



**Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneęi**

**Ankara Őubesi Toplantısı
18 Kasım 2015**



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneđi

Ankara Őubesi Toplantısı
18 Kasım 2015

Yeni Bronkodilatörler

Prof.Dr.Mecit Süerdem

Uzun etkili bronkodilatörler

Akciğer fonksiyonlarında düzelme

- Semptomlarda azalma
- Egzersiz toleransında artış
- Yaşam kalitesinde artış

Pulmoner hiperinflasyonu azaltma ve akciğer fonksiyon dinamiklerini düzenleme

- Alevlenmelerde azalma



KOAH Tedavisinin Amaçları

- Semptomları azaltmak
- Egzersiz toleransını artırmak
- Yaşam kalitesini düzeltmek

**KONTROLU
SAĞLAMAK**

- Progresyonu önlemek
- Alevlenmeleri önlemek
- Mortaliteyi azaltmak

**RİSKİ
AZALTMAK**

Yeni Bronkodilatörler

β2-agonistler

- İndakaterol
- Olodaterol
- Vilanterol
- Abediterol

Antikolinergikler

- Glikopironyum
- Aklidinyum
- Umeklidinyum

LABA/LAMA Kombinasyonları

İndakaterol + Glikopironyum

Olodaterol + Tiotropium

Vilanterol + Umeklidinyum

Formoterol + Aclidinium

Formoterol + Glikopironyum

Ultra LABA/ICS Kombinasyonları

Vilanterol + Flutikazon furoat

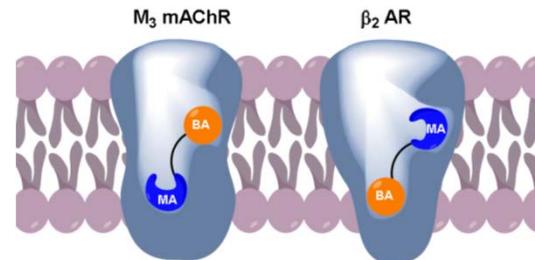
İndakaterol + Mometazon

ICS/LAMA/LABA Kombinasyonları

Sislesonid	+	Tiotropium	+	Formoterol
Beklometazon	+	Glikopironyum	+	Formoterol
Flutikazon furoat	+	Glikopironyum	+	Vilanterol
Flutikazon furoat	+	GSK-961081		

Bifonksiyonel muskarinik antagonistleri ve β_2 -AR agonistleri (MABAs)

- **GSK-961081**
- **AZD-2115**



Uzun Etkili β 2-agonistler

indakaterol

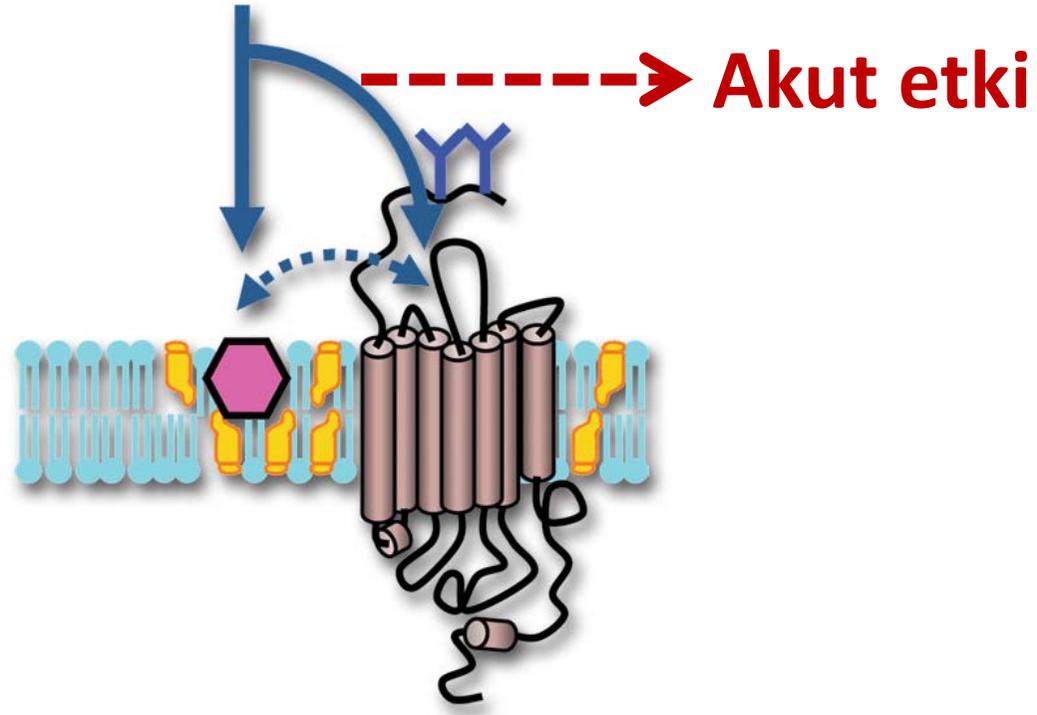
İndakaterol

- ✓ İnhaled ultra uzun etkili β 2-adrenoreseptör agonisti
- ✓ Yüksek oranda lipofilik
- ✓ 24 saat bronkodilatör etki
- ✓ Hızlı etki başlangıcı (5 dakikada)
- ✓ Kullanımdaki uzun etkili inhale β 2-adrenoreseptör agonistler ve antikolinergiklerden daha güçlü bronkodilatör etki

Endikasyon: KOAH



İndakaterol



- Membranın lipid raftlarında tutulur.
- Etki süresi 24 saattir.

INSIST

INLIGHT-1

INHANCE

INDORSE

INVOLVE

INABLE-1

- **Post bronkodilatör FEV₁/FVC <%70**
- **Orta-ağır KOAH**
(%80> Post bronkodilatör FEV₁ (beklenen) ≥ %30)

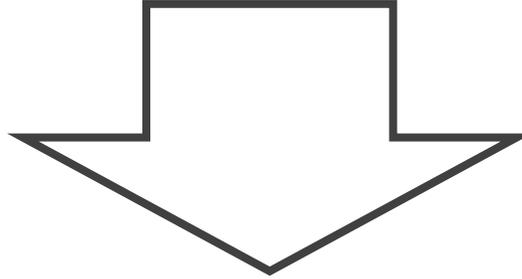
INTRUST 1-2

INHANCE

INDEED

INPUT

Trough FEV₁



Dozdan 23 saat 10 dakika ve 23 saat 45 dakika sonra ölçülen FEV₁ değerlerinin ortalamasıdır.

**Klinik Olarak Anlamlı Artış
>120 ml**

TDI

Transition dyspnea index (geçişli dispne indeksi)

Üç parametreden oluşur

- 1- Fonksiyonel bozukluk**
- 2- İşin büyüklüğü**
- 3- Çabanın büyüklüğü**

- Daha yüksek skor daha az dispne**
- Klinik olarak anlamlı fark ≥ 1 birim**

SGRQ

St. George's Respiratory Questionnaire

Üç alt başlıkta toplam 50 soru içeren bir ölçektir.

- 1- Semptomlar
- 2- Aktivite
- 3- Hastalığın etkileri

- Daha düşük skor daha iyi sağlık durumu
- Klinik olarak anlamlı yanıt ≥ 4 birim

İNDAKATEROL

Klinik Çalışmalar

Onset of action of indacaterol in patients with COPD: Comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone

- Orta-Ağır KOAH hastaları (n=89)

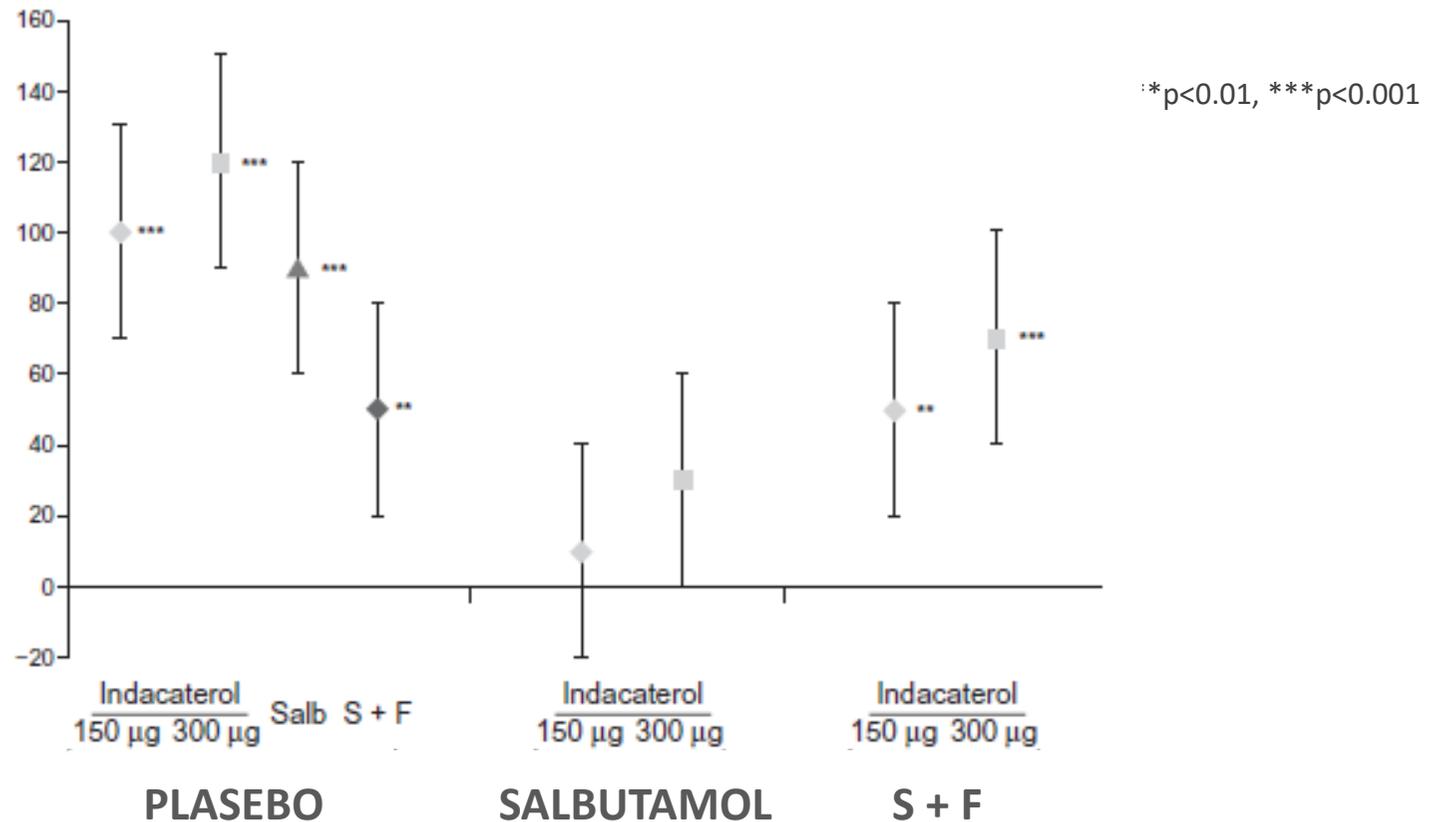
- İndakaterol 150 µg,
- İndakaterol 300 µg,
- Salmeterol-flutikazon 50/500 µg
- Salbutamol 200 µg
- Plasebo

- Çapraz geçişli çalışma
- Tedavi dönemleri: 14 gün
- Her tedavi dizisi 4 - 7 günlük arındırma dönemi ile ayrıldı

- Faz 3, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli, 5 fazlı, bir tek doz çalışması

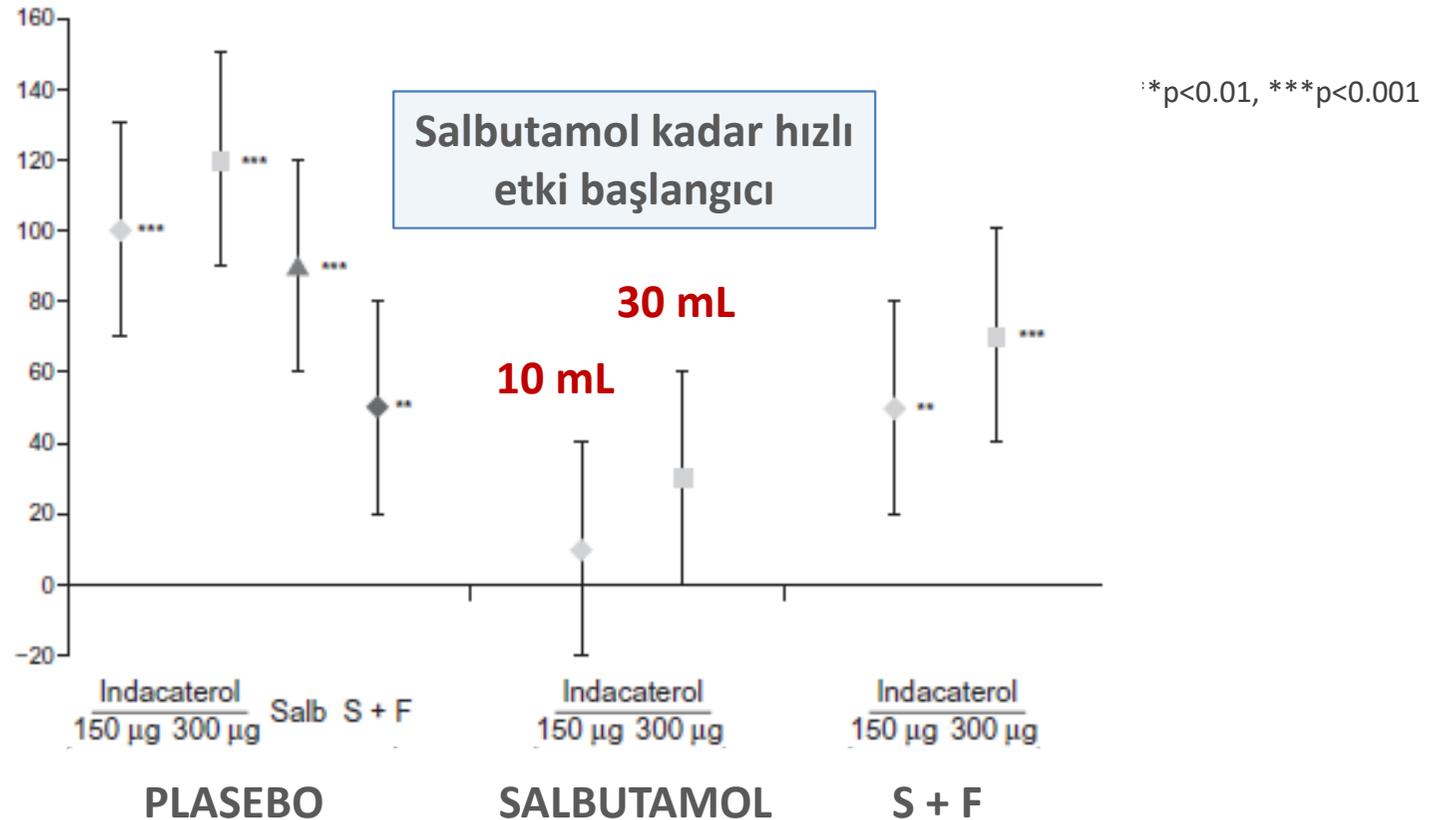
İndakaterolün etkisi 5 dakika içinde başlar.

Postdoz 5. dakikada tedaviler arasında FEV₁ farkı (mL)



İndakaterolün etkisi 5 dakika içinde başlar.

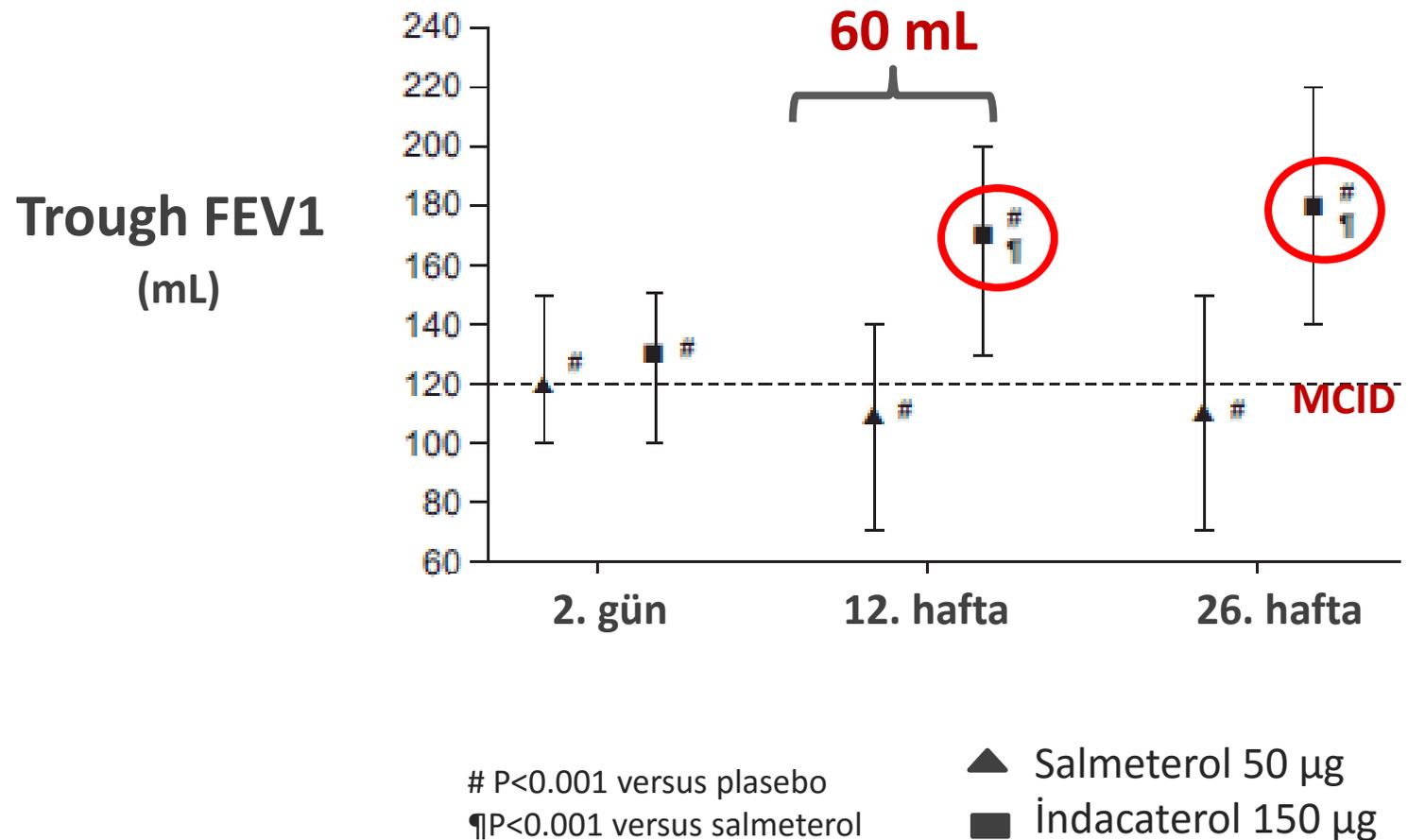
Postdoz 5. dakikada tedaviler arasında FEV₁ farkı (mL)



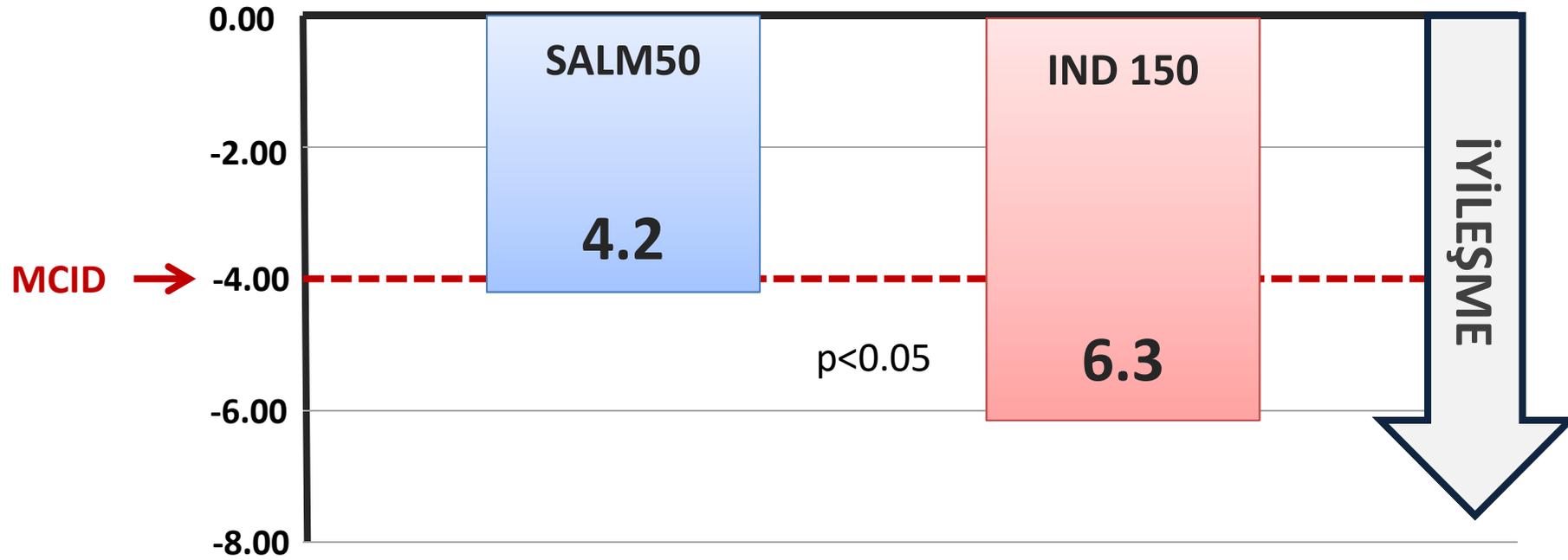
Once-daily indacaterol *versus* twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison



- Indacaterol 150 µg 1x1 (n=330)
- Salmeterol 50 µg 2x1 (n=333)
- Plasebo (n=335)



12. hafta sonunda SGRQ skorlarında başlangıca göre değişiklik



Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: A 12-week study



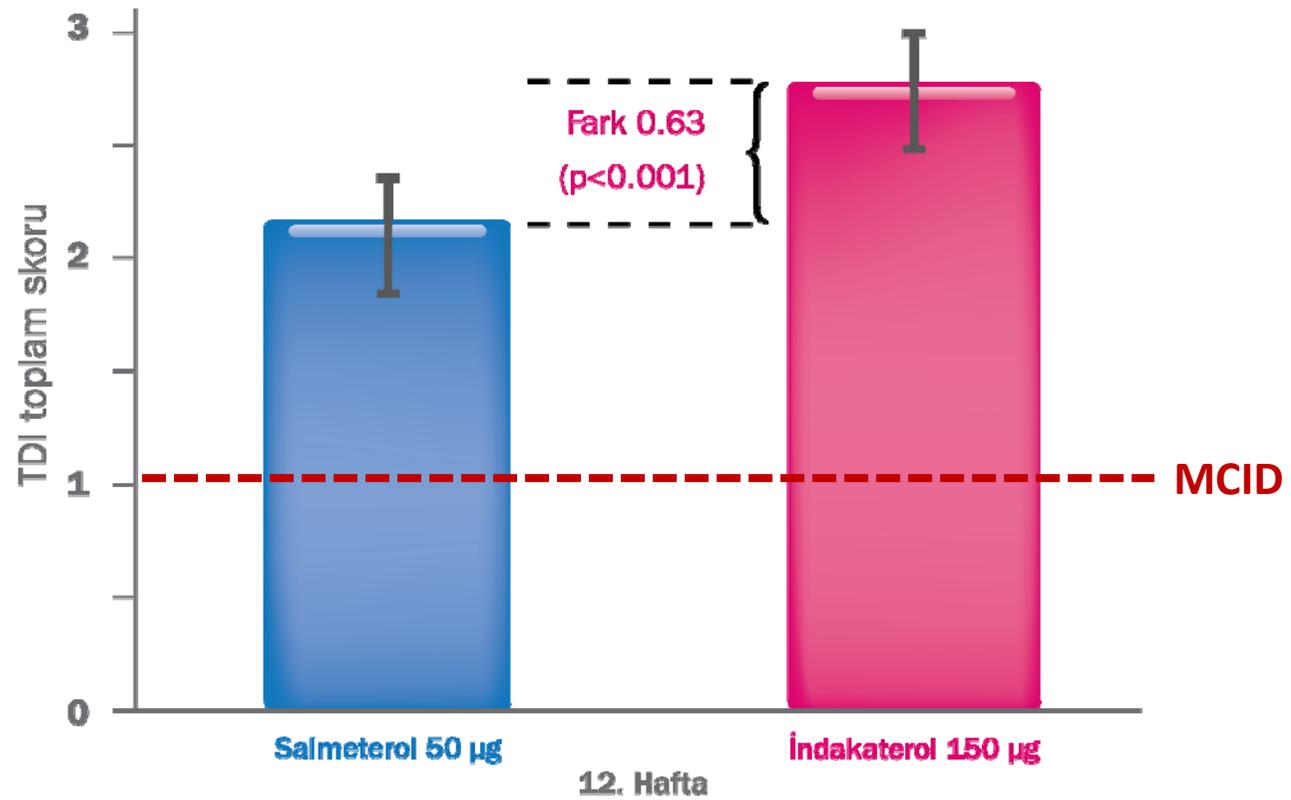
- İndakaterol 150 µg x1 (n=559)
 - Salmeterol 50 µg x2 (n=562)
- 1:1 randomizasyon

