiveness of Fluticasone Furoate– Vilanterol for COPD in Clinical Practice

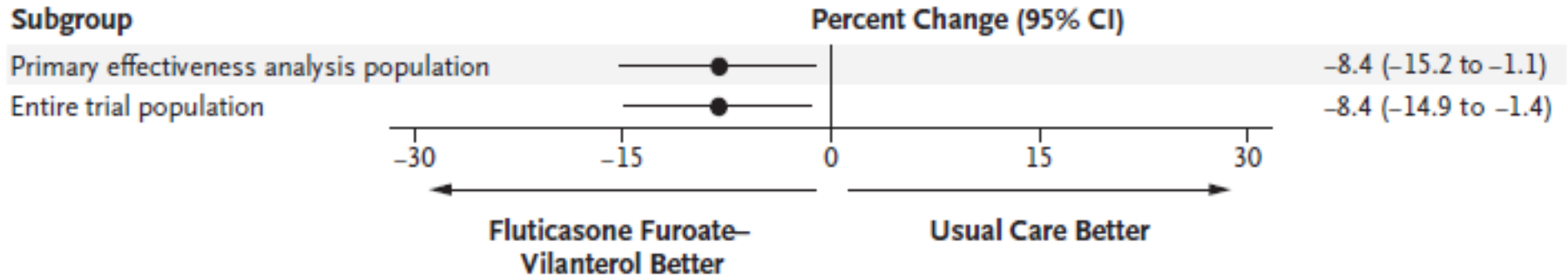
---

## **CONCLUSIONS**

In patients with COPD and a history of exacerbations, a once-daily treatment regimen of combined fluticasone furoate and vilanterol was associated with a lower rate of exacerbations than usual care, without a greater risk of serious adverse events. (Funded by GlaxoSmithKline; Salford Lung Study ClinicalTrials.gov number, NCT01551758.)