IND 150 µg– SALM 50 µg Trough FEV₁ farkı

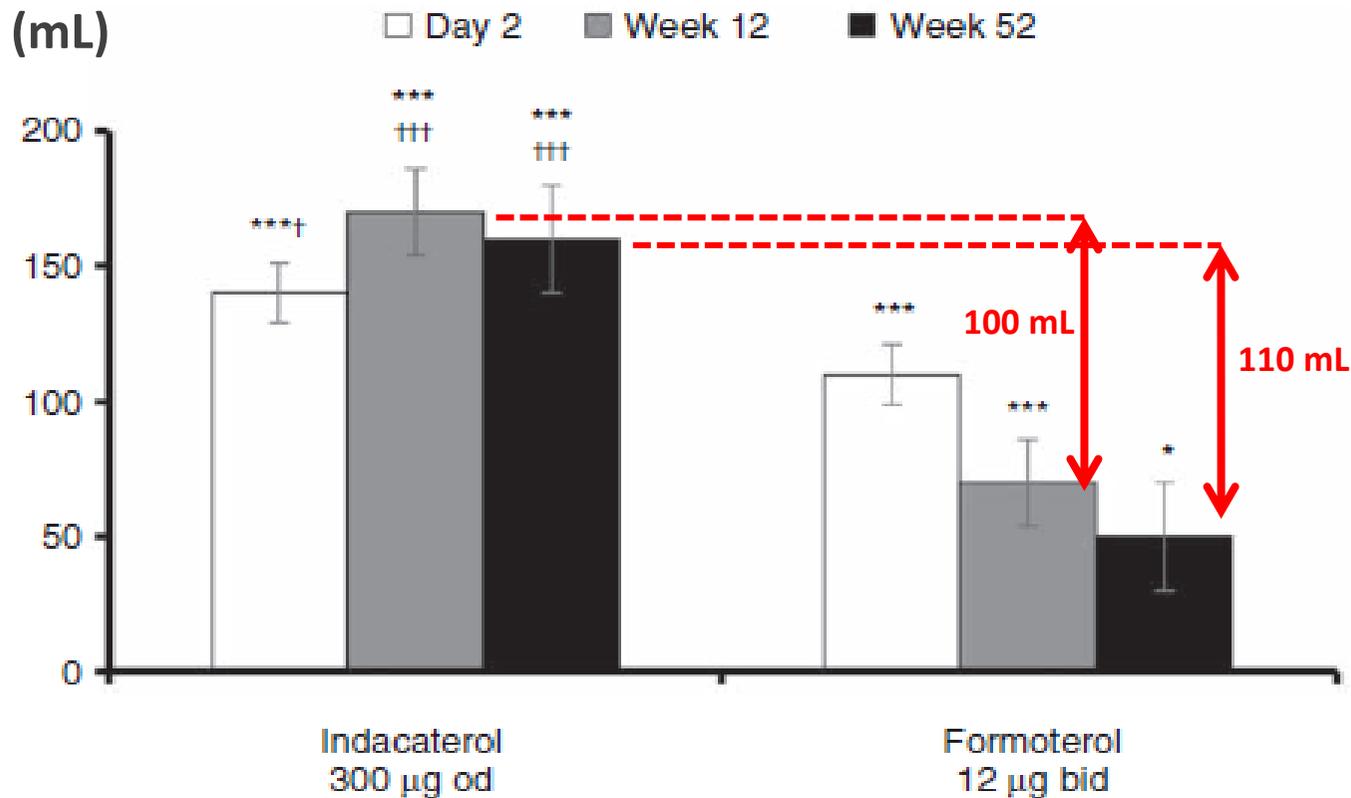


*** p<0.001

TDI skorlarında artış



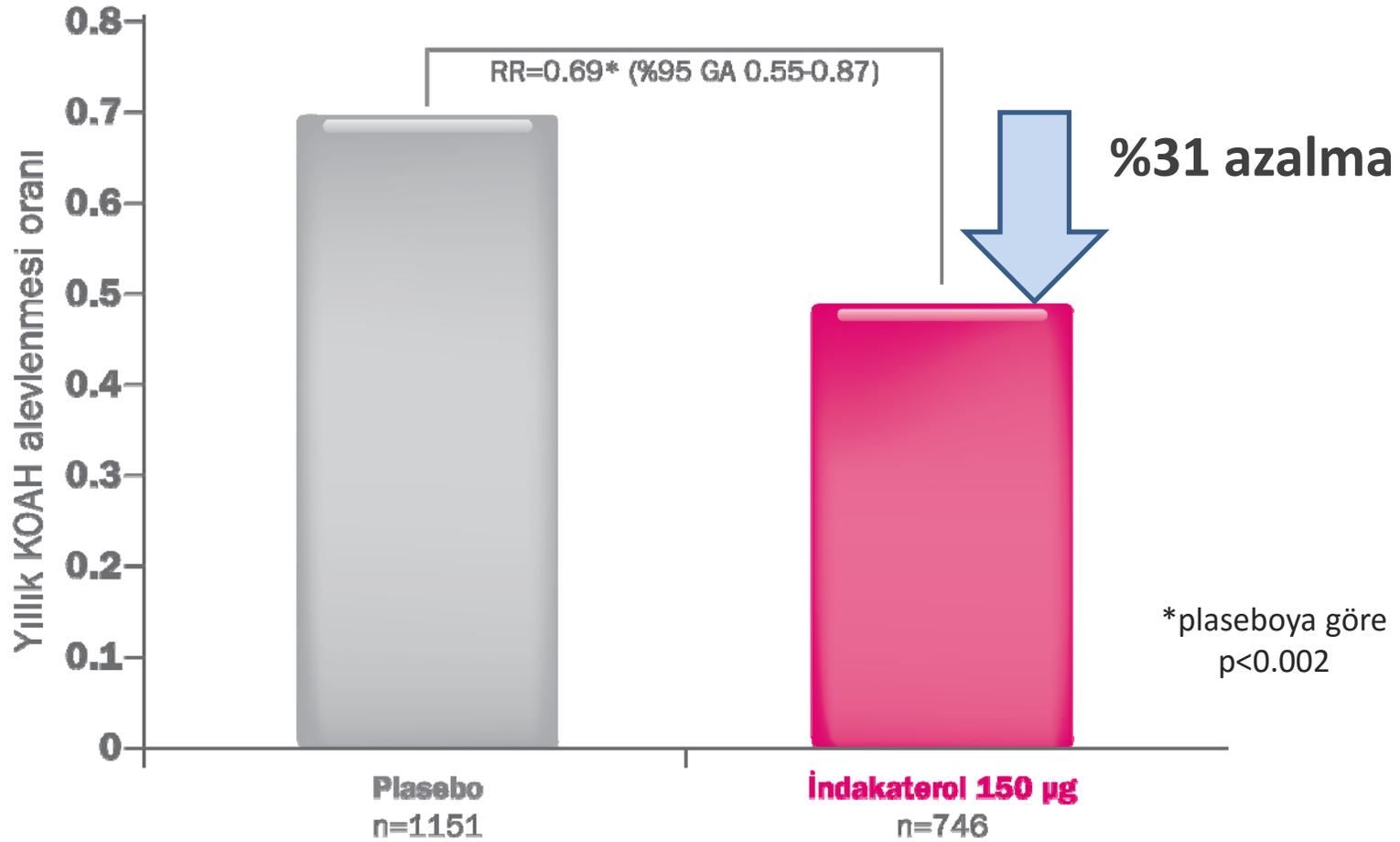
Trough FEV₁ farkları



*p<0.05; ***p<0.001 versus placebo

† p<0.05; †† p<0.001 versus formoterol

İndakaterol ile Yıllık Alevlenme Oranı



Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium

- Orta-Ağır KOAH hastaları (n=169)
- Üç dönemli, çapraz geçiş tasarımı (hastalar dört tedaviden üçünü aldı).

- İndakaterol 150 µg
- İndakaterol 300 µg
- Tiotropium 18 µg
- Plasebo

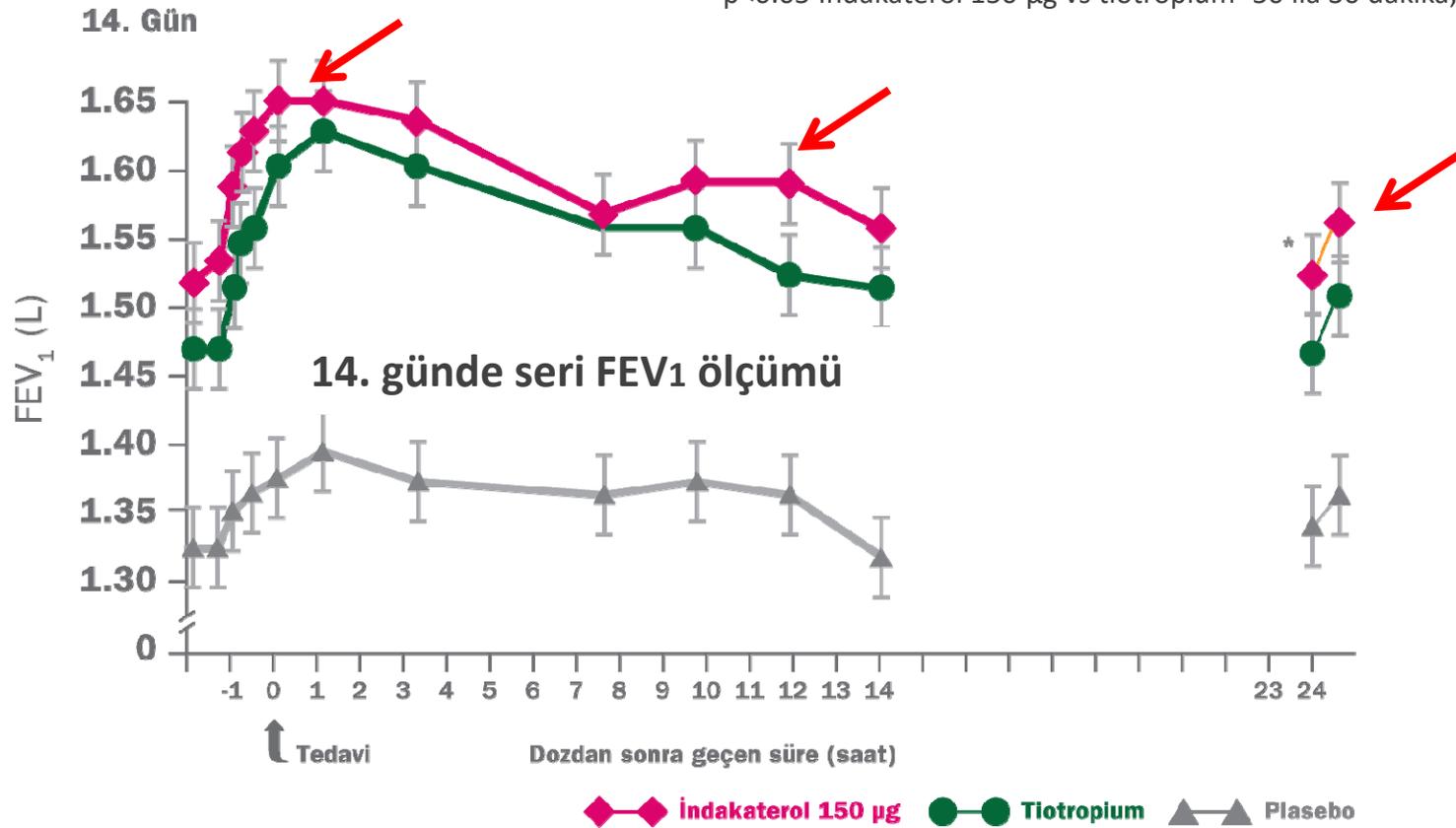
İndakaterolün tiotropiuma eşdeğerliliği (*non-inferiority*) analizi

- Her tedavi dönemi 14 günlük arındırma dönemi ile ayrıldı.

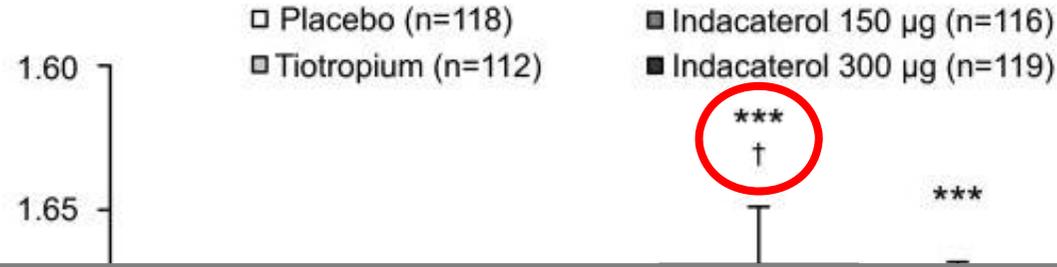
1. gün ilk doz sonrası 5. dakikada ortalama FEV₁

- IND 150 : 120 mL
 - IND 300 : 130 mL
 - TIO : 80 mL
- p < 0.001 vs PL ve TIO

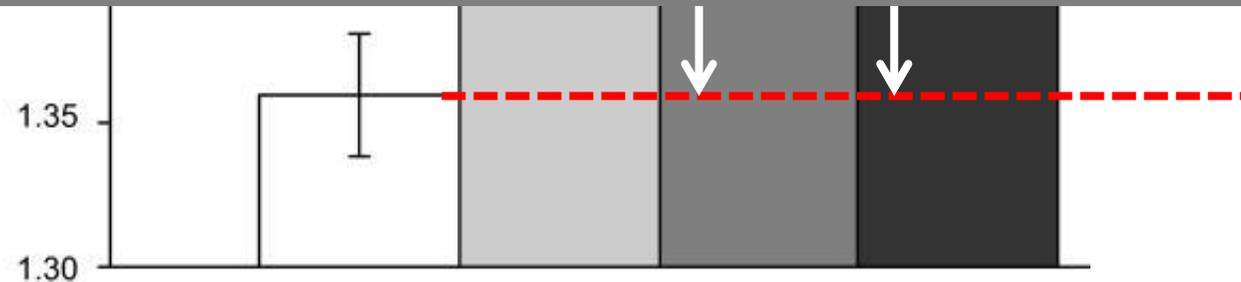
p < 0.001 tüm zaman noktalarında indakaterol ve tiotropium vs plasebo
p < 0.05 indakaterol 150 µg vs tiotropium -50 ila 30 dakika, 12 saat ve 23 saat 10 dakika



14. günde trough FEV₁, L



Trough FEV₁ değerleri açısından indakaterol her iki dozla tiotropiuma karşı eşdeğerlilik kriterlerini karşıladı.



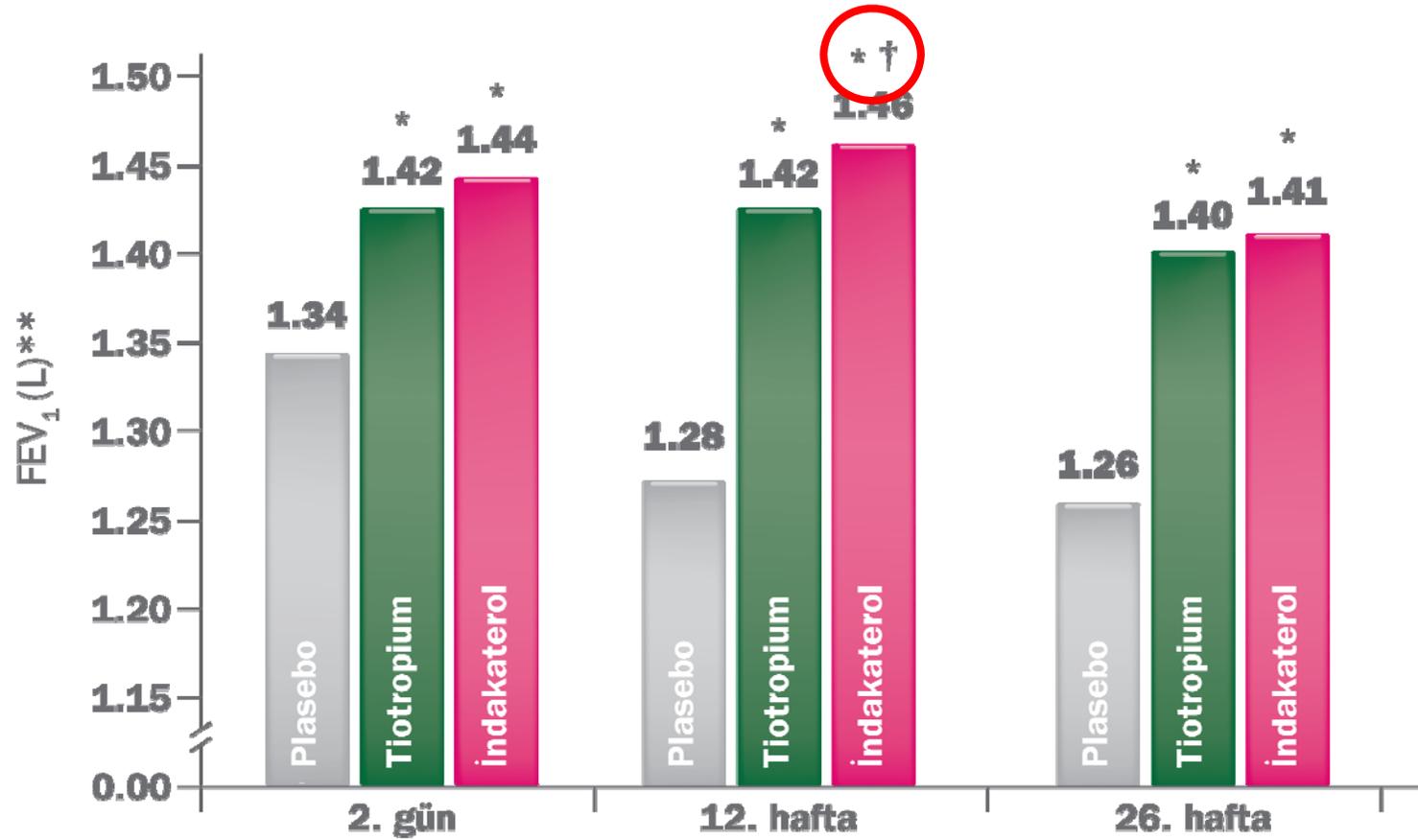
***p < 0.001 vs placebo; †p = 0.043 vs tiotropium

Once-Daily Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Indacaterol Versus Tiotropium



Trough FEV₁ değışimi



*p=0.001 (plaseboya göre)

†p<0.001 (tiotropiuma göre)

12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD

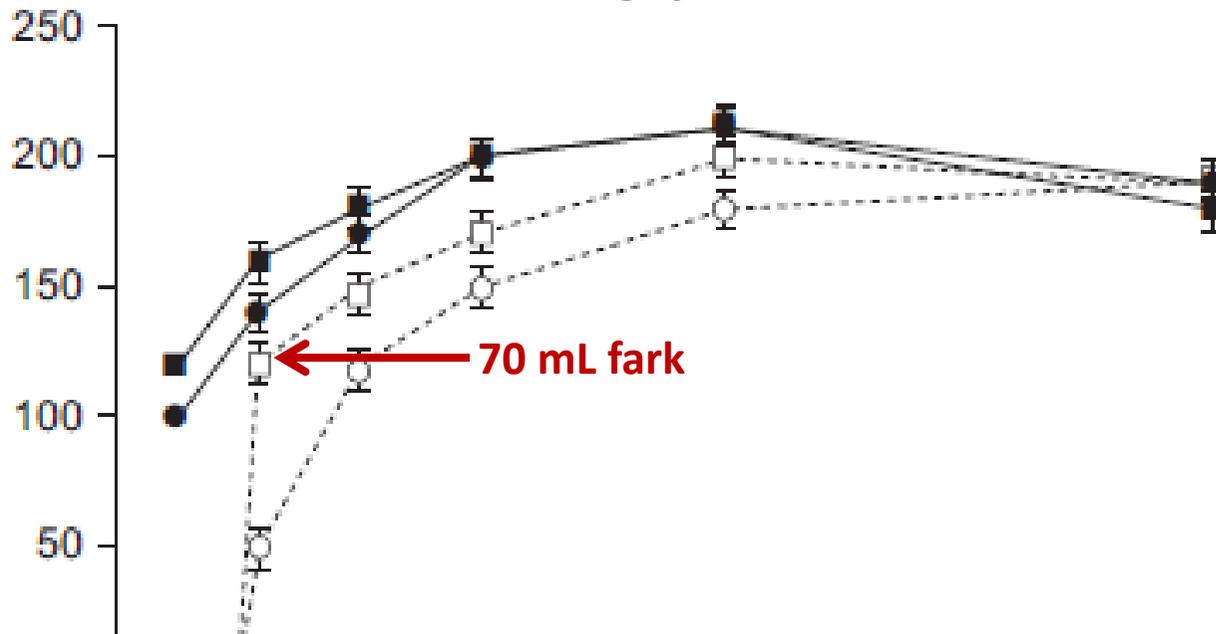


Indacaterol 150 µg (n=794)
Tiotropium 18 µg (n=799)

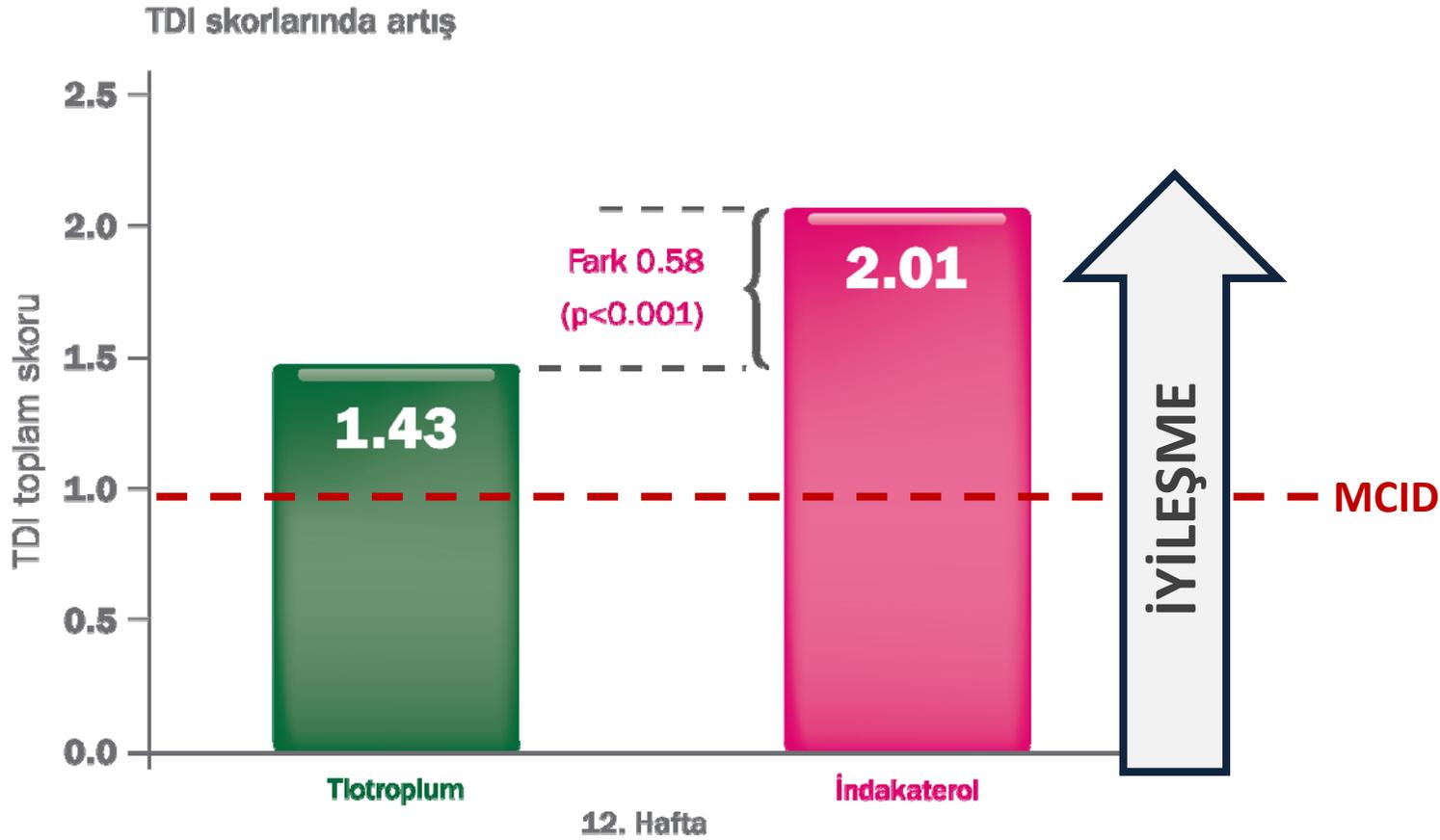
12. haftada trough FEV1
• IND 1.44 L
• TIO 1.43 L NS

FEV₁ Değişimi mL

12 hafta indakaterol
12 hafta tiotropium

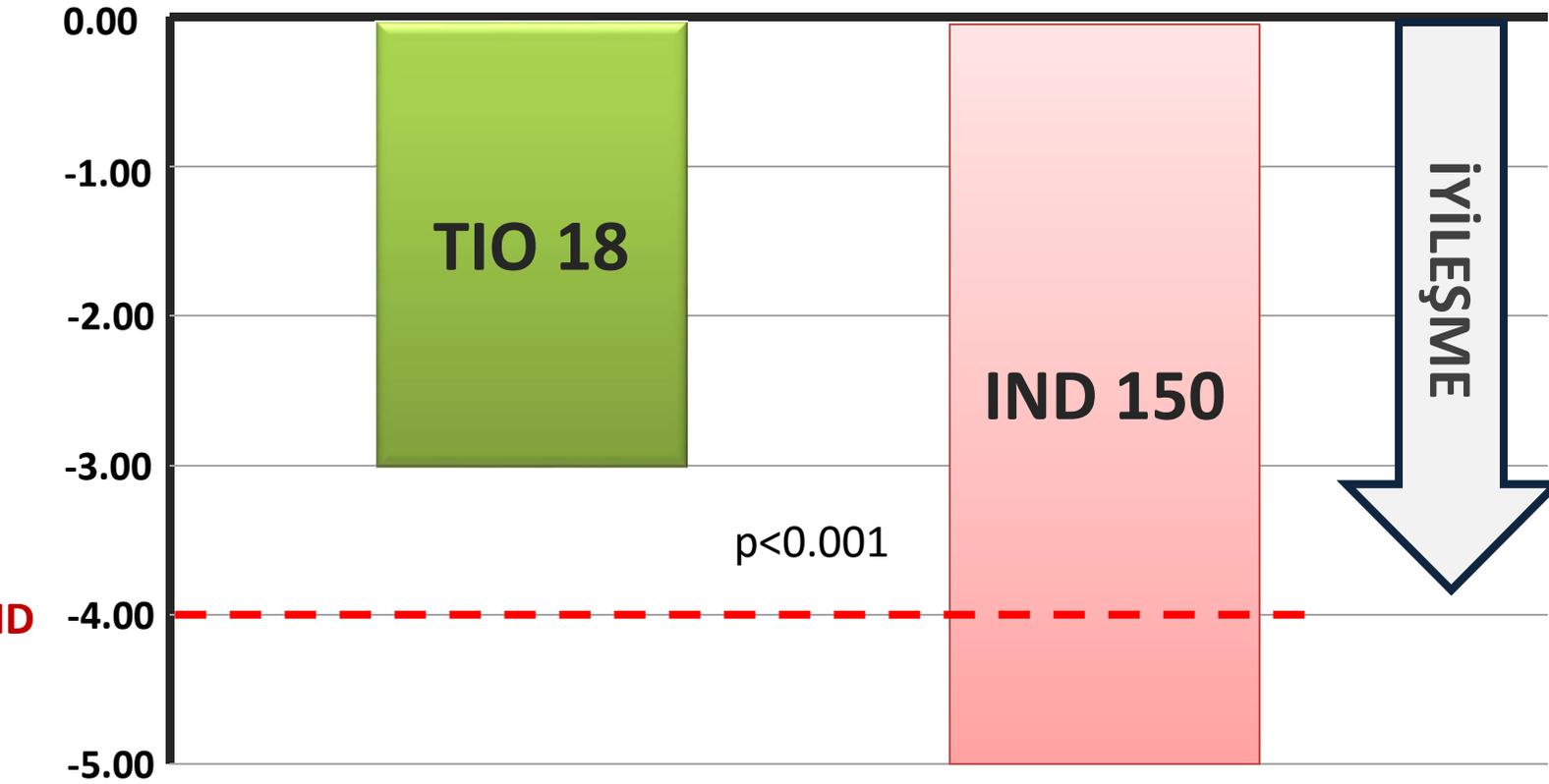


skorlarında başlangıca e değişiklik



RQ skorlarında başlangıca göre değişiklik

intensity



daily indacaterol versus tiotropium for patients with
e chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE):
omised, blinded, parallel-group study



Şiddetli KOAH hastaları (n=3444)

Hastalar son bir yıl içinde ≥ 1 alevlenme

Çalışma süresi: 52 hafta

İndakaterol 150 μg

Tiotropium 18 μg

1:1 oranında randomizasyon.

Çift plasebo tasarımı kullanıldı.

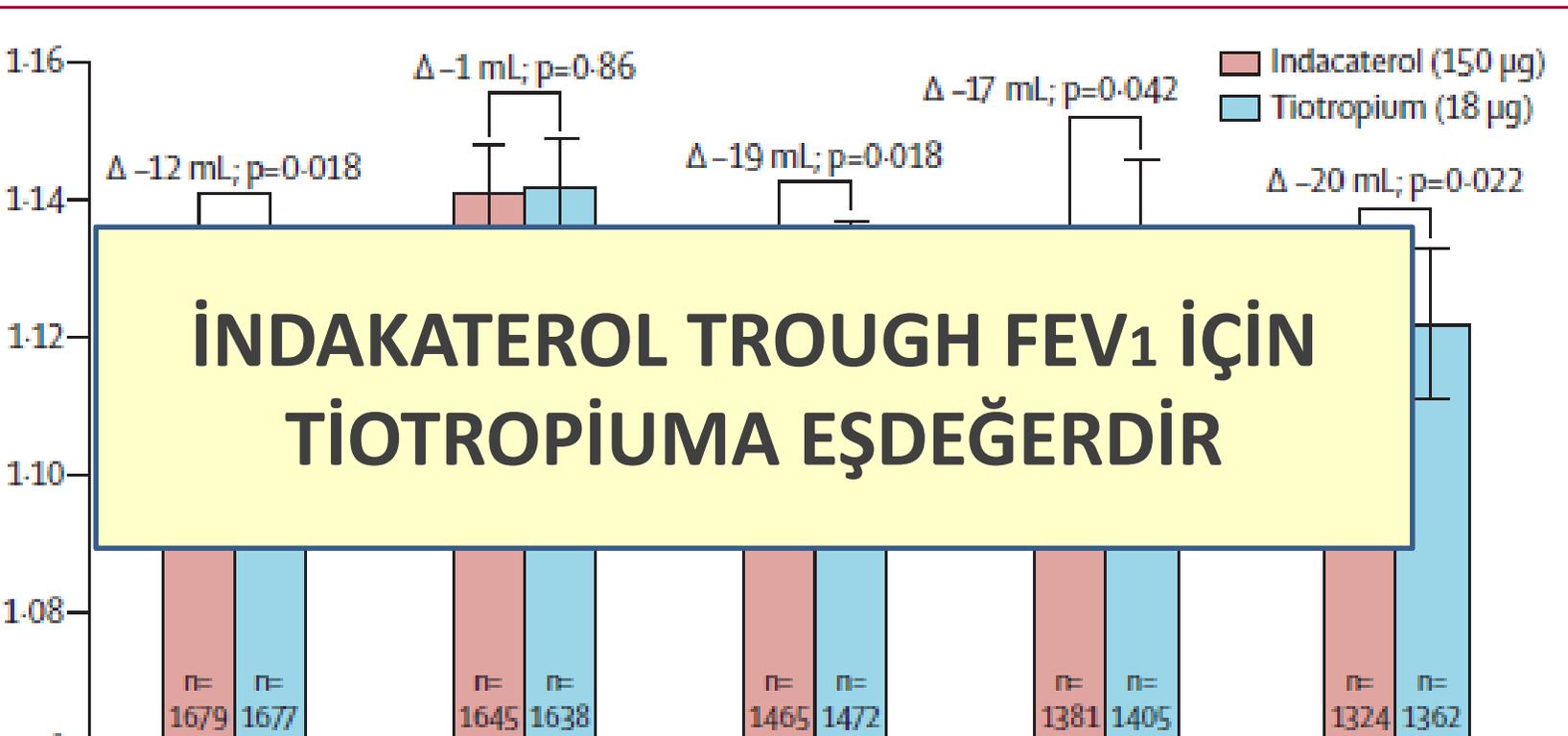
Non-inferiority çözüme:

haftada trough FEV₁

Indakaterol 1.134 L Bazalden değişim: 0.114 L

Tiotropium 1.145 L Bazalden değişim: 0.126 L Fark: - 0.011 L (p<0.0001)

95% CI alt limiti (-0.026) noninferiority sınırı -0.055 üstünde kaldı

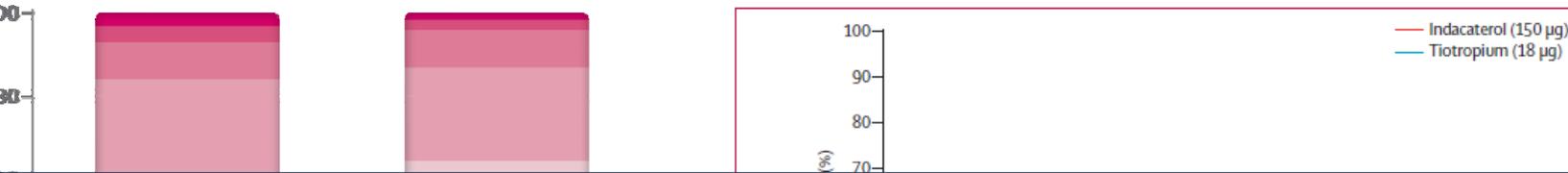




alevlenme oranı
Indacaterol : 0.79
Tiotropium : 0.61
HR: 1.29

Her alevlenme sayısı için
hasta yüzdesi

Hazard ratio 1.20; p=0.0012



sayısal olarak aradaki fark önemli değil

(<1 alevlenme)

Orta dereceli KOAH hastalarında genellikle birlikte

ullanım

daily indacaterol versus tiotropium for patients with
the chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE):
randomised, blinded, parallel-group study



nuç

yıllık çalışmada, şiddetli hava akımı kısıtlanması
ve alevlenme hikayesi bulunan KOAH
hastalarında indakaterol ve tiotropium ile akciğer
fonksiyonları, yaşam kalitesi ve nefes darlığında
istikrarlı olarak önemli düzelme ve eşit seviyede
etkinlik elde edildi.

Current use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison.



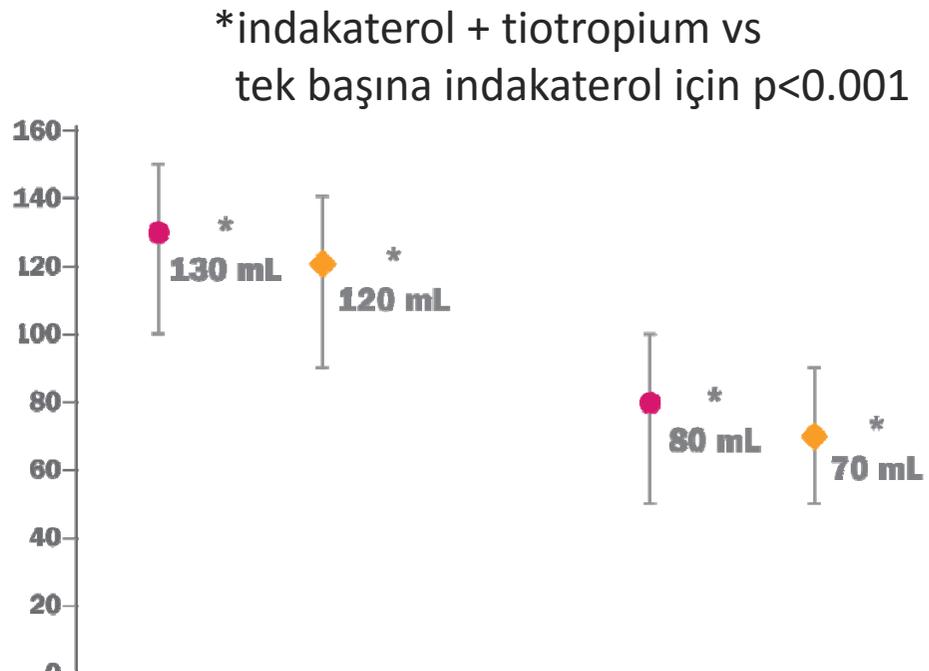
metodda iki çalışma

Ağır KOAH hastaları (n=1134 ve 1142)

150 µg + PL
150 µg + TiO

çalışma süresi: 12 hafta

FEV₁ tedavi farkı, mL

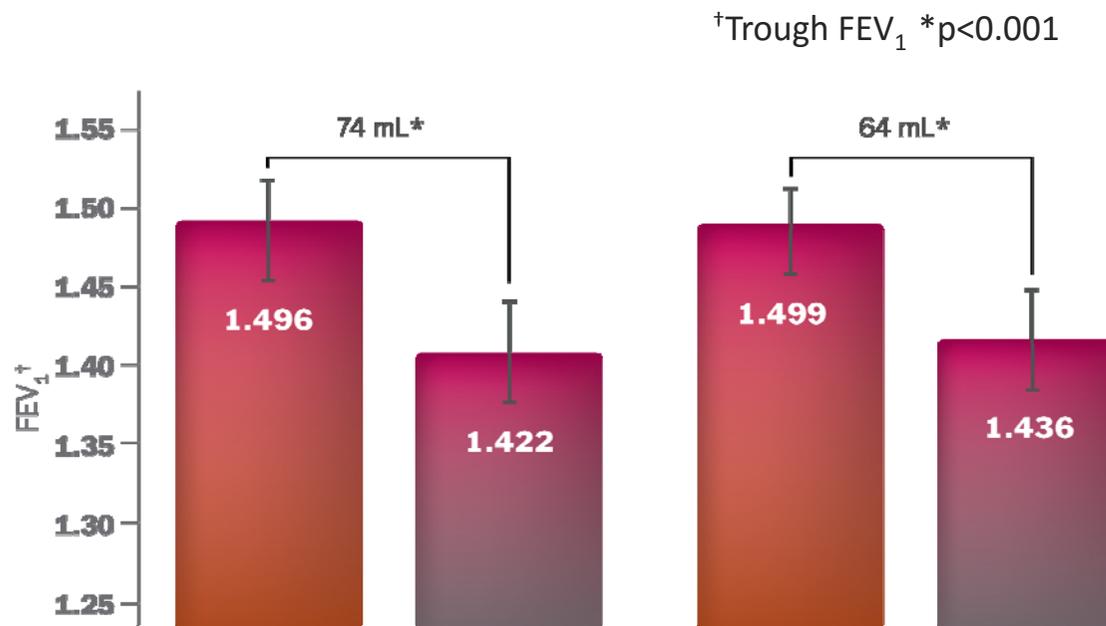


Effectiveness and safety of coadministration of twice-daily indacaterol and glycopyrronium bromide compared with indacaterol alone in COPD patients: GLOW6 study



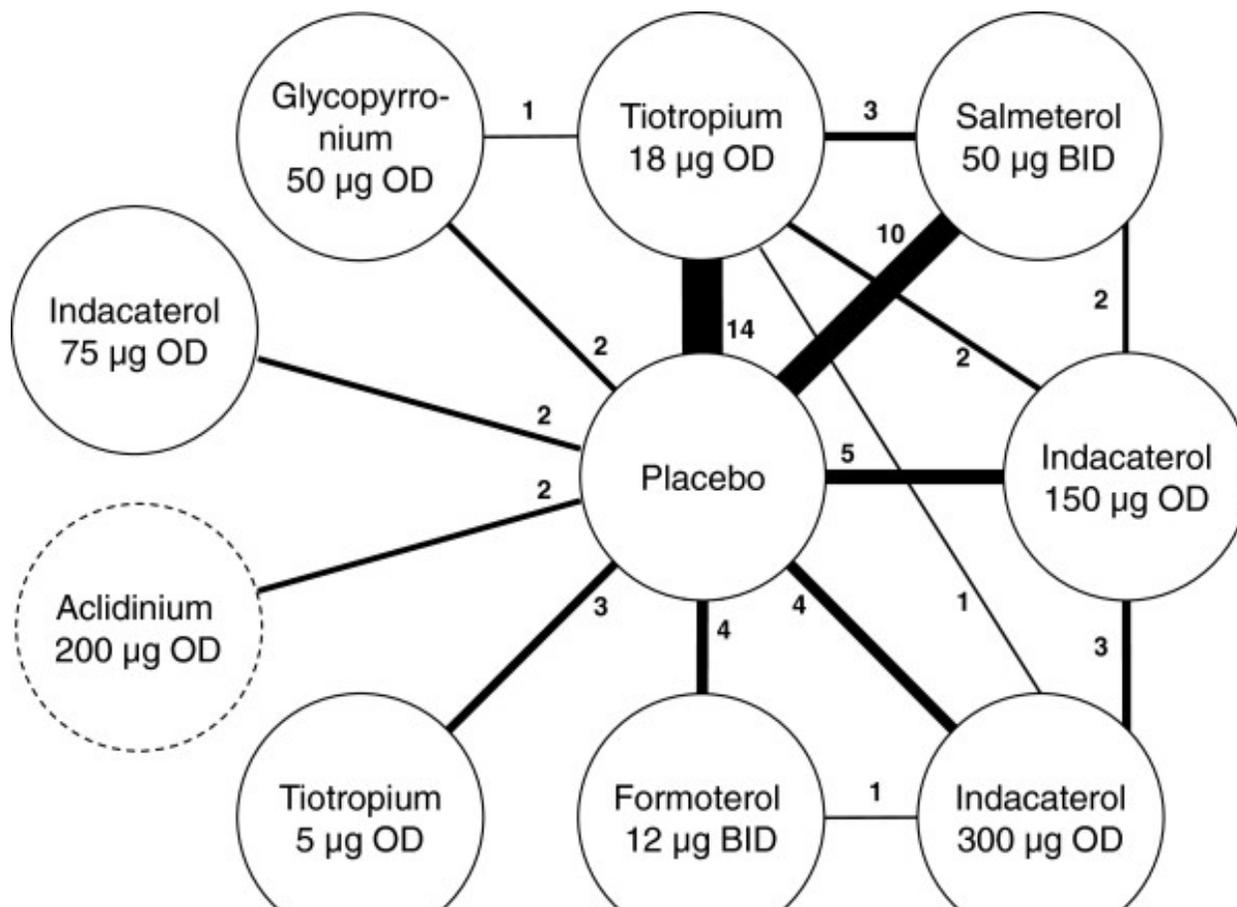
Orta-İleri Ağır KOAH hastası (n=449)
Çok merkezli, kördüğü, paralel gruplu, plasebo kontrollü
Deneyim süresi: 12 hafta süreli

150 µg + PL
150 µg + GLY



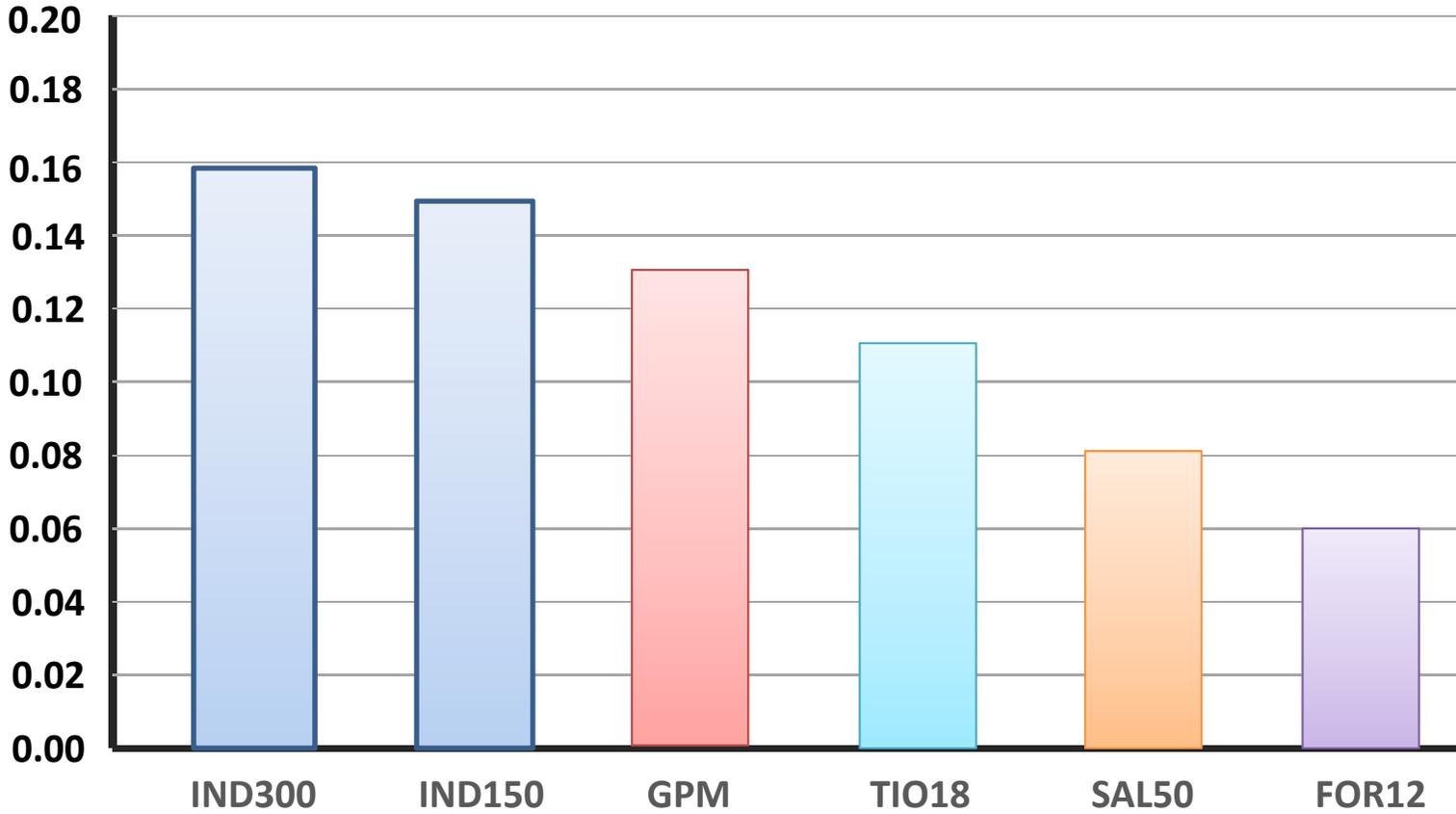
Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis

CT



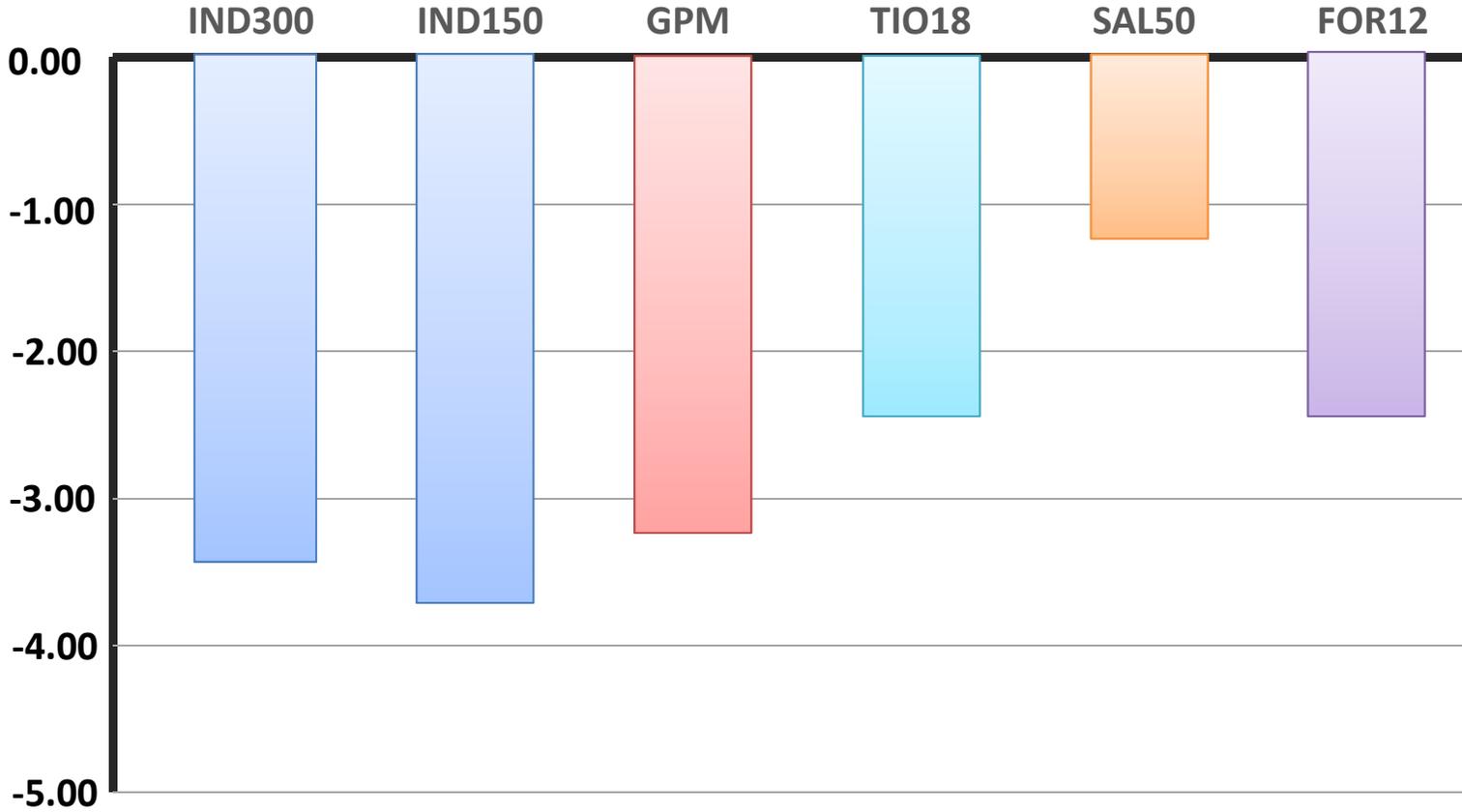
ayda trough FEV₁

seboya göre bazalden değişim



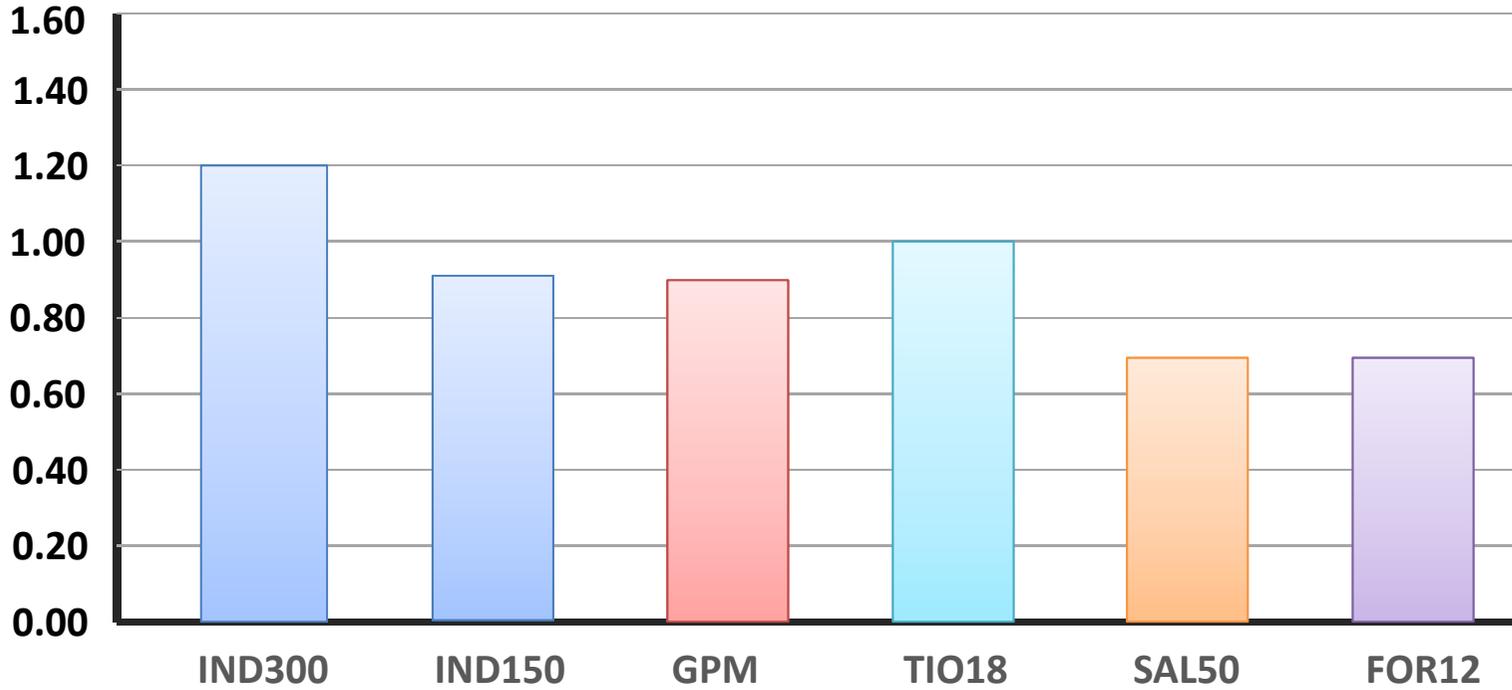
2023 yılında SGRQ total skoru

renk boya göre bazalden değişim



ayda TDI total skoru

seboya göre bazalden değişim



İKS+LABA Tedavisinden İndakaterole Geçiş

**AD: a randomised switch trial of
indakaterol *versus* salmeterol/fluticasone
in moderate COPD**

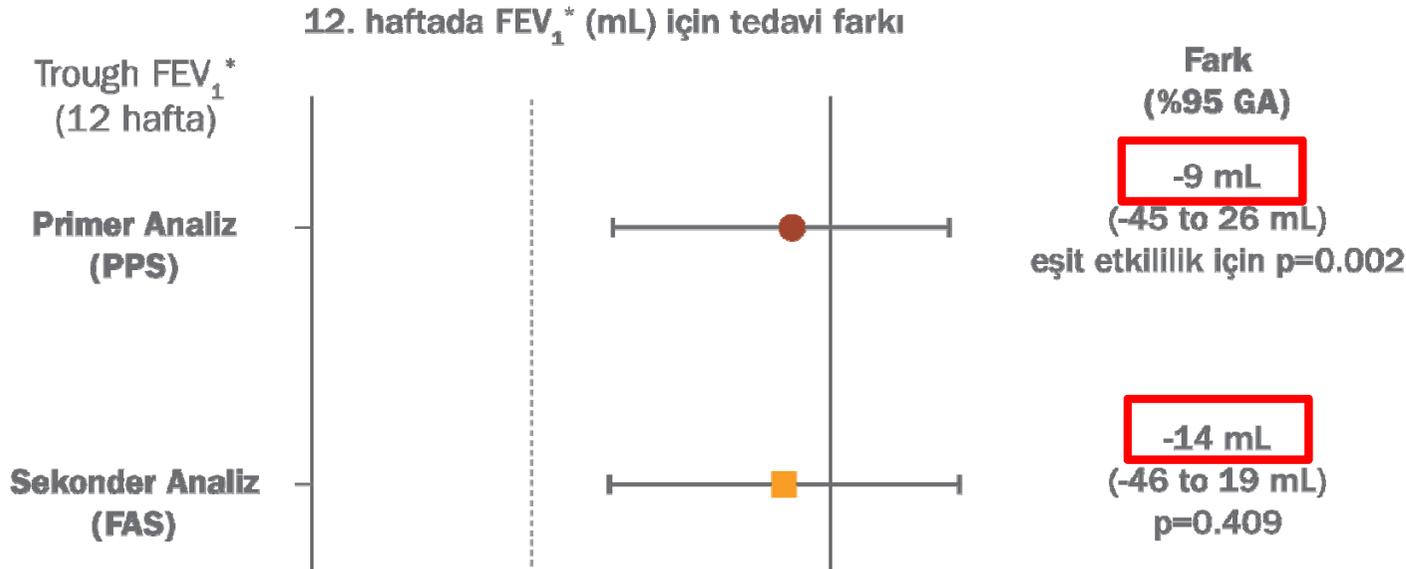


- Son bir yıl içinde 1 veya daha az alevlenme öykülü
- En az 3 aydır düzenli SFC kullanan
- GOLD Evre II hastalar
- Çalışma süresi: 26 hafta

İndakaterol 150 µg x 1 (n=293)

Salmeterol/Flutikazon 50/500 µg x 2 (n=288)

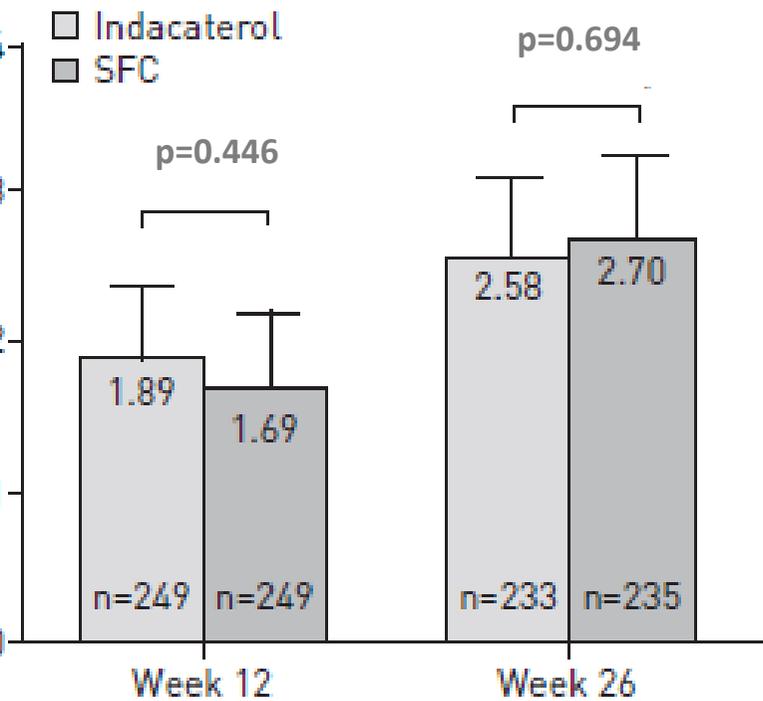
12. haftada FEV₁ (L)
D 1.584 ± 0.03
C 1.593 ± 0.03



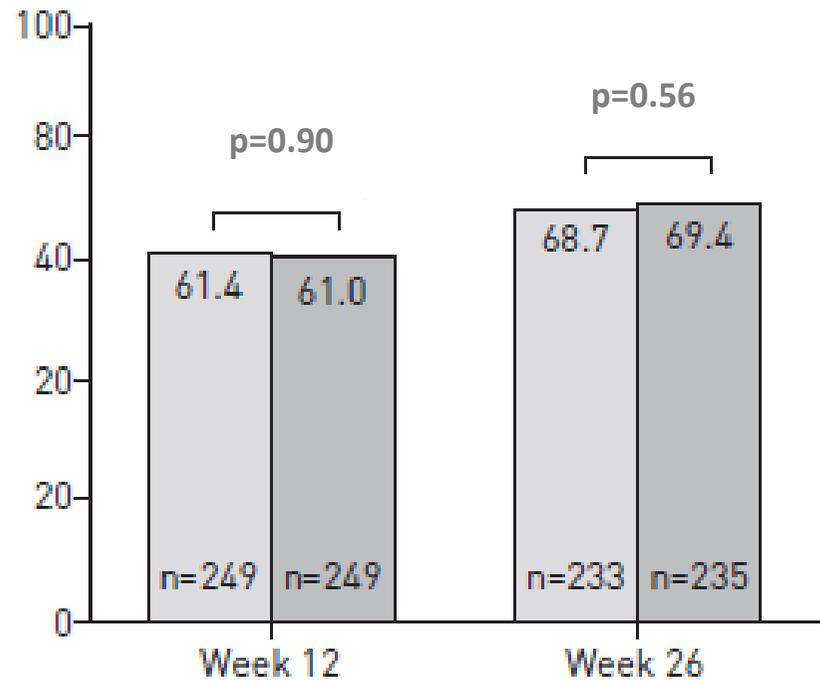
Salbutamol ile 12. haftada trough FEV₁ değerinde SFC'ye eşit etkililik (*non-inferiority*) gösterildi.



TDI Total Skor



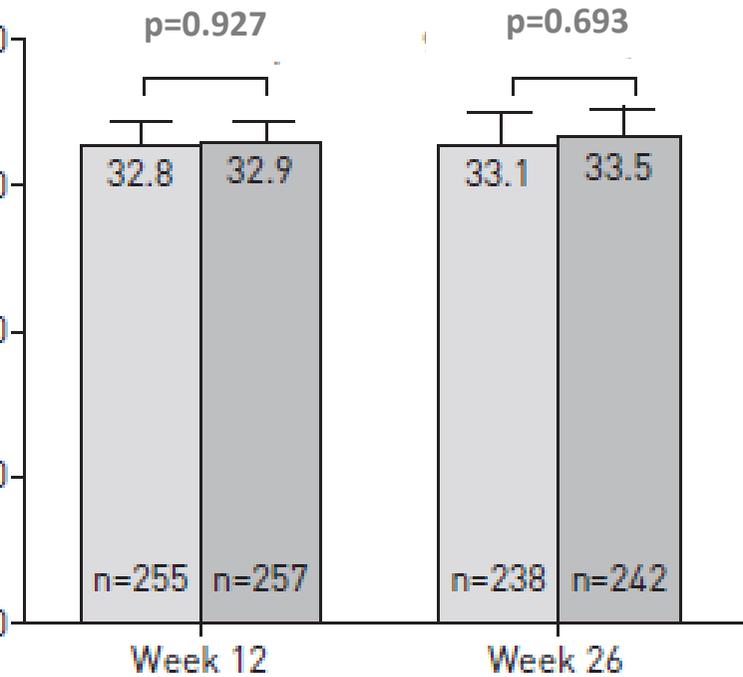
MCID (≥ 1 birim) ulaşan hasta yzdesi



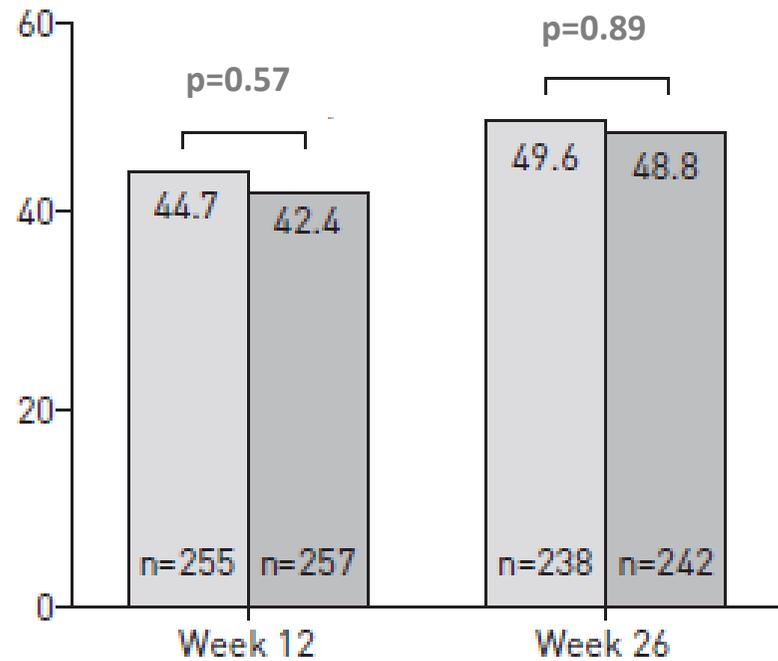


SGRQ-C Total Skor

□ Indacaterol
■ SFC



MCID (≥ 4 ünite) ulaşan hasta yüzdesi





26 hafta içinde alevlenme sayıları

	Hafif alevlenmeler		Orta alevlenmeler		Ağır alevlenmeler		Tüm alevlenmeler (hafif, orta, ağır)	
Levlenme sayısı/	İndakaterol 150 µg N=293	SFC 50/500 µg N=288	İndakaterol 150 µg N=293	SFC 50/500 µg N=288	İndakaterol 150 µg N=293	SFC 50/500 µg N=288	İndakaterol 150 µg N=293	SFC 50/500 µg N=288
	273 (93.2)	269 (93.4)	246 (84.0)	231 (80.2)	292 (99.7)	286 (99.3)	233 (79.5)	215 (74.7)
	19 (6.5)	14 (4.9)	40 (13.7)	51 (17.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	47 (16.0)	57 (19.8)
	1 (0.3)	5 (1.7)	7 (2.4)	6 (2.1)	0	0	13 (4.5)	16 (5.5)
levlenme sayısı	21	25	54	63	1	2	75	90
levlenme oranı	0.16	0.19	0.41	0.47	0.01	0.01	0.57	0.67

IND SFC

Total sayı

75

90

Yüksek doz

0.57

0.67



**evlenme riski düşük olan hastalarda
C tedavisinden indakaterol
monoterapisine geçişte;**

- **Akciğer fonksiyonları kaybı**
- **Semptomlarda artış**
- **Yaşam kalitesinde bozulma**
- **Alevlenmelerde artış**

OLMADI

onuç

makaterol;

Etkililiđi ve güvenliği kanıtlanmış bir moleküldür.

Etkisi 5 dakika içinde başlar.

52 hafta boyunca tolerans gelişmemiştir.

Akciğer fonksiyonlarını, nefes darlığını ve yaşam kalitesini iyileştirir.

Alevlenmeleri azaltır.

İyi bir güvenlik ve tolerabilite profiline sahiptir.

LAMA ile birlikte kullanımı etkili ve güvenlidir.

Alevlenme riski olmayan hastalarda ICS+LABA tedavisinden tek

Olodaterol

Olodaterol

Hızlı etkili

β 2-AR selektivitesi yüksek

Orta derecede lipofilik

Kalıcı bronkodilatör etki

Taşifilaksi yok

Güvenli

İndikasyon: KOAH



Function efficacy and symptomatic benefit
olodaterol once daily delivered via Respimat®
placebo and formoterol twice daily
patients with GOLD 2–4 COPD: results
two replicate 48-week studies

□ 904 hasta (Çalışma 1222.13) n=904

□ 934 hasta (Çalışma 1222.14) n=934

Çok merkezli

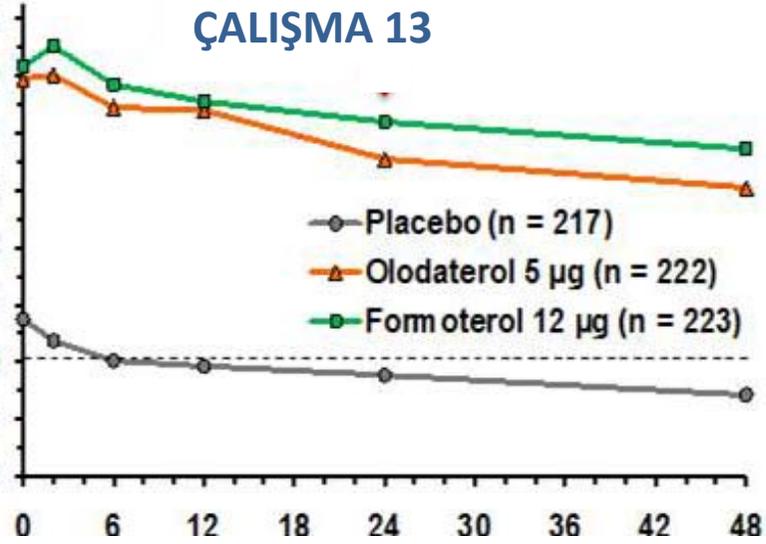
Faz III çalışmaları

□ **Olodaterol 5 µg**

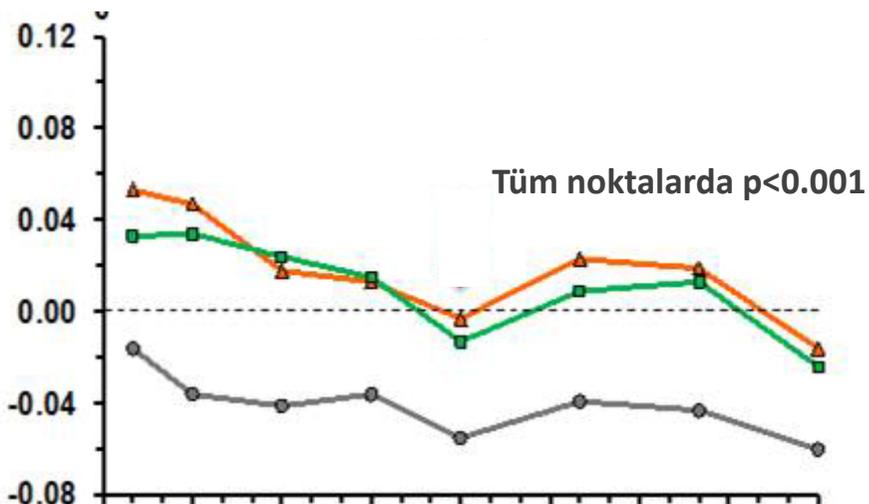
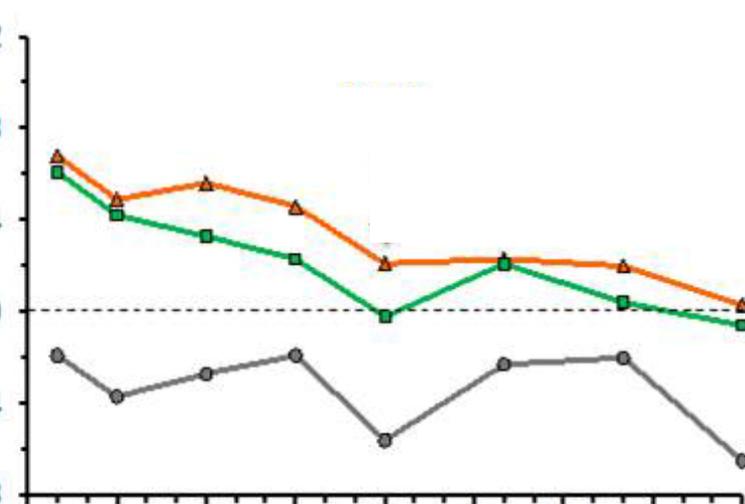
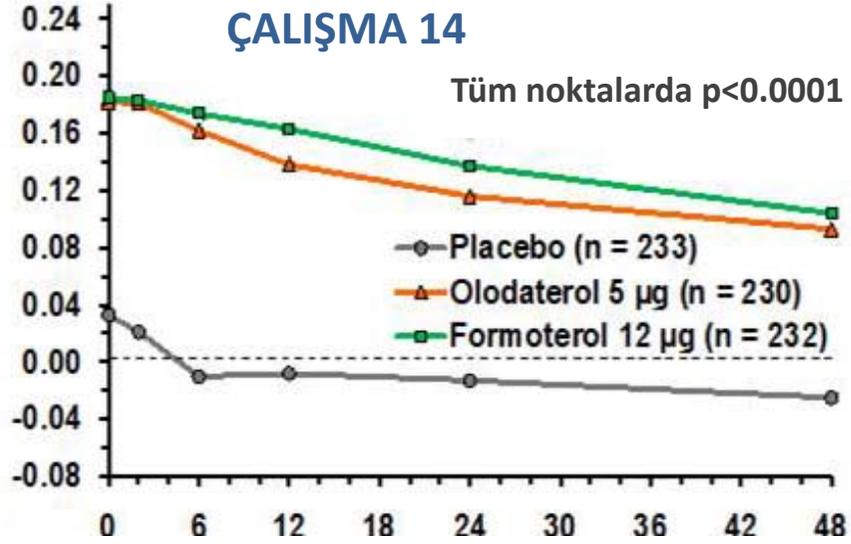
□ **Formoterol 12 µg**

Süre: 48 hafta

ÇALIŞMA 13

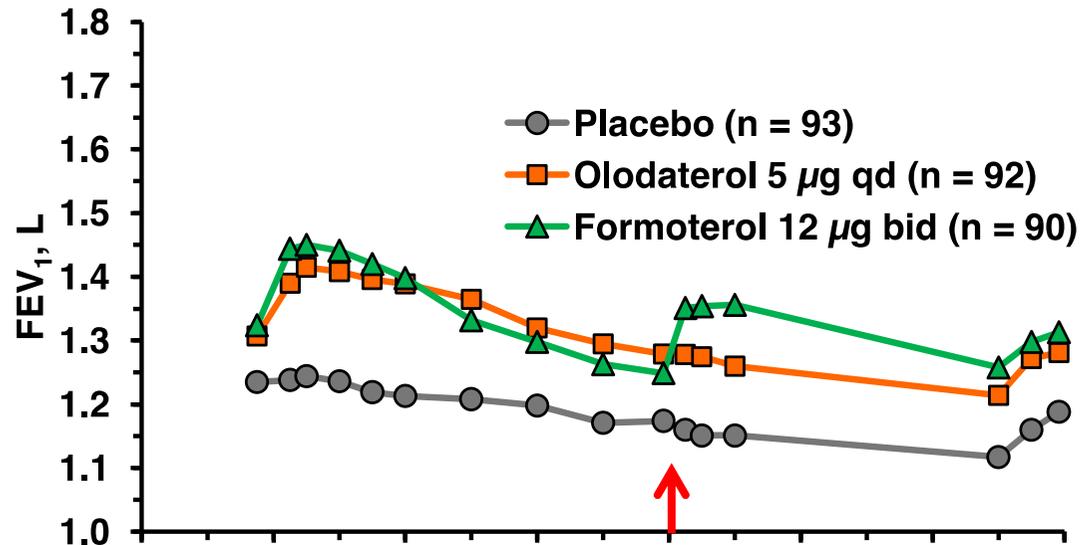


ÇALIŞMA 14

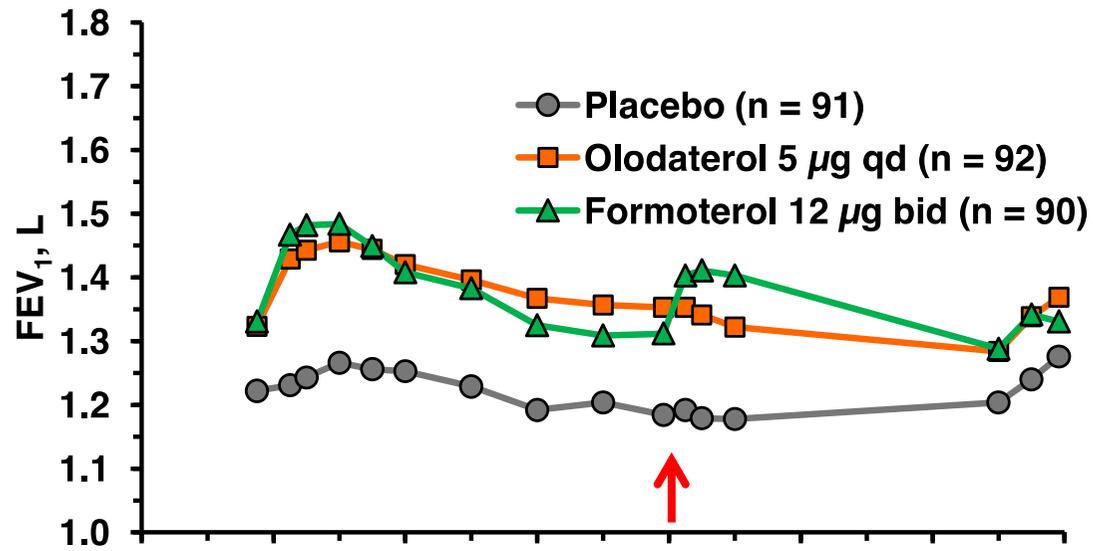


Olodaterol Formoterol Etkinliği süresi 6 hafta

ÇALIŞMA 24



ÇALIŞMA 25

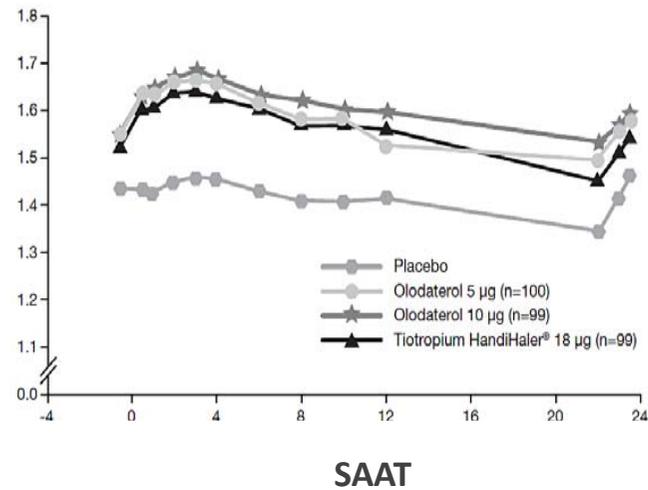


24 Hour Lung Function Time Profile of Olodaterol Once Daily Versus Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Olodaterol 5 µg
Olodaterol 10 µg
Tiotropium 18 µg
Placebo