# Effectiveness of Fluticasone Furoate–Vilanterol for COPD in Clinical Practice

A



B

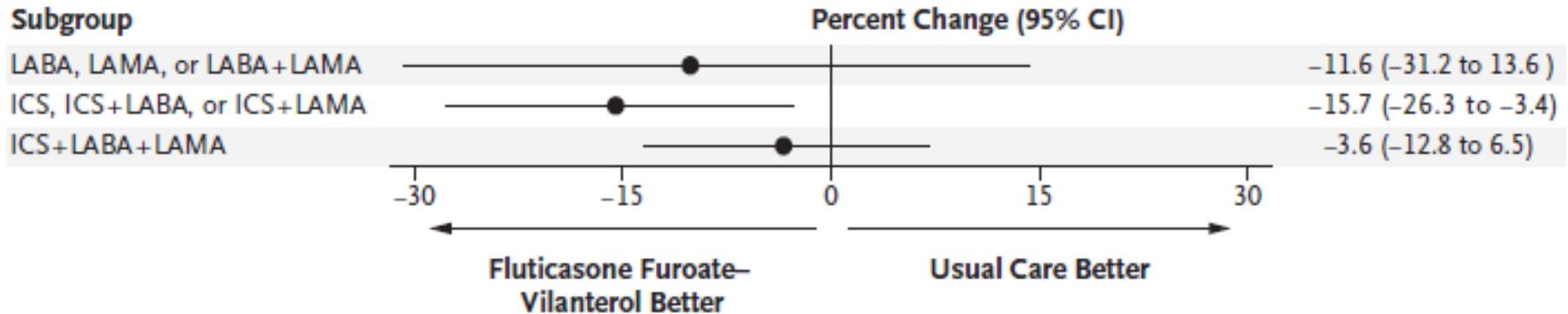
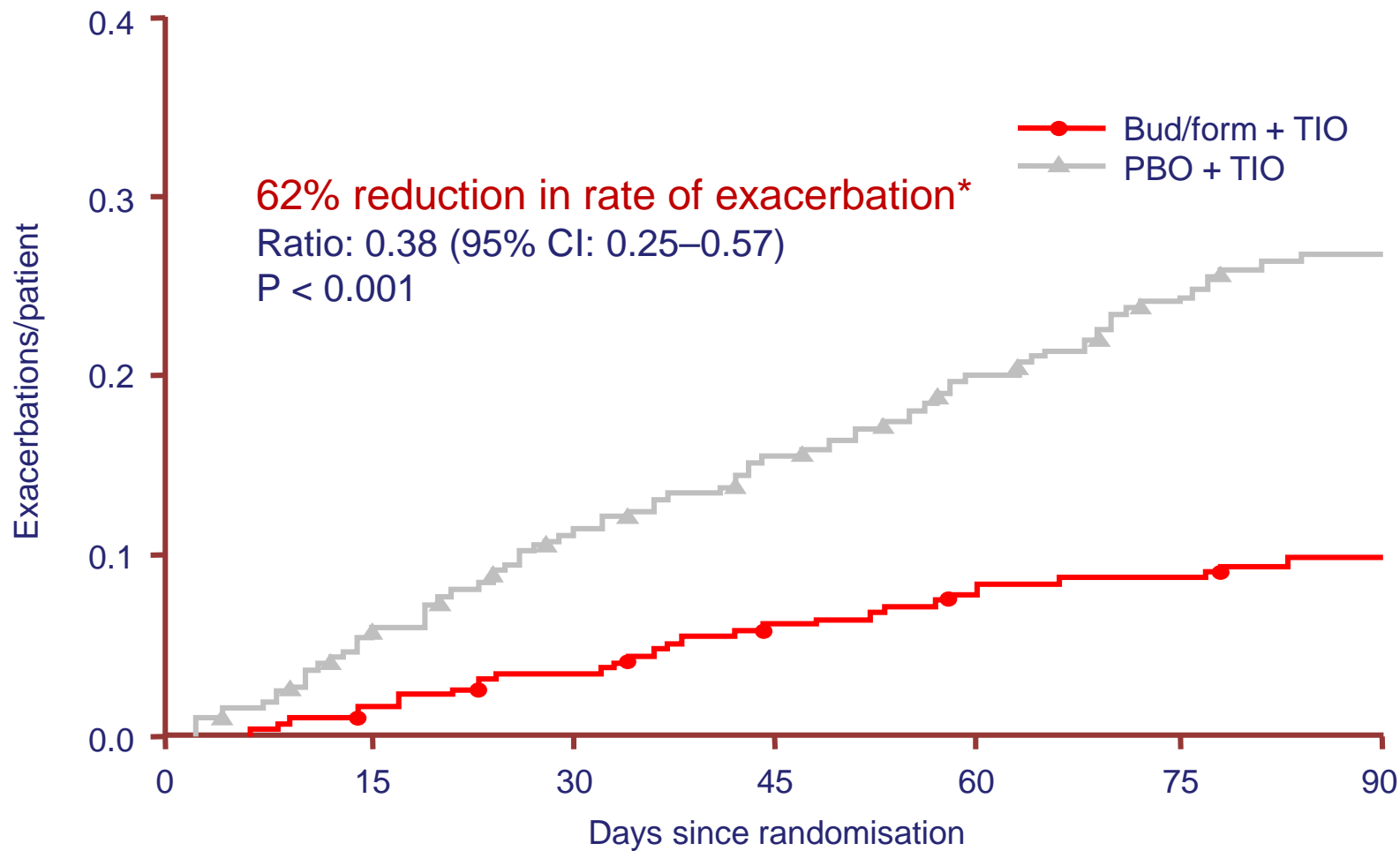
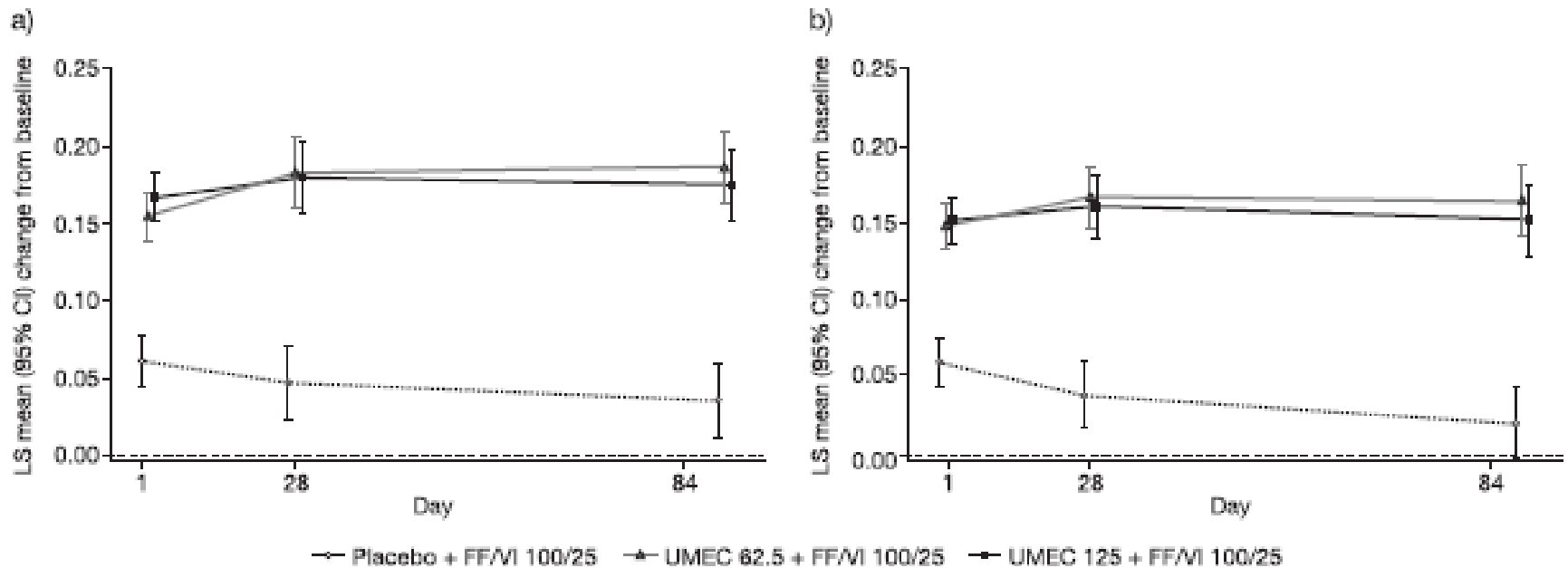