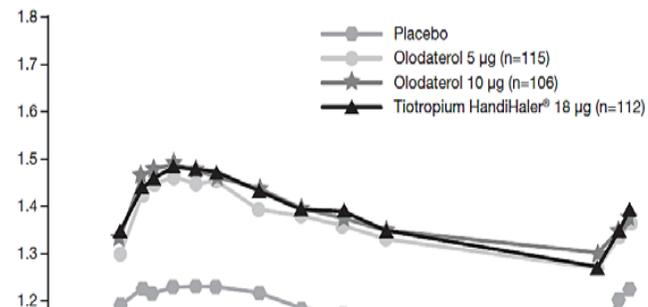
Çalışma 39
(n=108)

FEV₁



Çalışma 40
(n=122)

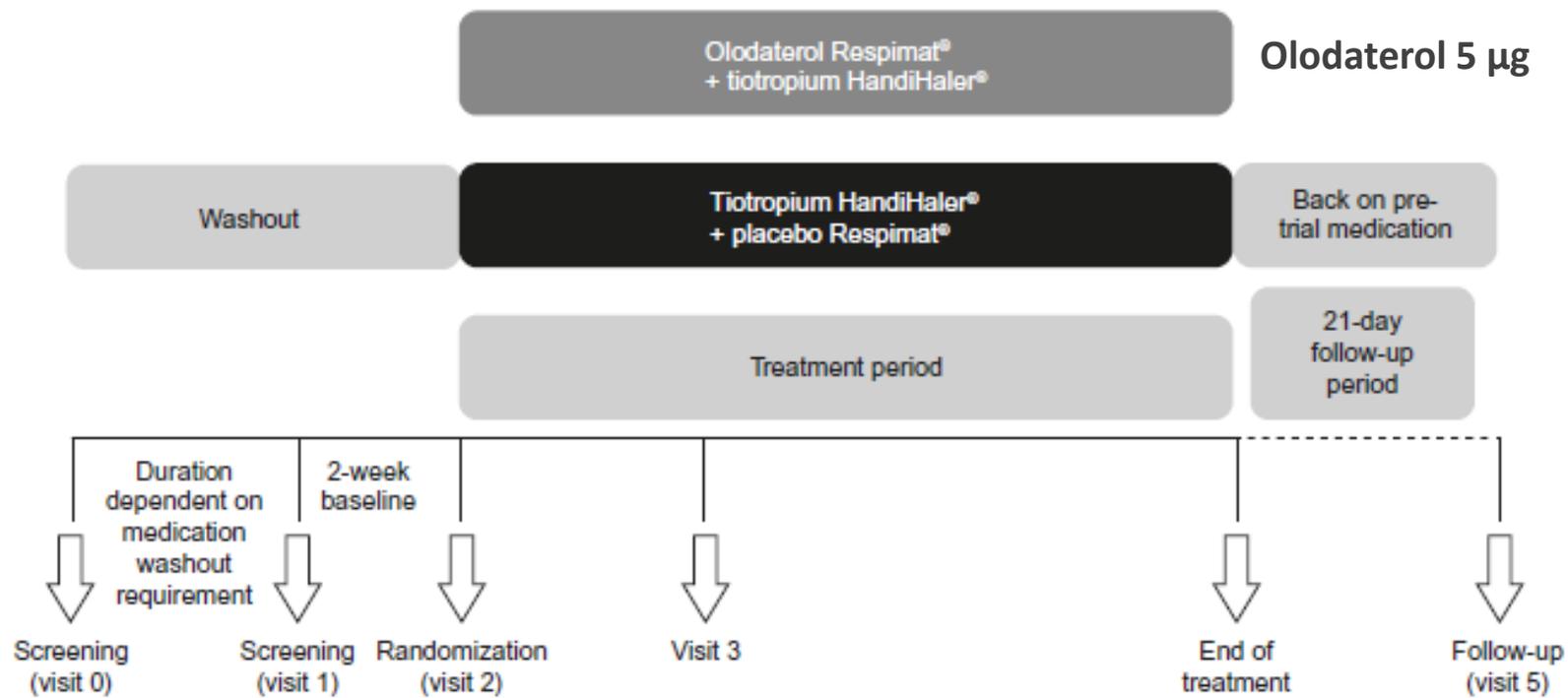
FEV₁



Effectiveness and safety of combining olodaterol
RespiMat® and tiotropium HandiHaler® in patients
with COPD: results of two randomized,
double-blind, active-controlled studies

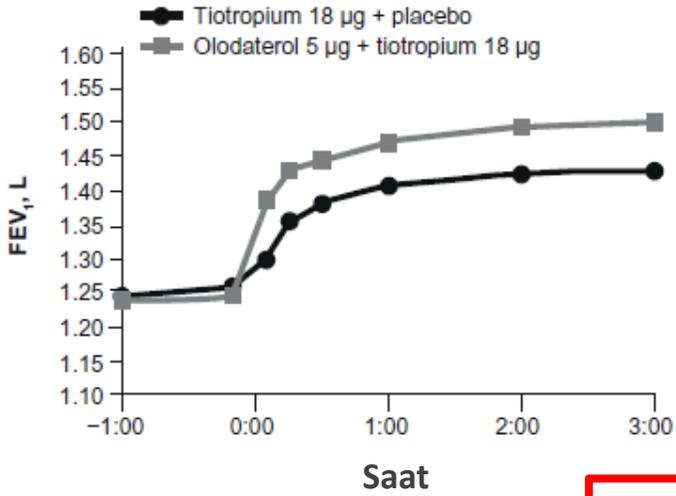
Study 1 [NCT01694771] n=1,132

Study 2 [NCT01696058] n=1,135

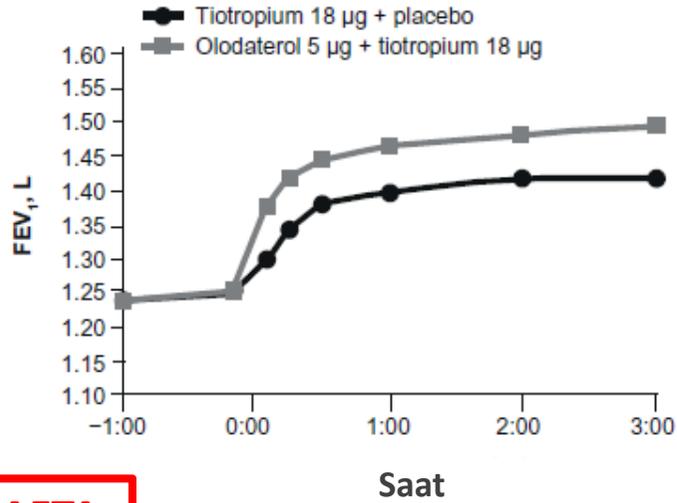


1. GÜN

A ANHELTO 1



B ANHELTO 2



12. HAFTA

C ANHELTO 1

Tiotropium 18 µg + placebo

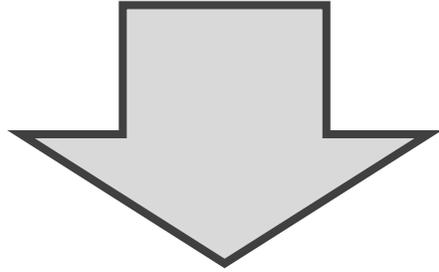
D ANHELTO 2

Tiotropium 18 µg + placebo

Olodaterol + Tiotropium akciğer fonksiyonlarını tek başına tiotropiumdan daha efektif olarak ve yan etki insidansında artış yapmaksızın artırır.

Vilanterol

Vilanterol



Uzun etkili, selektif ve yan etki riski plaseboya yakın ultra uzun etkili beta-2 agonisttir.

Indikasyon: Astım ve KOAH

Vilanterol + Umeklidinyum



Vilanterol

β 2-AR afinitesi ve selektivitesi

- Salmeterole benzer
- Formoterol ve indakateroldan daha yüksek

Etki başlangıcı

- Salmeterolden daha kısa sürede
- Formoterol ve indakaterol ile aynı

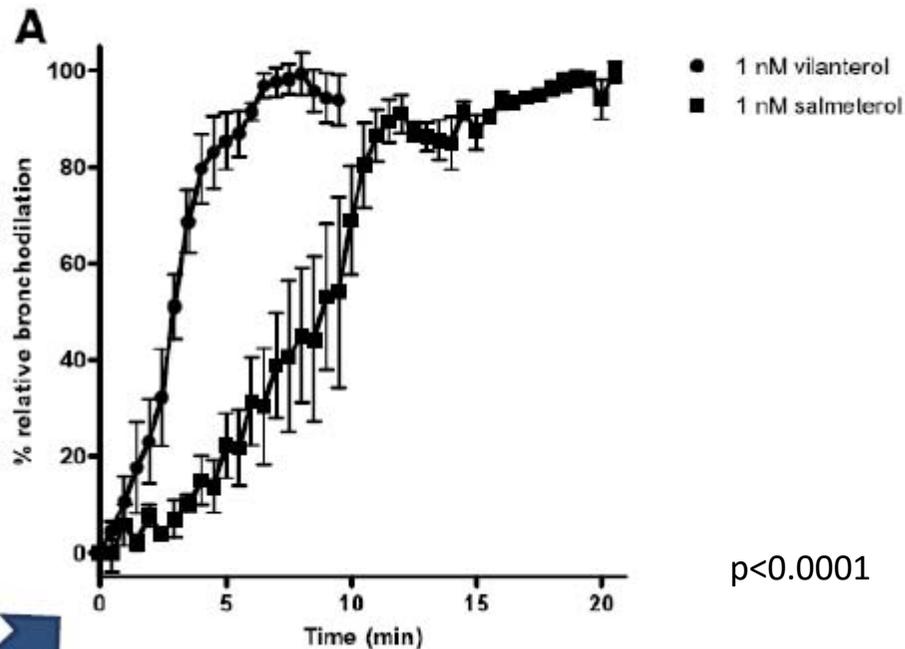
β 2-AR bağlanmanın devamlılığı

- İndakaterole benzer
- Formoterol ve salmeterolden uzun

- Metabolitleri diğerlerinden binlerce kez daha az aktif
- Düşük absorpsiyon ve hızlı metabolizma nedeniyle sistemik konsantrasyonları düşük

nterolün etki başlangıcı salmeterole göre daha hızlıdır.

- 1 nm **Vilanterol** : 1 t_{1/2}= 3.1 ± 0.3 dk
- 1 nm **Salmeterol** : 1 t_{1/2} = 8.3 ± 0.8 dk



ol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD

14. günde 0-24 h FEV1 değişimi, L

KOAH

— Placebo
● 25mcg
▲ 50mcg
■ 100mcg



Astım

— Placebo
● 25mcg
▲ 50mcg
■ 100mcg



f-Orta persistant astımlı ve orta-şiddetli KOAH hastalarında

de tek doz vilanterol;

uzlu ve 24 saat süren bronkodilatasyon sağladı

i tolere edildi

linik olarak önemli yan etkiler görülmeydi

efficacy and safety of once-daily aclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg QD

EC/VI 62.5/25 µg

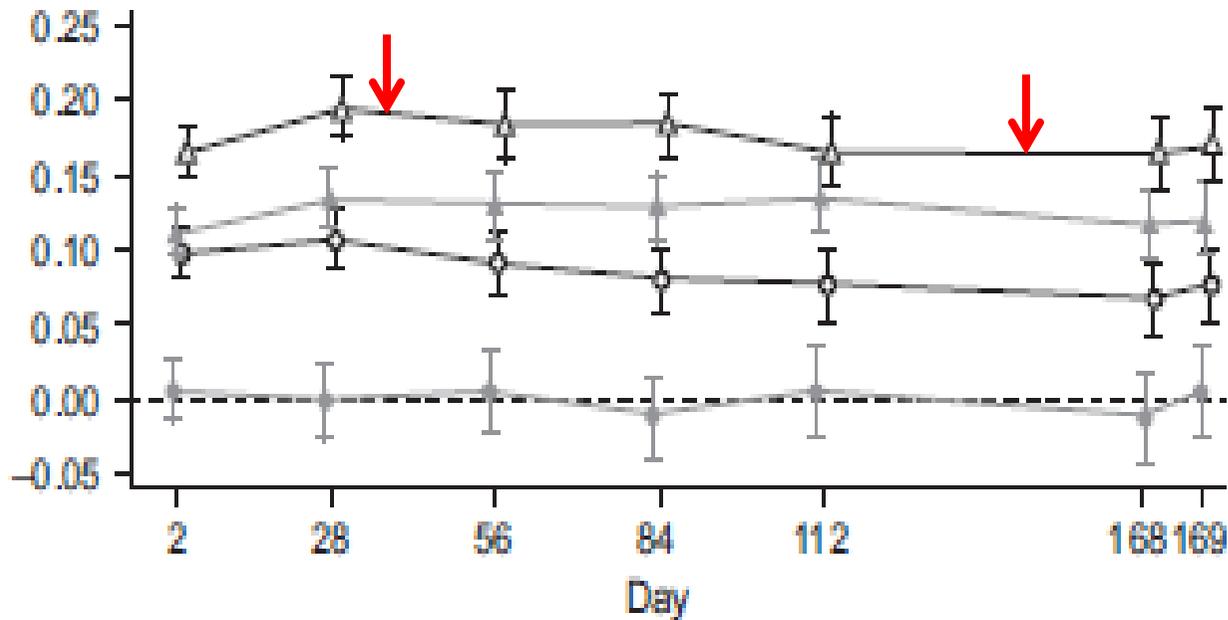
EC 62.5 µg

5 µg

ebo

gh FEV₁
en değişim

- 1532 hasta
- Tedavi süresi 24 hafta



Daily Umeclidinium/Vilanterol 5 µg Therapy in COPD

Umeclidinium/Vilanterol 125/25 µg

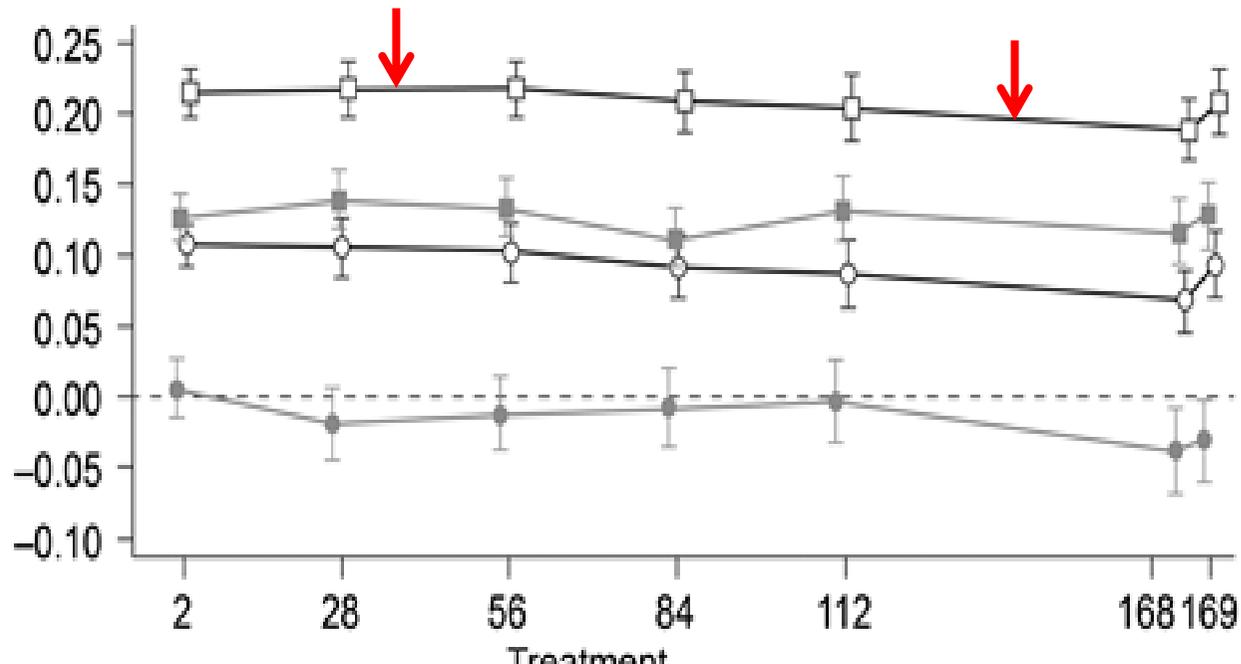
Umeclidinium 125 µg

Vilanterol 25 µg

placebo

- 1,493 hasta
- Tedavi süresi 24 hafta

High FEV₁
değişim



**uticasone furoate/vilanterol (FF/VI)
STIM ve KOAH için geliştirilmiş olan
günde tek doz kullanımlı
ICS/LABA kombinasyonudur.**

daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol
vs risk of severe exacerbations in asthma
FF alone

intent-to-treat) popülasyon: 2019 (yaş ≥ 12)
per-protocol) popülasyon : 1792
her yıl içinde ≥ 1 atak

FF/VI 100/25 μg (n=889)

FF 100 μg (n=903)

blinded, randomized, multicenter, double-blind, parallel-group study
conducted in 167 centers

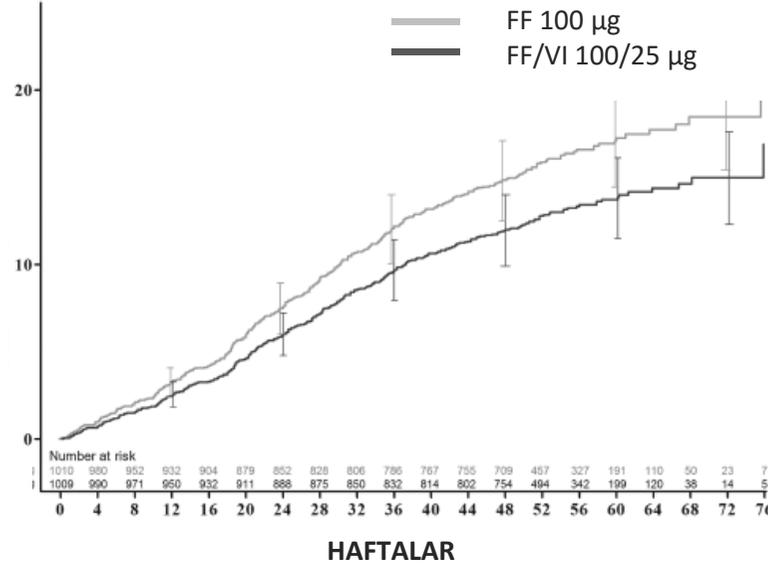
Primary Endpoint

Time to first severe exacerbation

Secondary Endpoints

Annualized severe exacerbation rate (per patient per year)

Atak olasılığı (%)



popülasyonunda

HR (FF/VI 100/25 µg vs FF 100 µg) 0.795 (p=0.036)

20 risk azalması

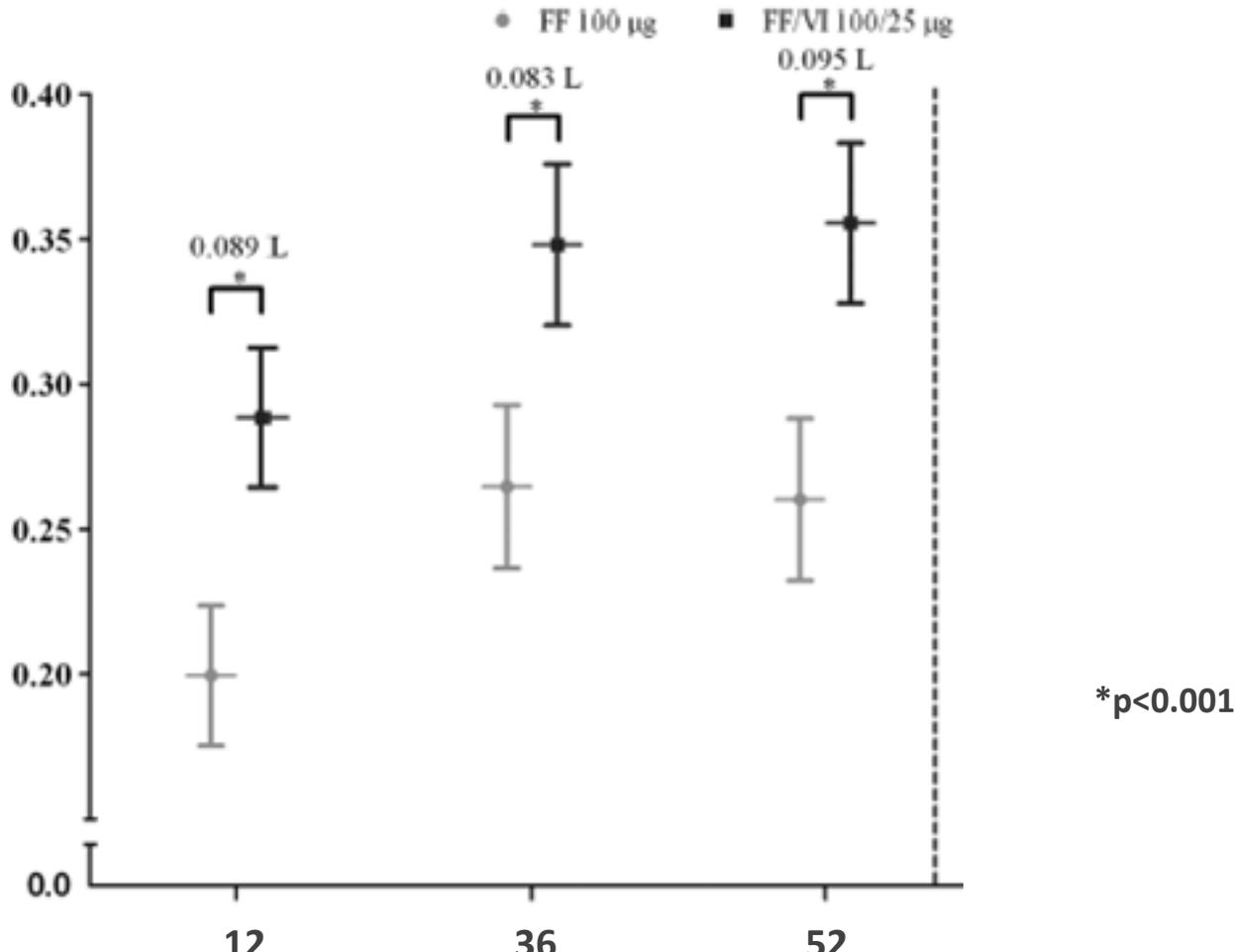
popülasyonunda

HR (FF/VI 100/25 µg vs FF 100 µg) 0.722 (p=0.020)

28 risk azalması

detli atak oranları (atak/hasta/yıl)

ITT popülasyonda Trough FEV₁ değişimi, L



100 µg monoterapisine oranla FF/VI 100/25 µg kombinasyonu,
çocuk ve erişkin orta şiddette astımlı hastalarda;
ciddetli astım atağı riskini önemli oranda azalttı
akciğer fonksiyonlarını düzeltti ve
astımda kontrolü artırdı.

iki tedavi
tolere edildi
güvenlik profilleri benzerdi
tedaviyle ilişkili yan etki insidansı düşüktü

viye VI eklenmesi astım ile ilgili ciddi risk artışına neden

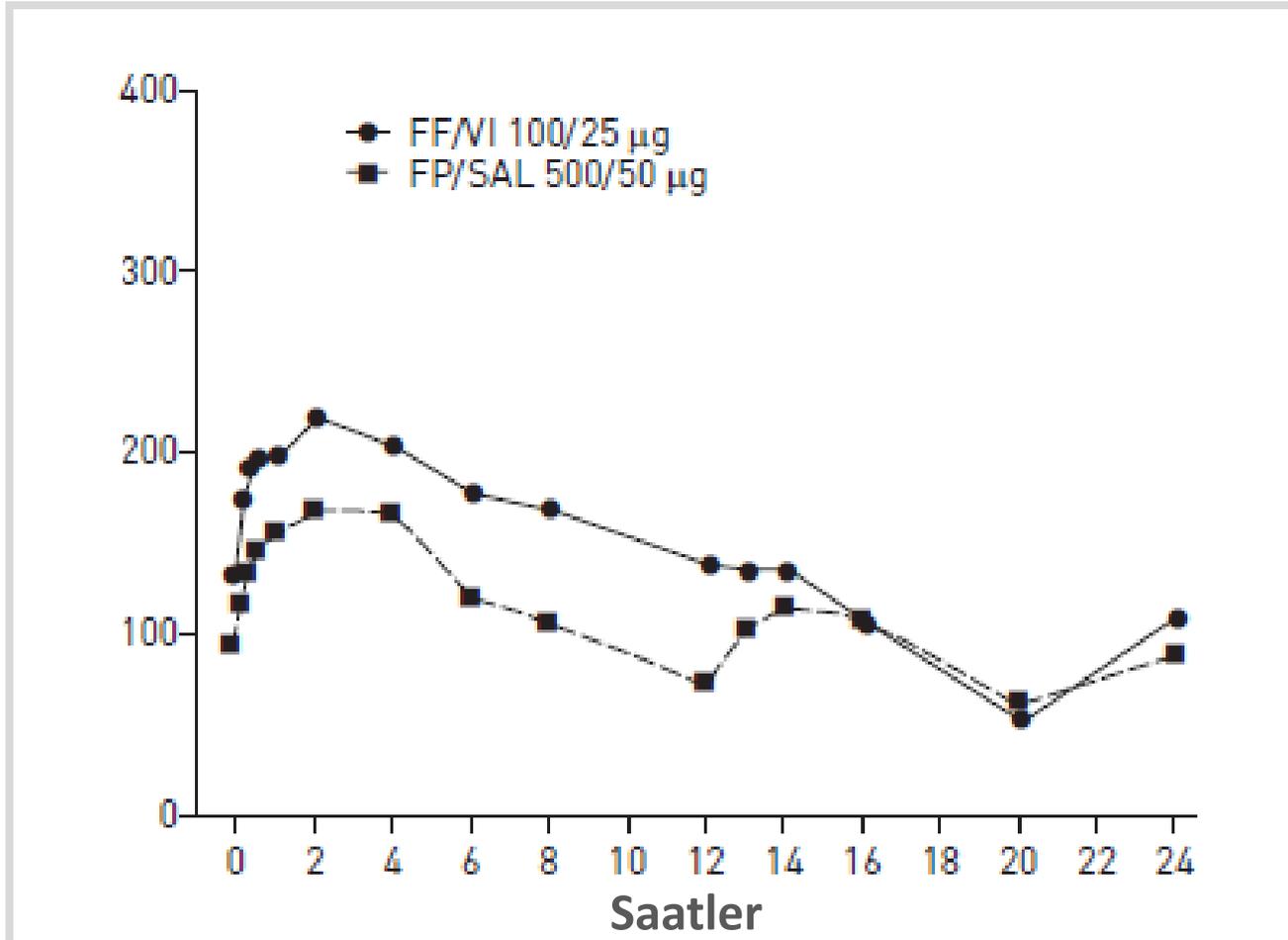
Comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD.

Şiddetli KOAH hastaları
12 hafta

FF/VI 100/25 µg sabah 1x1 (n=266)
FP/SAL 500/50 µg 2x1 (n=262)

	FF/VI 100/25 µg n=266	FP/SAL 500/50 µg n=262	ORTALAMA FARK
de w m (0-24h) FEV ₁ (mL)	130 ± 222	108 ± 221	22 *
de trough FEV ₁ (mL)	111 ± 241	88 ± 241	23
tada SGRQ	-4.3 ± 11.8	-3.0 ± 11.8	-1.3
de w mFEV ₁	205 ± 226	162 ± 227	43

84. günde ITT popülasyonda bazale göre ortalama
FEV₁ farkı, mL



SONUÇ

FP/VI 100/25 µg ve FP/SAL 500/50 µg arasında akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesi değişimleri arasında fark bulunmadı.

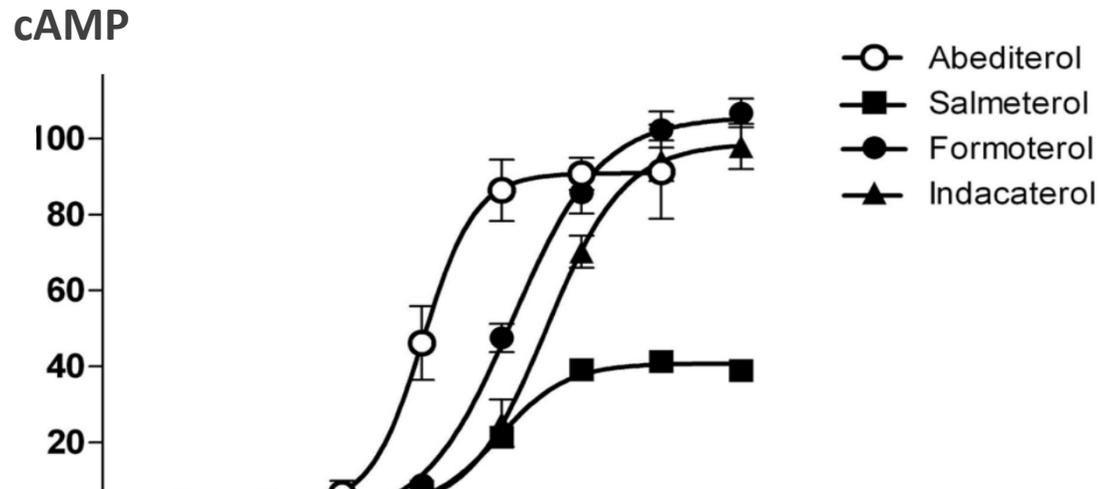
iki tedavi arasında güvenlik profili farklılığı yoktu.

Abediterol

Abediterol

Faz II çalışmaları devam ediyor.
Hızlı etkili.
 β -2 reseptör selektivitesi çok yüksek.
En uzun etkili LABA.

Yüksek intrinsik aktivite



terol (LAS100977), a novel long-acting onist: Efficacy, safety and tolerability sistent asthma

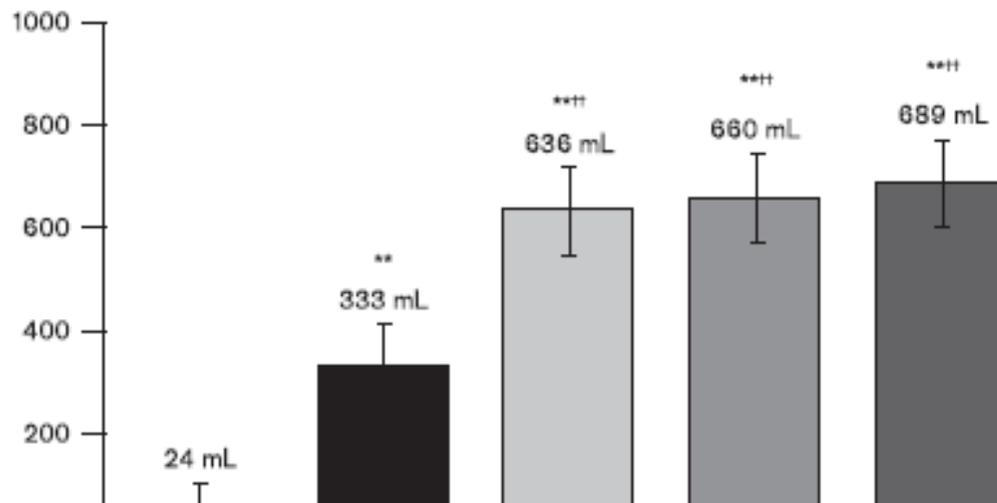
diterol (5, 10 and 25 mg)
neterol
ebo

çalışması (Faz II)

apraz geçişli çalışma

onlanım noktası: Tek doz sonrası trough FEV1 değişimi

Trough FEV1 değişimi



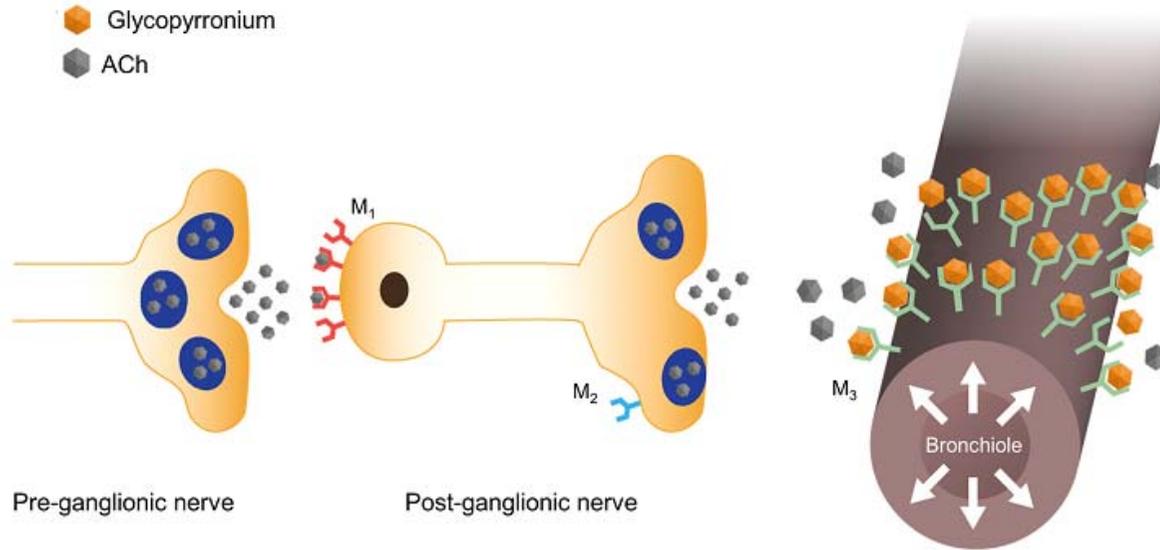
**p<0.0001 vs plasebo

†† p<0.0001 vs salmeterol

Uzun Etkili Antikolinergikler

Glikonironyum

Glycopyrronium bromide (NVA237)

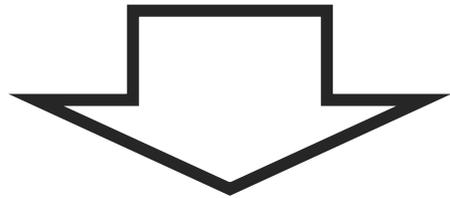


reseptörüne tiotropium veya aclidinyuma göre 4-5
daha fazla bağlanır.

Mol Pharmacol,2009

COPD,2010

**GLycopyrroonium bromide in
COPD airWays (GLOW)
Faz III Çalışmalar Programı**

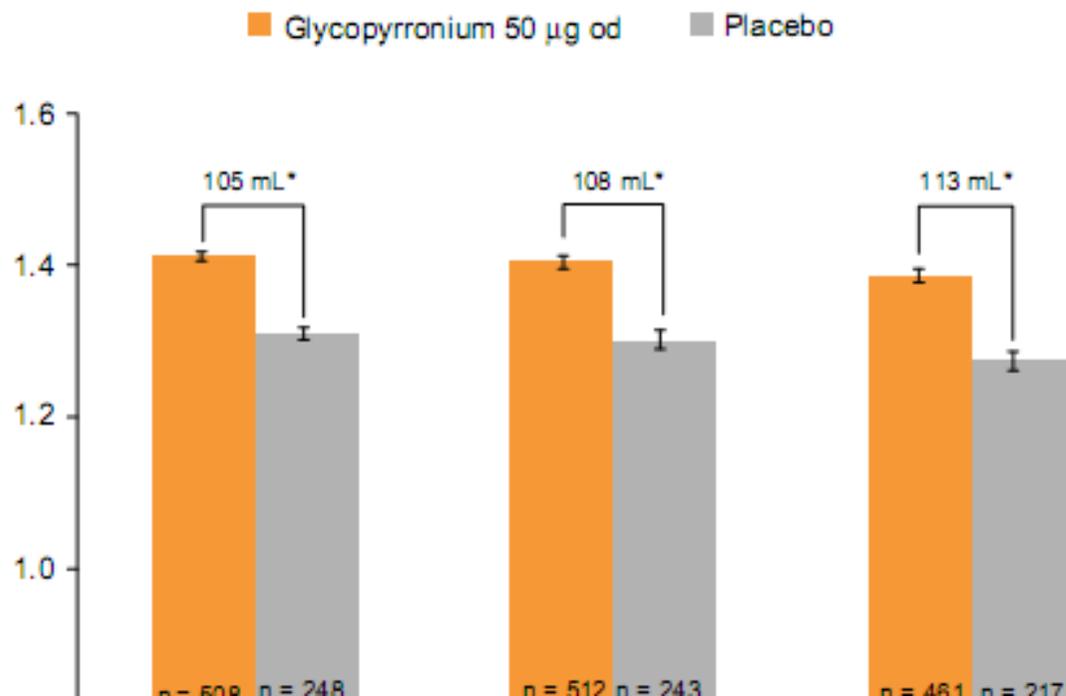


Orta-Şiddetli KOAH hastalarında
Glikopironyum 50 µg (günde tek doz)
tedavisinin etkinlik ve güvenlik araştırmaları

and safety of once-daily NVA237 in
patients with moderate-to-severe COPD: the
trial

Glycopyrronium 50 µg (n=552)
Placebo (n=270)

High FEV₁, L



1

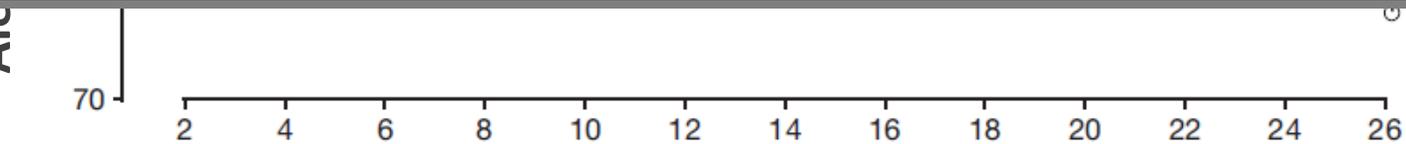


copyrronium ilk orta-şiddetli alevlenme riskini

%31

oranında azalttı

($p = 0.023$)

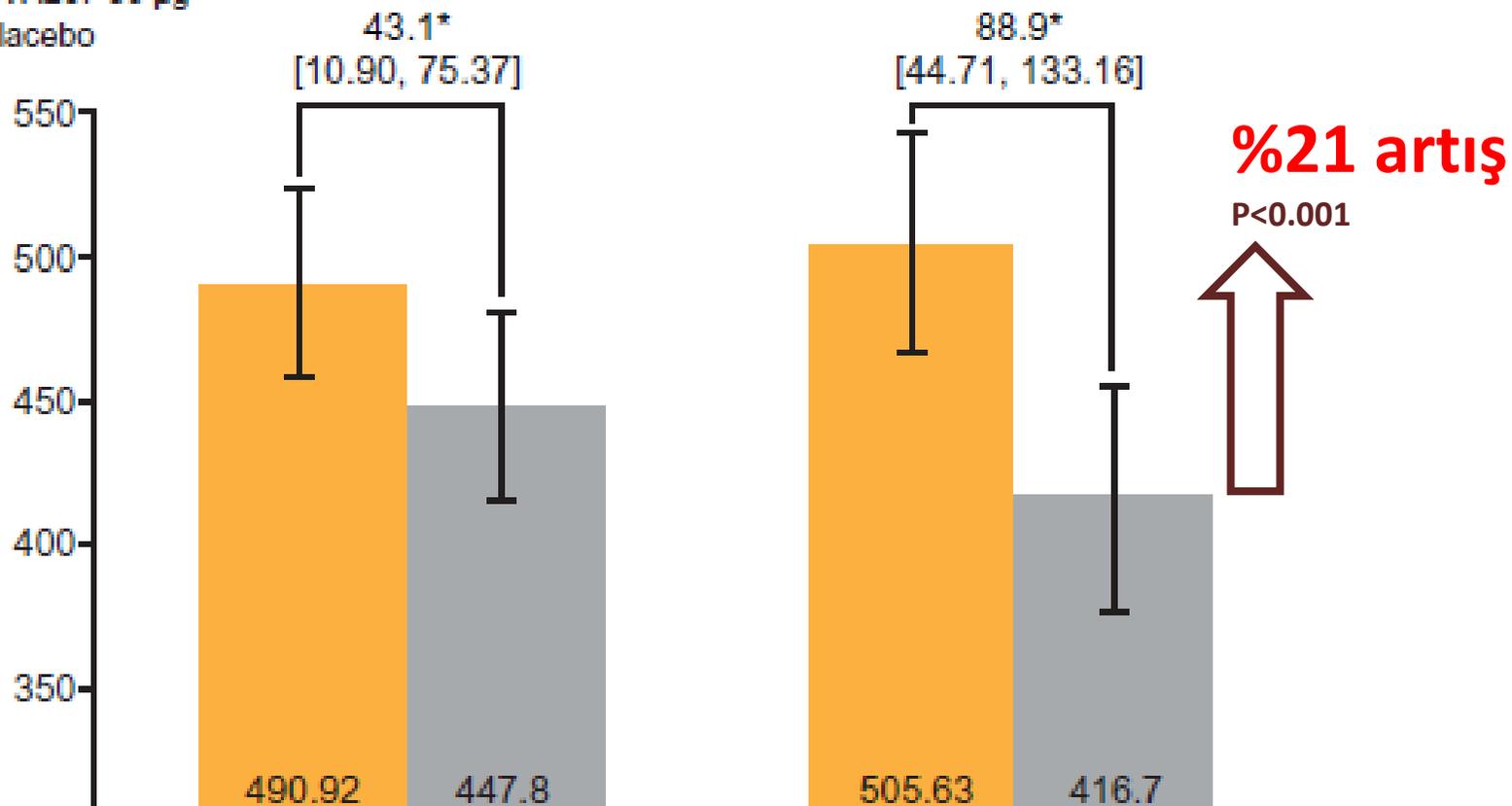


ilk alevlenme zamanı, hafta

daily NVA237 improves exercise tolerance
after the first dose in patients with COPD:
COPD3 trial