Figure 1. Treatment Effect on Moderate or Severe Exacerbations.





# Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in COPD



9. Nelle persone con BPCO, sintomi di bronchite cronica, VEMS o FEV<sub>1</sub> < 50% del valore teorico e frequenti riacutizzazioni (≥ 2), l'aggiunta di un inibitore delle fosfodiesterasi-4 (roflumilast) alla terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione (LAMA o LABA):

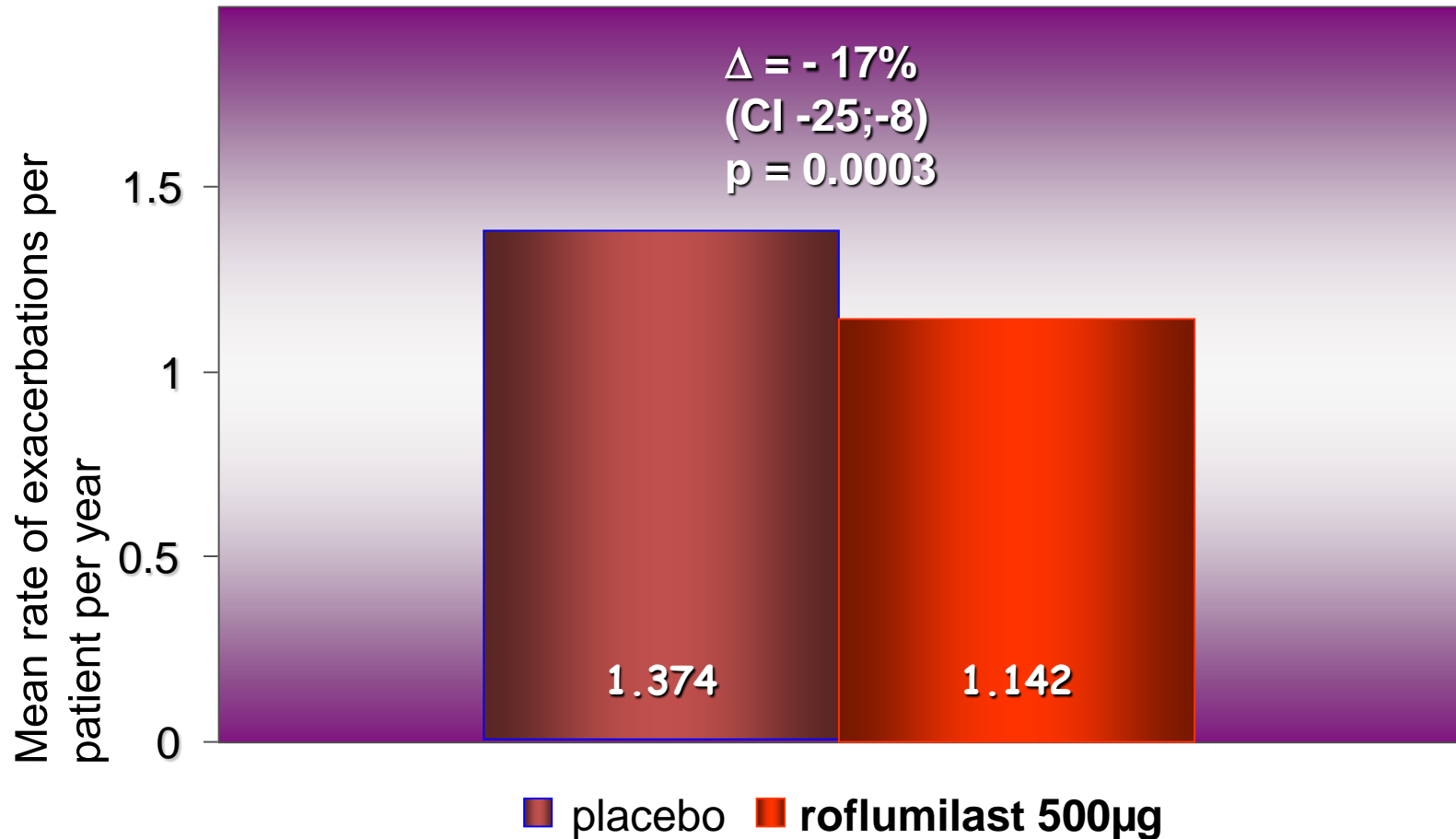
- migliora i parametri spirometrici
- riduce la frequenza delle riacutizzazioni.