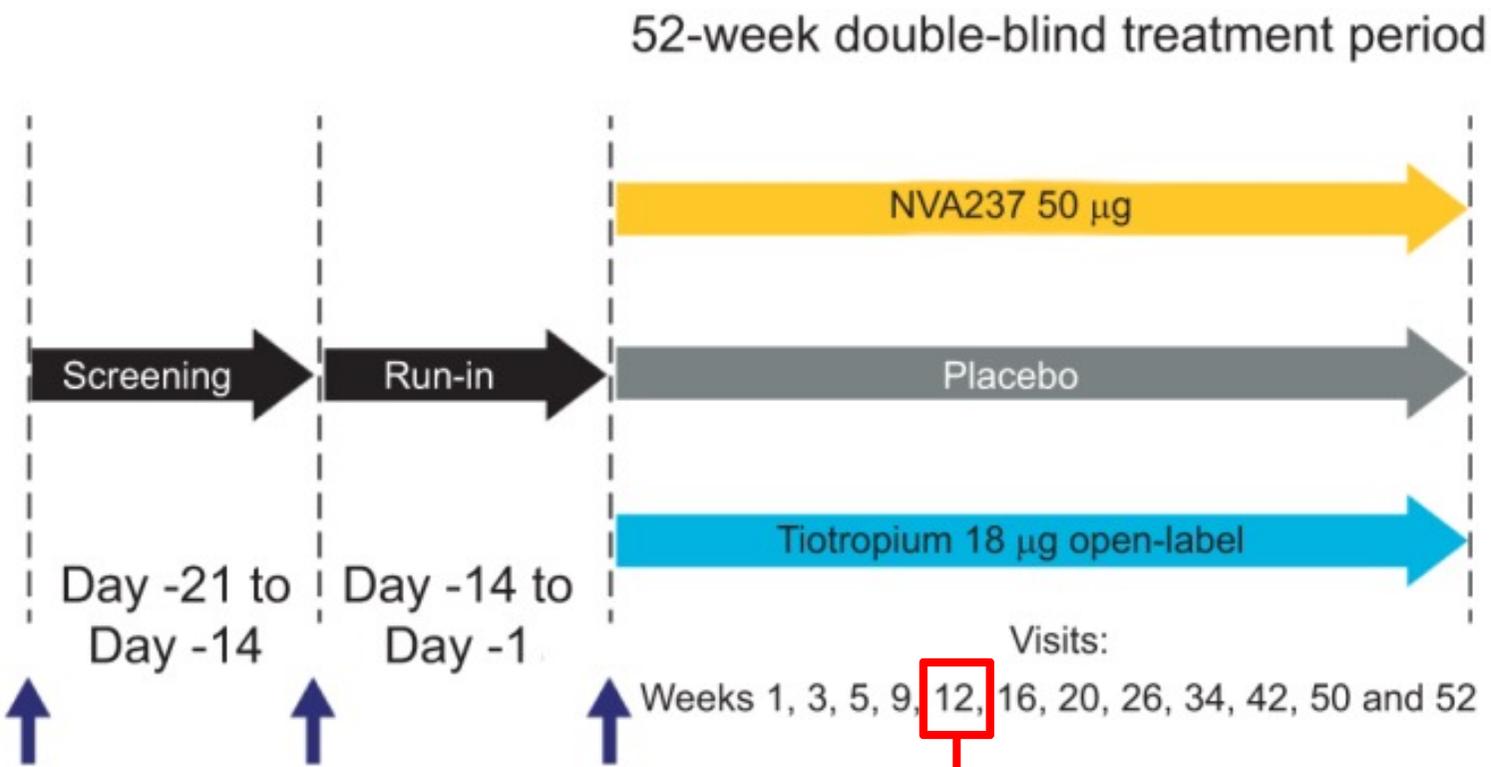
Egzersiziz endürans zamanı, saniye

■ NVA237 50 µg
■ Placebo



efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study

sta



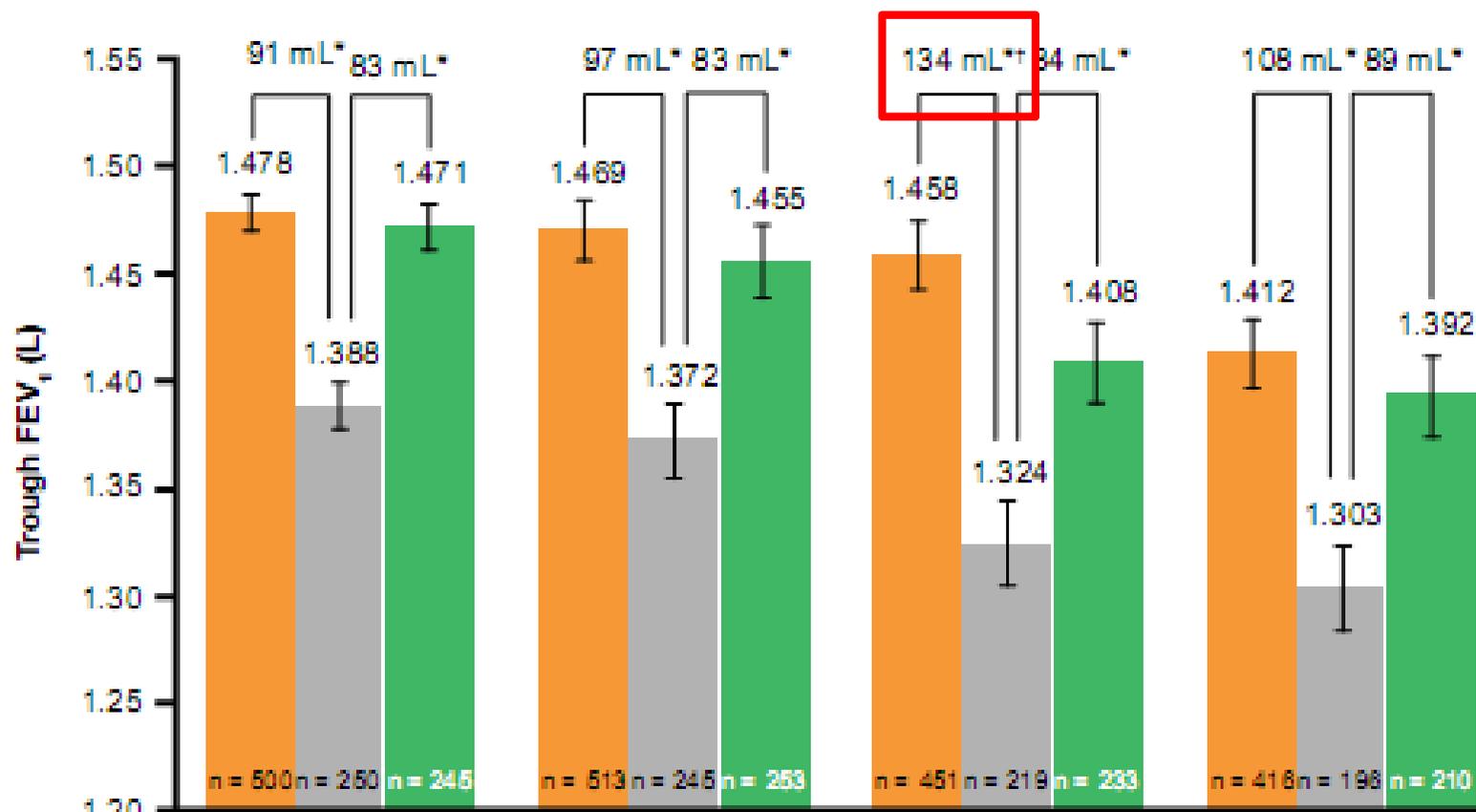
2

Trough FEV₁

■ Glycopyrronium ■ Placebo ■ Tiotropium

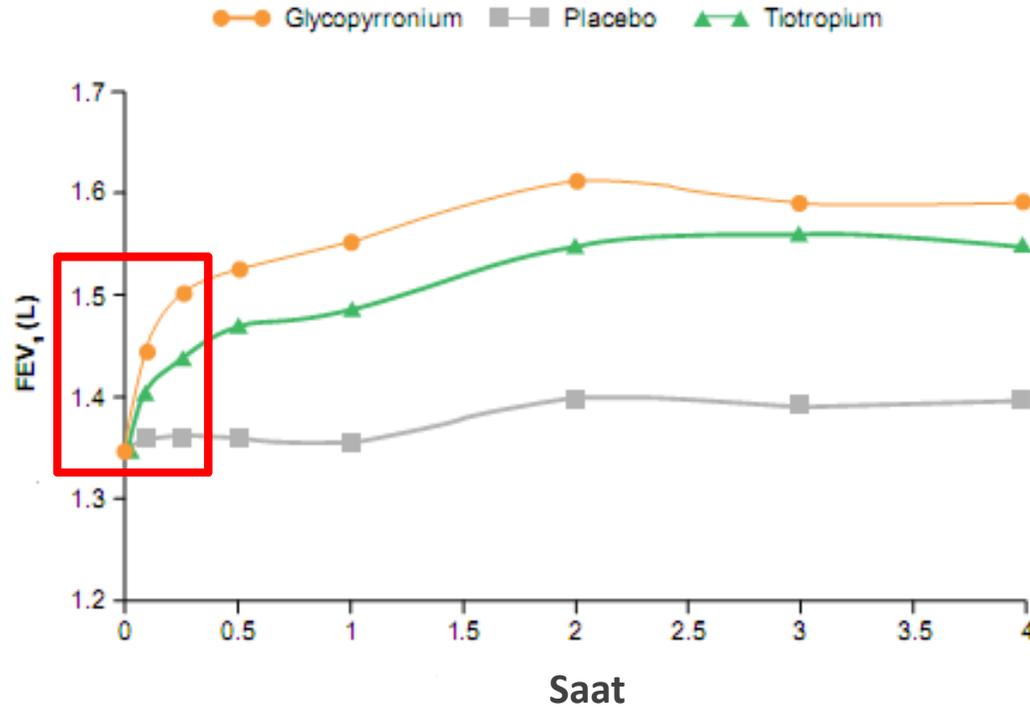
*p<0.001 vs placebo

† p=0.007 vs TIO



2

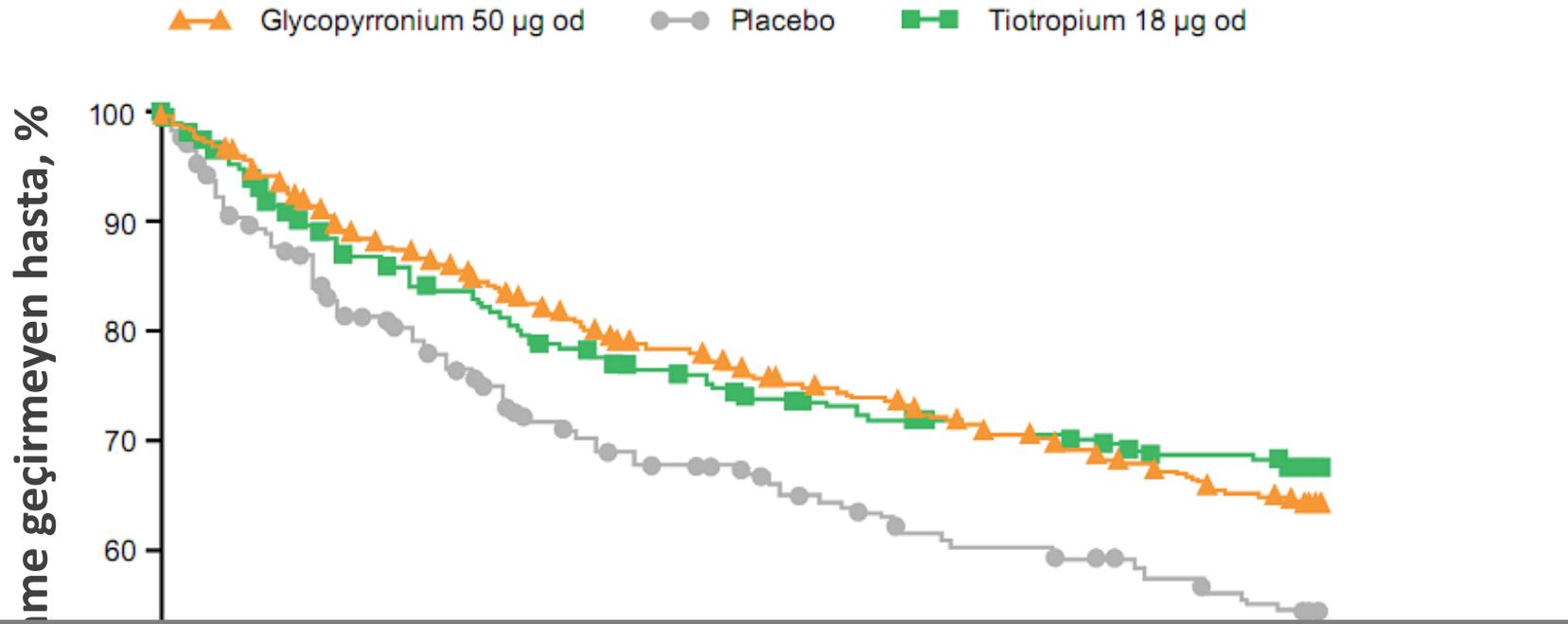
ilk doz sonrası
değişimi (L)



ilk doz sonrası
ile ortalama
farkı (ml)

Doz sonrası dakika	Glycopyrronium	Tiotropium
5	87	45
15	143	78

2



Glycopyrronium orta- şiddetli alevlenme riskini

%34

azalttı.

and safety of coadministration
-daily indacaterol and glycopyrronium
indacaterol alone in COPD patients:
OW6 study

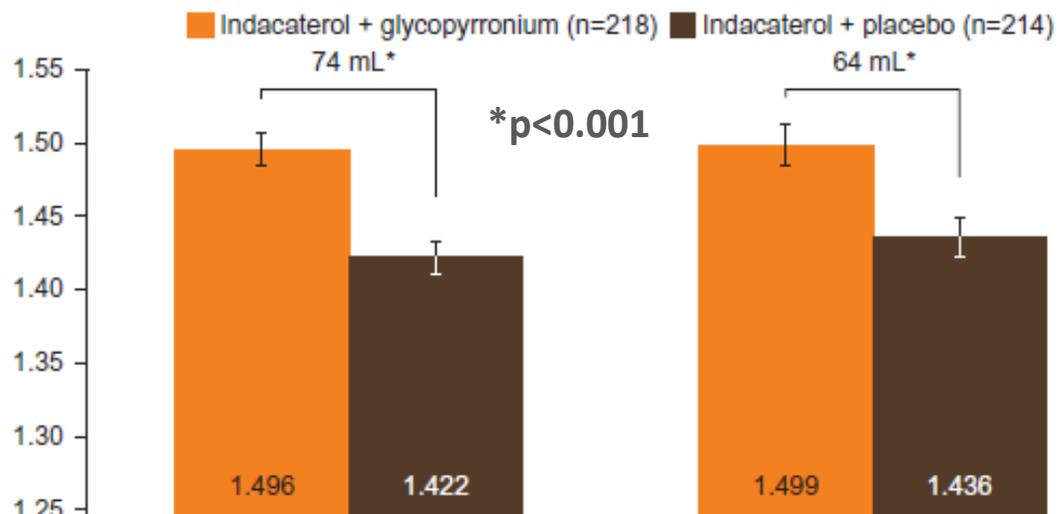
domizasyon, 449 hasta

150 µg + GLY 50 µg daily (IND + GLY)

150 µg + PBO

2 hafta

ugh FEV₁, L



ndakaterol + Glikopironyum

QVA149 etkinlik ve güvenlik çalışması A ve D grubu hastalar Süre:26 hafta



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

Prerandomization period

Prescreening

Run-in period

QVA149 110/50 µg q.d. via Breezhaler®, n=474

Glycopyrronium 50 µg q.d. via Breezhaler, n=473

Indacaterol 150 µg q.d. via Breezhaler, n=476

OL tiotropium 18 µg q.d. via HandiHaler®, n=480

Placebo via Breezhaler, n=232

Day -21 to Day -15

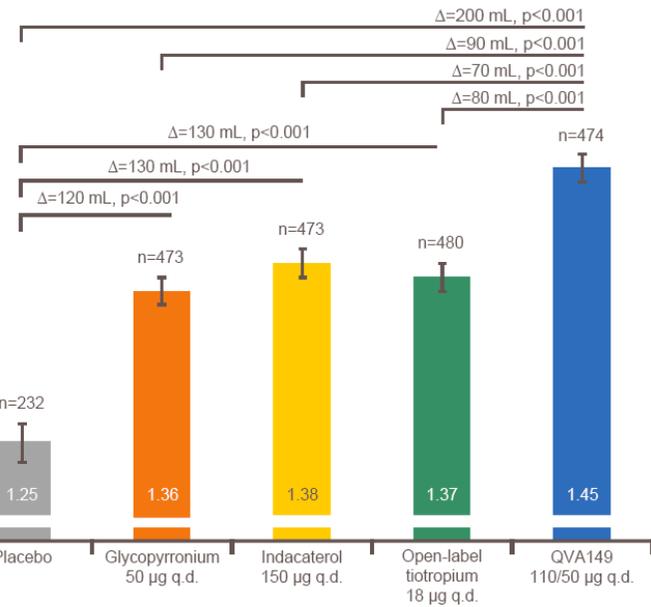
Day -14 to Day -1

Day 1 to Day 184

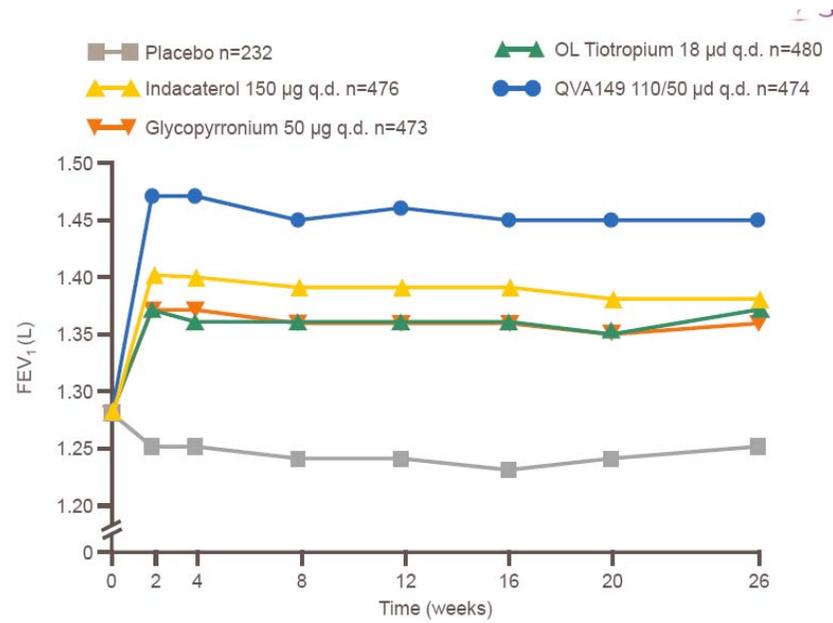
Randomization

Permitted concurrent treatment:
inhaled corticosteroids and
short-acting β₂-agonists as needed