# COPD Exacerbations (Moderate or Severe)

## M2-124 & M2-125 pooled analysis

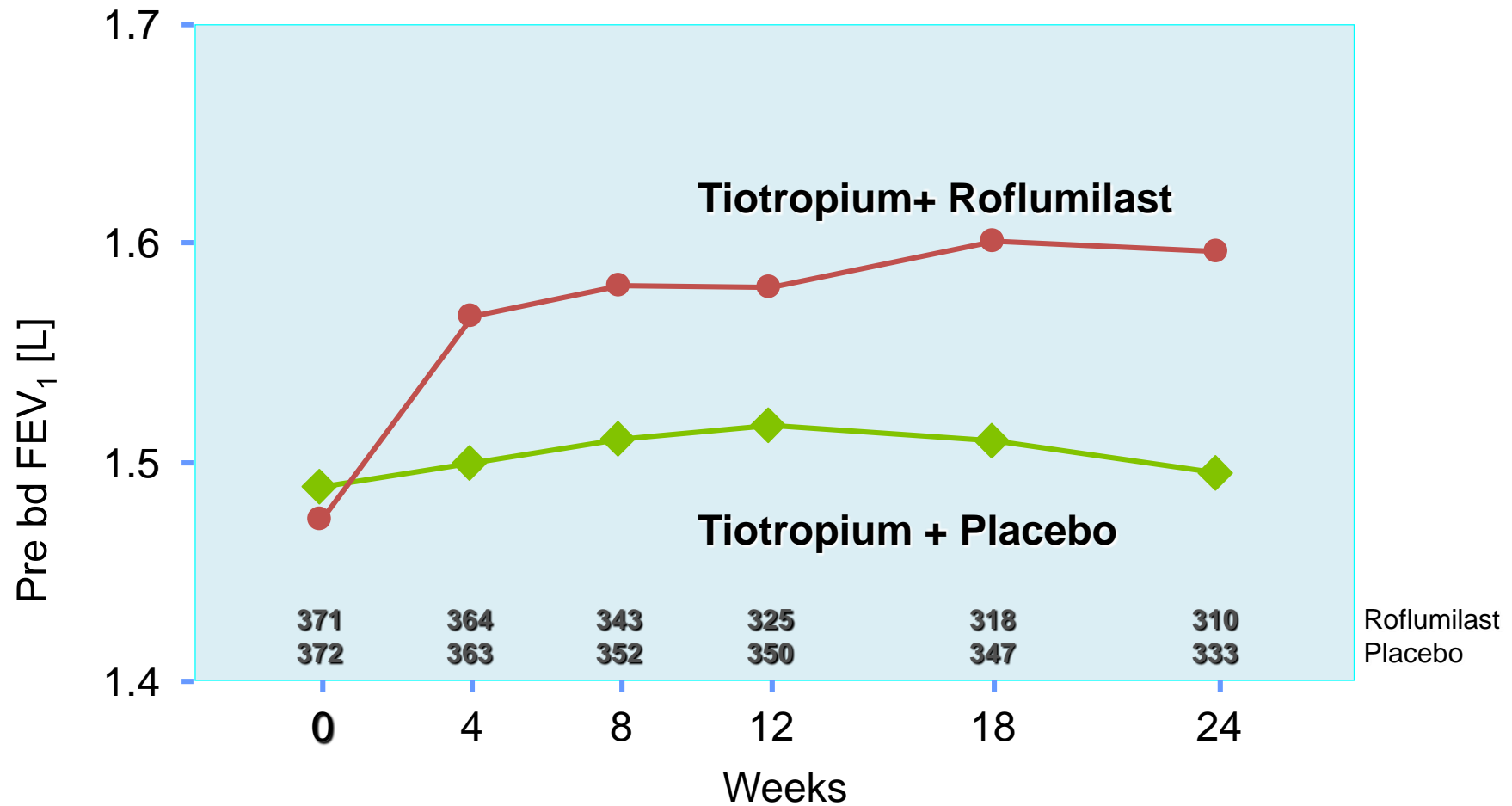
---





# Roflumilast as Add-On Therapy in COPD

## Pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>



- Cessazione dal fumo : riduzione del declino funzionale
- Vaccinazione antiinfluenzale : riduzione del 39% delle ospedalizzazioni e 50% della mortalità
- Vaccinazione antipneumococcica: non chiara diminuzione delle riacutizzazioni; diminuzione delle polmoniti
- Educazione all'autogestione con piano scritto
- **Terapia farmacologica**
- Non vi sono evidenze sull'utilizzo profilattico degli antibiotici
- La riabilitazione respiratoria è associata ad un minor numero di riacutizzazioni