Hafta bitiminde Ortalama FEV₁ değerleri

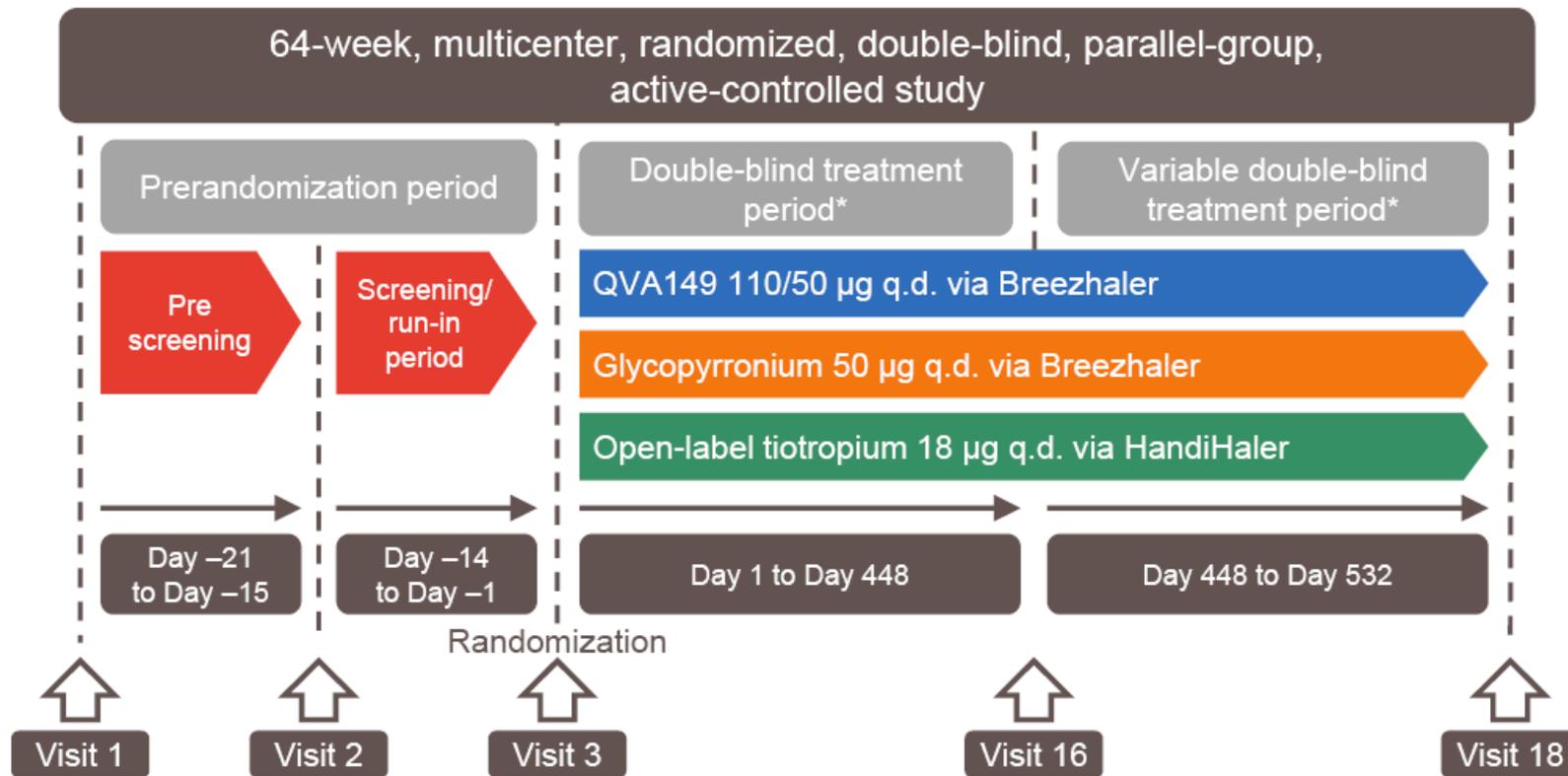


Çalışma süresince Ortalama FEV₁ değerleri

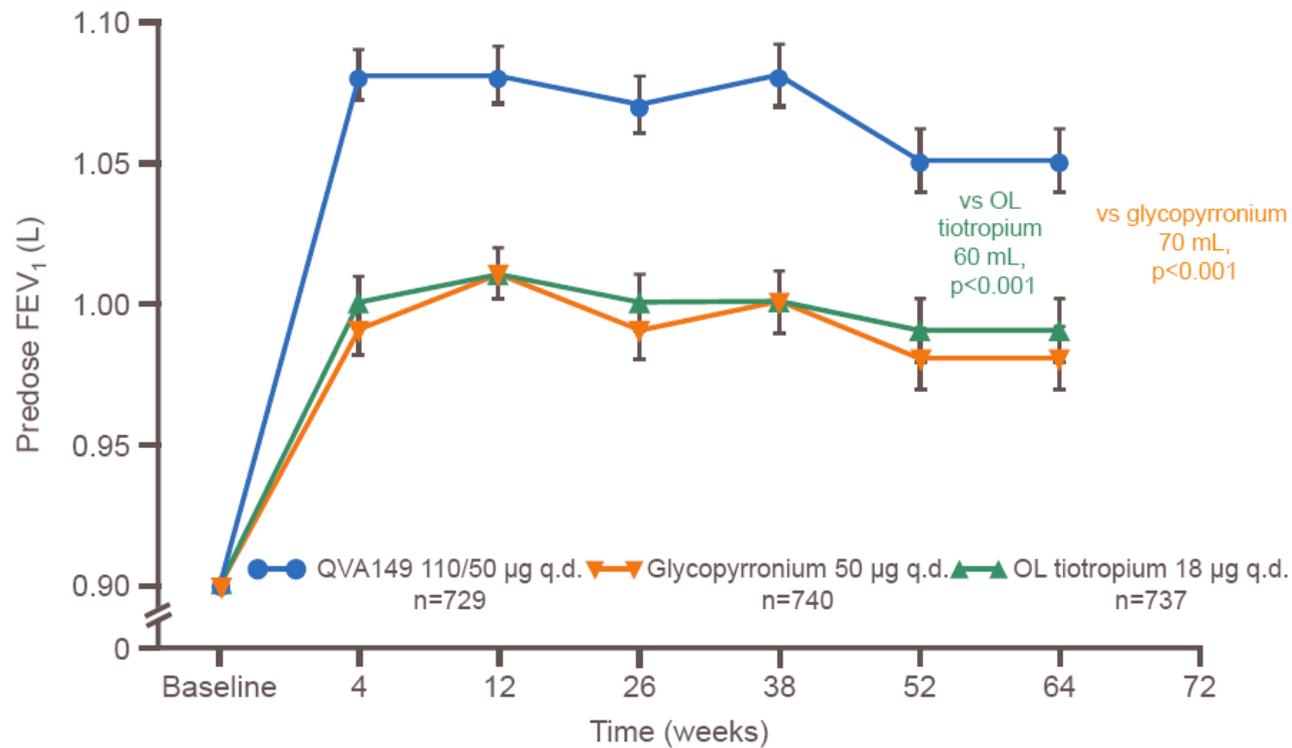


QVA149 için tüm noktalarda p < 0.001

QVA149 alevlenmeler üzerine etkisi
ve D grubu hastalar (n=2224)
üzerine 72 hafta

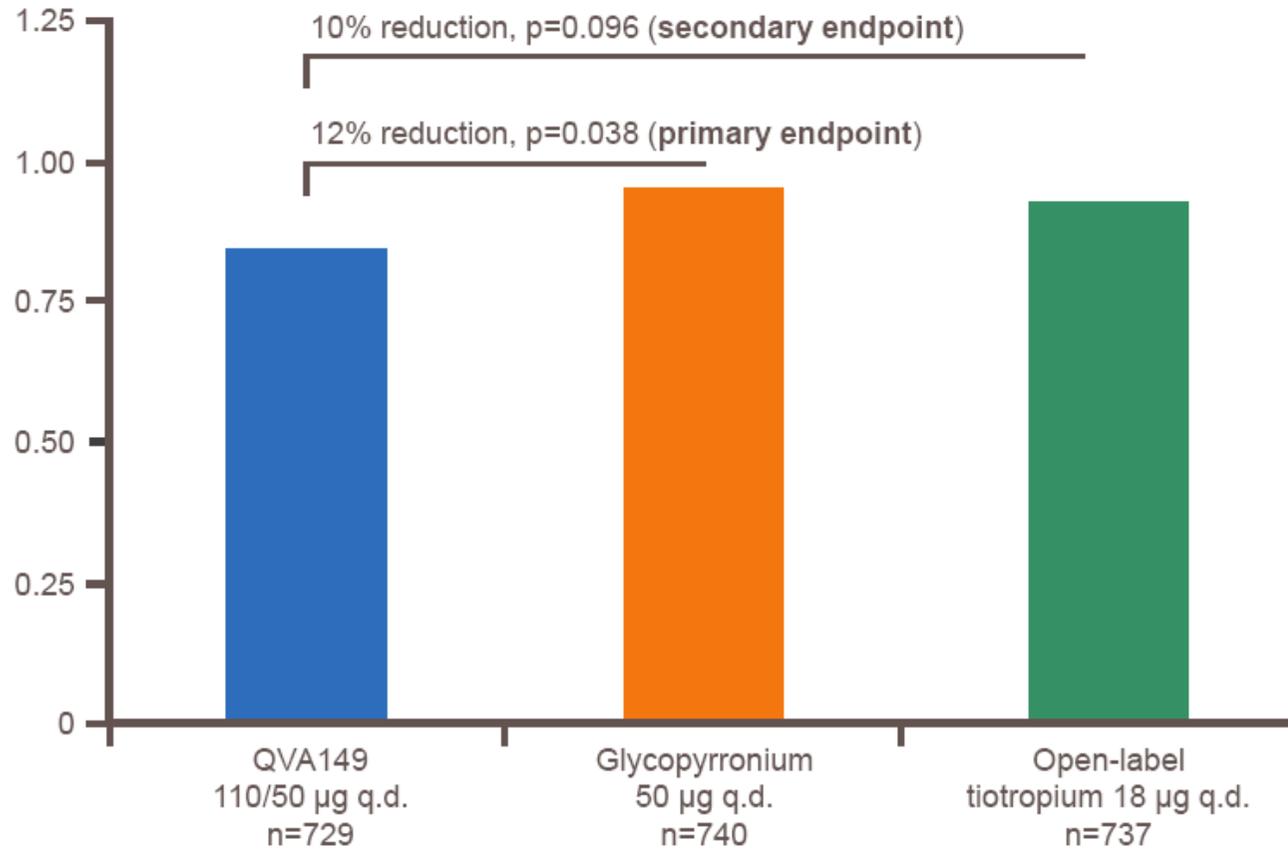


Trough FEV₁ değerleri

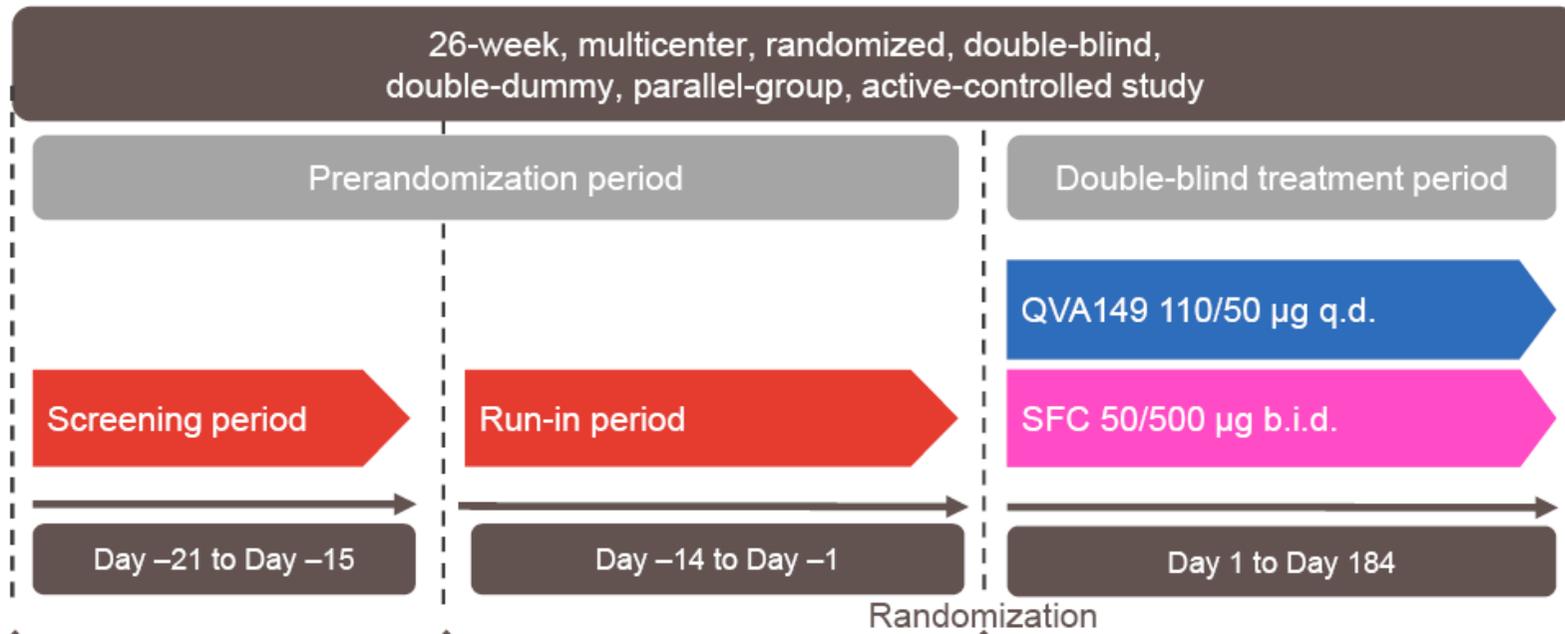


Data are least-squares mean ± standard error

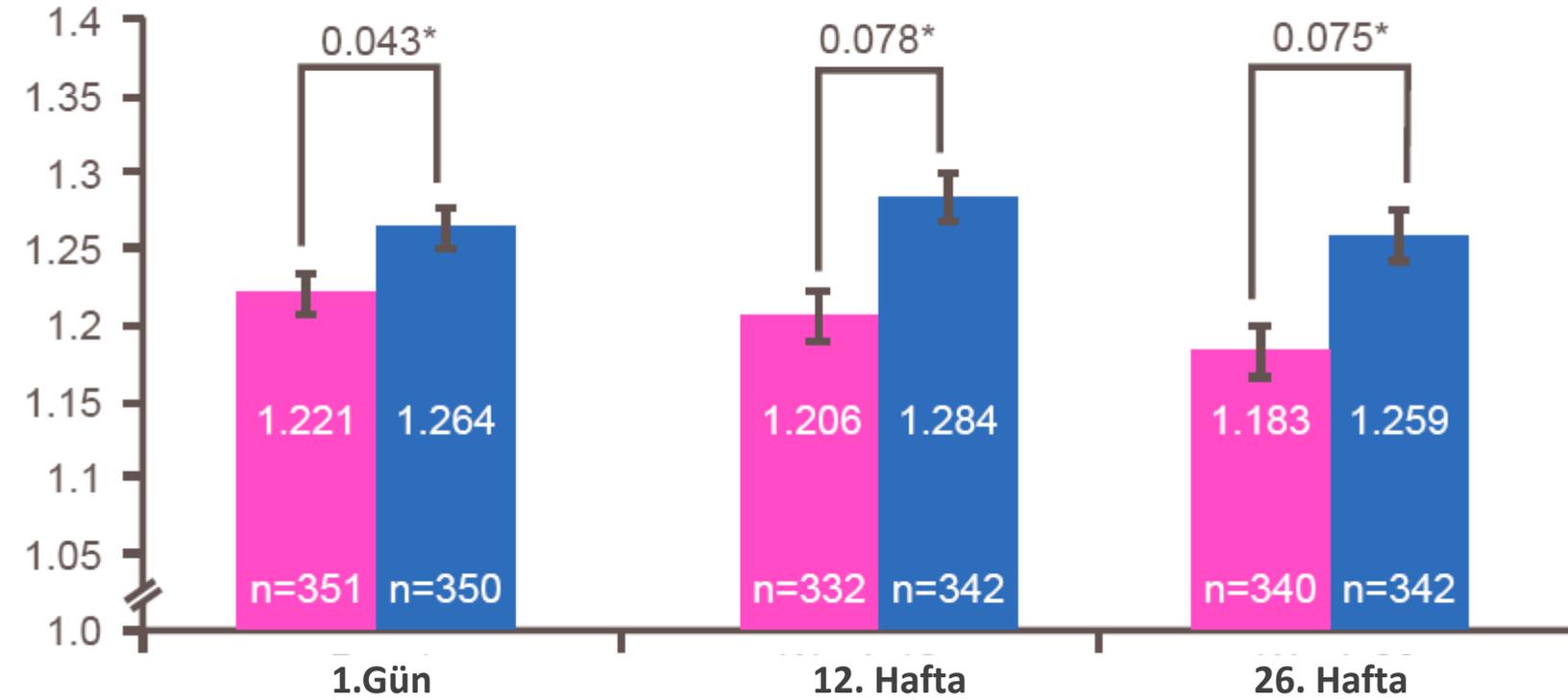
Orta ve şiddetli alevlenmelerin yıllık ortalaması



bil B ve D grubu KOAH hastaları
MRC ≥ 2
önceki yıl içinde ≤ 1 orta-şiddetli alevlenme
(21 oranında 1 alevlenme)
hastaların %55'i ICS kullanıyordu
 süre: 26 hafta



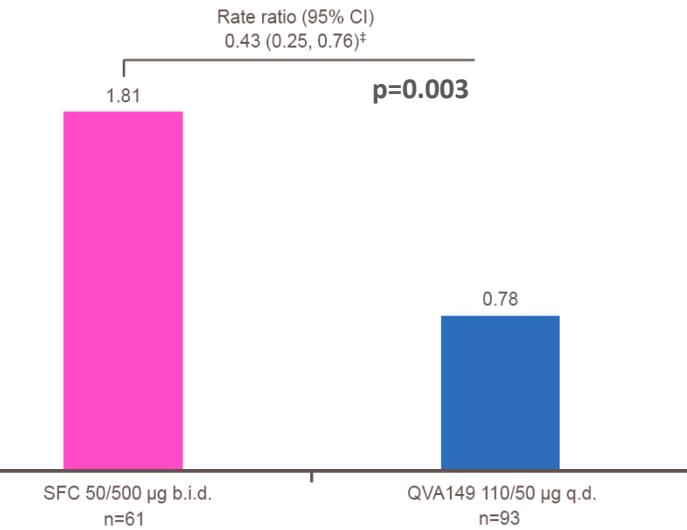
■ SFC 50/500 µg b.i.d. ■ QVA149 110/50 µg q.d.



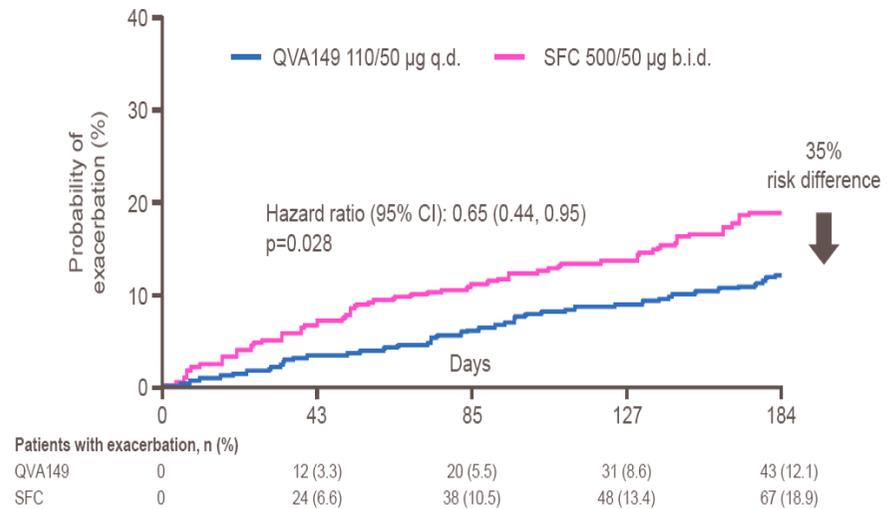
* p<0.001

Primer Sonlanım Noktası

**QVA149 tüm alevlenmeleri,
 SFC'ye oranla önemli oranda azalttı**



**QVA149 orta-şiddetli alevlenmeleri,
 SFC'ye oranla önemli oranda azalttı**



Aklidinyum

Aklidinyum

Aklidinyum M_3 reseptör üzerinde kinetik selektivite gösterir.

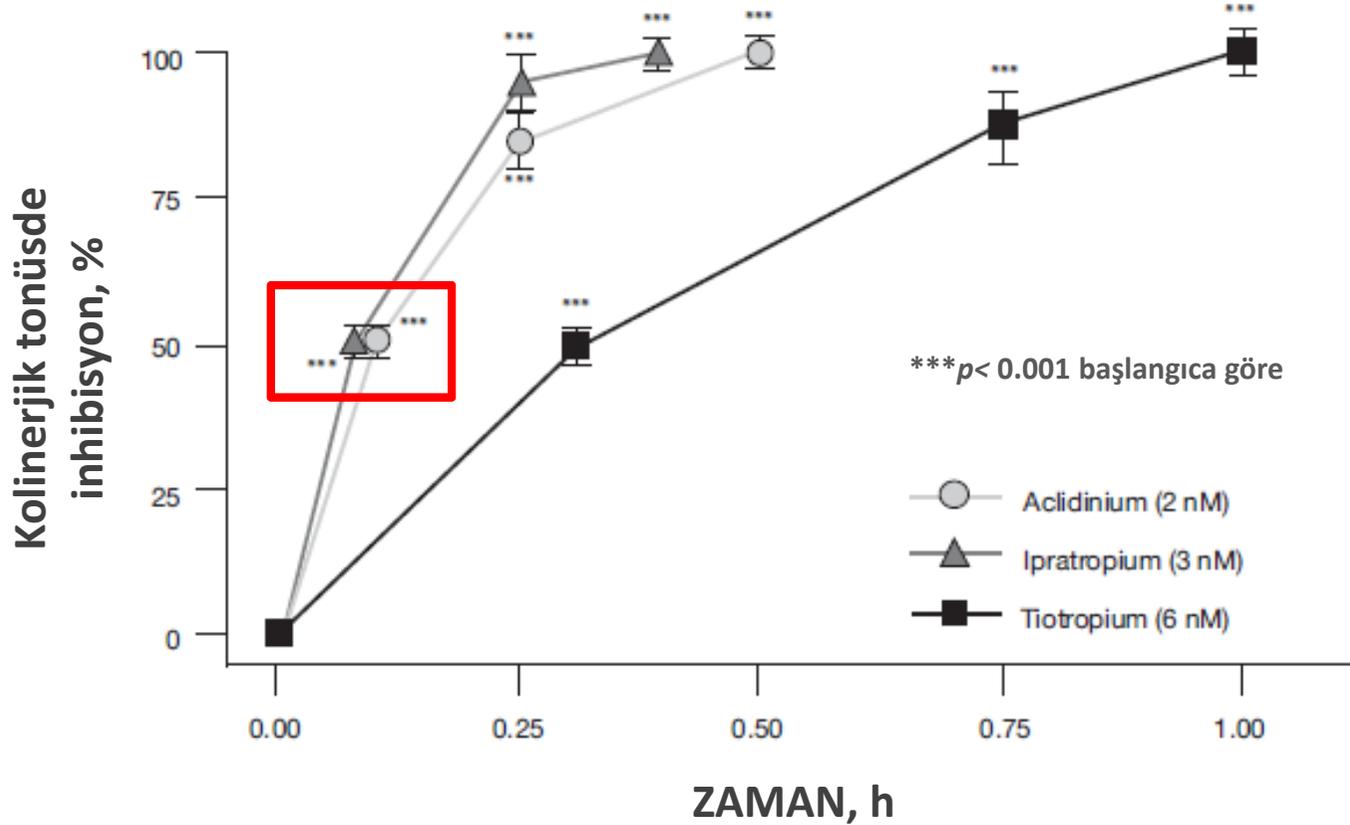
M_2 reseptöre tiotropiuma göre 3 kat daha kısa sürede bağli kalır.

- İnsan M_3 reseptör yarı ömrü ($t_{1/2}$) = 29.2 saat
- İnsan M_2 reseptör yarı ömrü ($t_{1/2}$) = 4.7 saat

Plazmada hızlı hidrolize olduğu için plazma yarı ömrü kısadır ve sistemik yan etkileri minimaldir.

- Aklidinyum 2.4 dakika
- Tiotropium 96 dakika

Bronkodilatör etkisi hızlı başlar



Effectiveness and Safety of a 12-week Treatment with Twice-daily Aclidinium Bromide in COPD Patients (ACCORD COPD I)

Aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease

1 Aclidinium 200 µg
1 Aclidinium 400 µg
1 Plasebo

Duration: 12 weeks

Randomized (1:1:1), double-blind, multicenter Phase III study
61 moderate-to-severe COPD patients (Canada)

efficacy and safety of twice-daily aclidinium
bromide in COPD patients: the ATTAIN

aclidinium bromide for chronic obstructive pulmonary disease

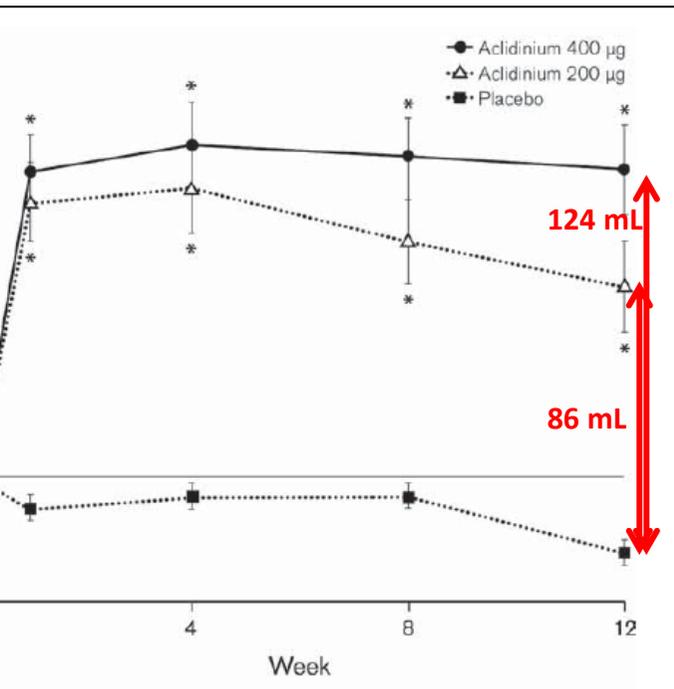
1 Aclidinium 200 µg
2 Aclidinium 400 µg
3 Placebo

Duration: 24 weeks

Randomized (1:1:1), double-blind, multicenter Phase III study
in 28 moderate-to-severe COPD patients (Europe-South America)

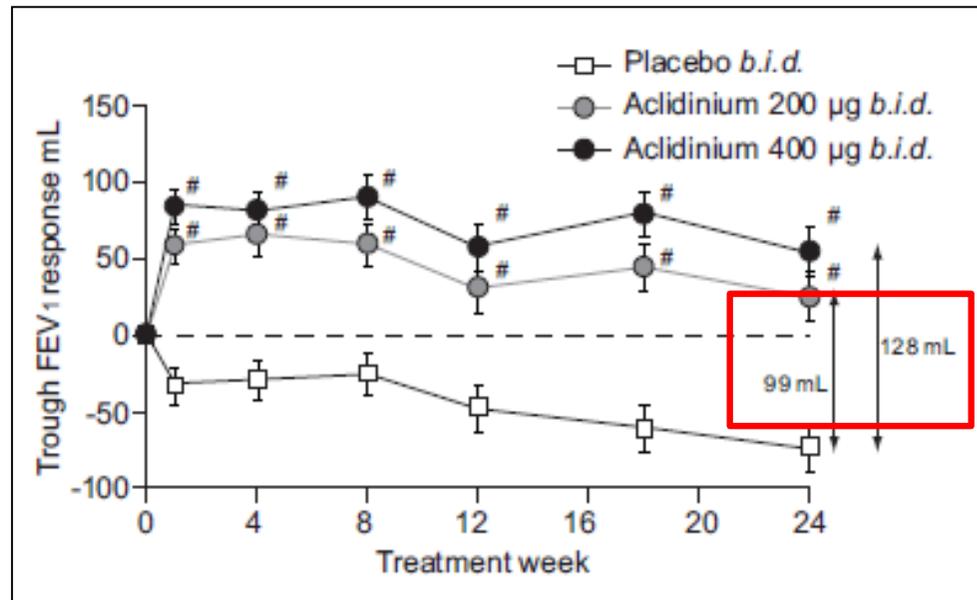
Trough FEV₁ değişimi

ACCORD I



vs placebo; *p<0.05, †p<0.01 versus acclidinium 200 µg

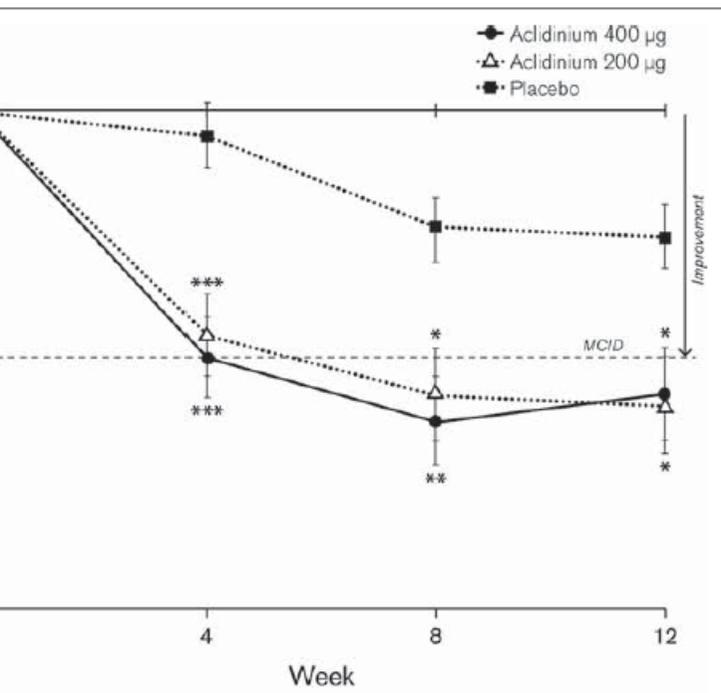
ATTAIN



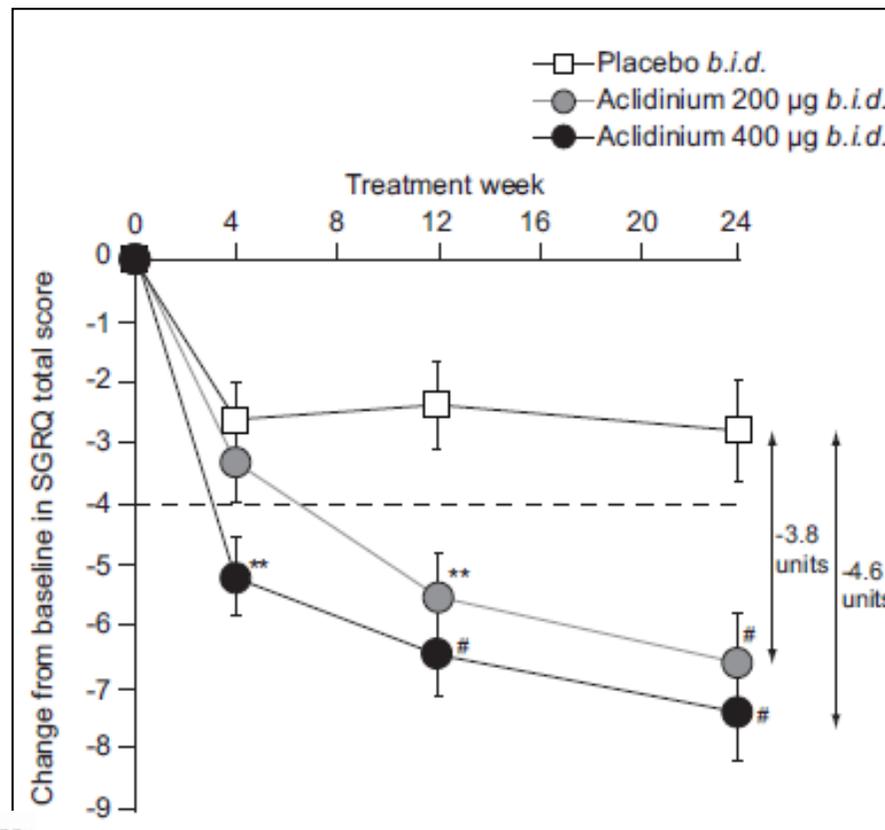
#: p<0.0001

SGRQ total skor değişimi

ACCORD I



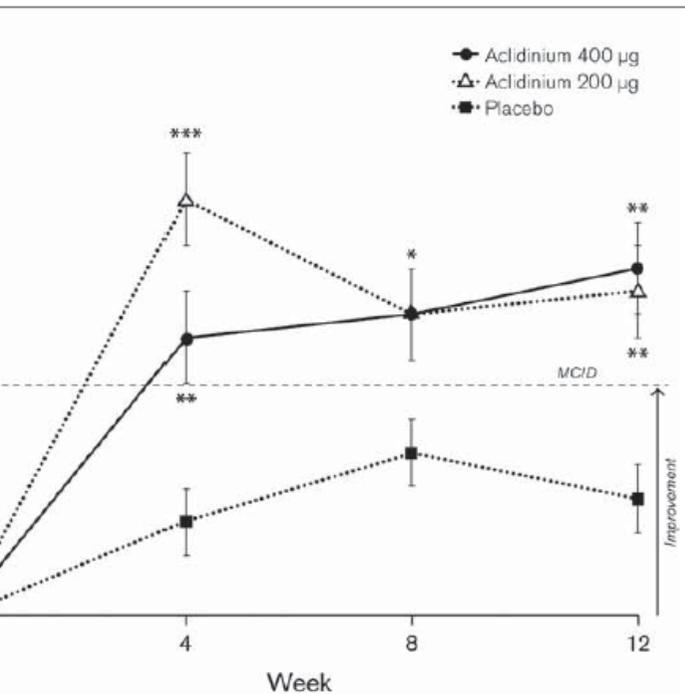
ATTAIN



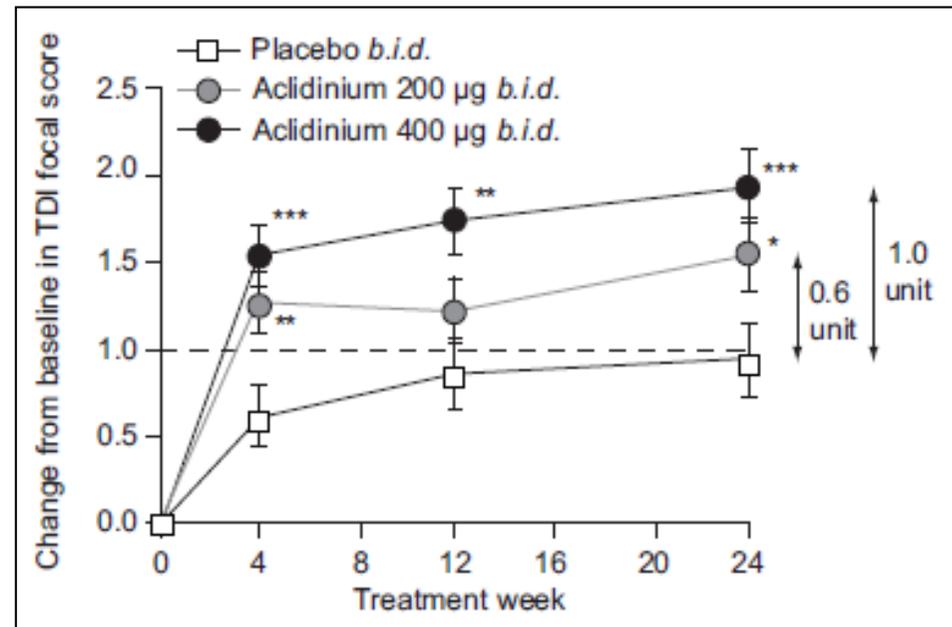
1, ***p < 0.001 versus placebo; MCID = minimal clinically important difference

TDI fokal skor değişimi

ACCORD I

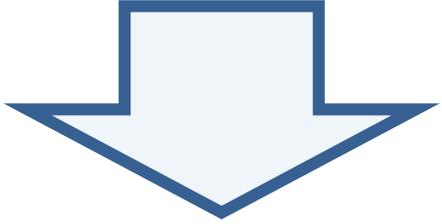


ATTAIN

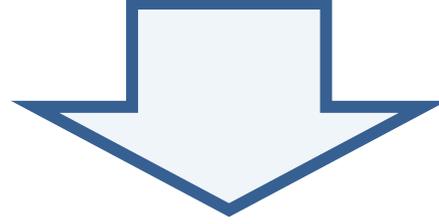


*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$ versus placebo.

ACCORD I



ATTAIN



n etki insidansında tedavi grupları
arasında fark yoktu.

Study of Aclidinium Bromide 400 µg Twice Daily Compared With
Tiotropium and Placebo in Patients With Moderate to Severe COPD.

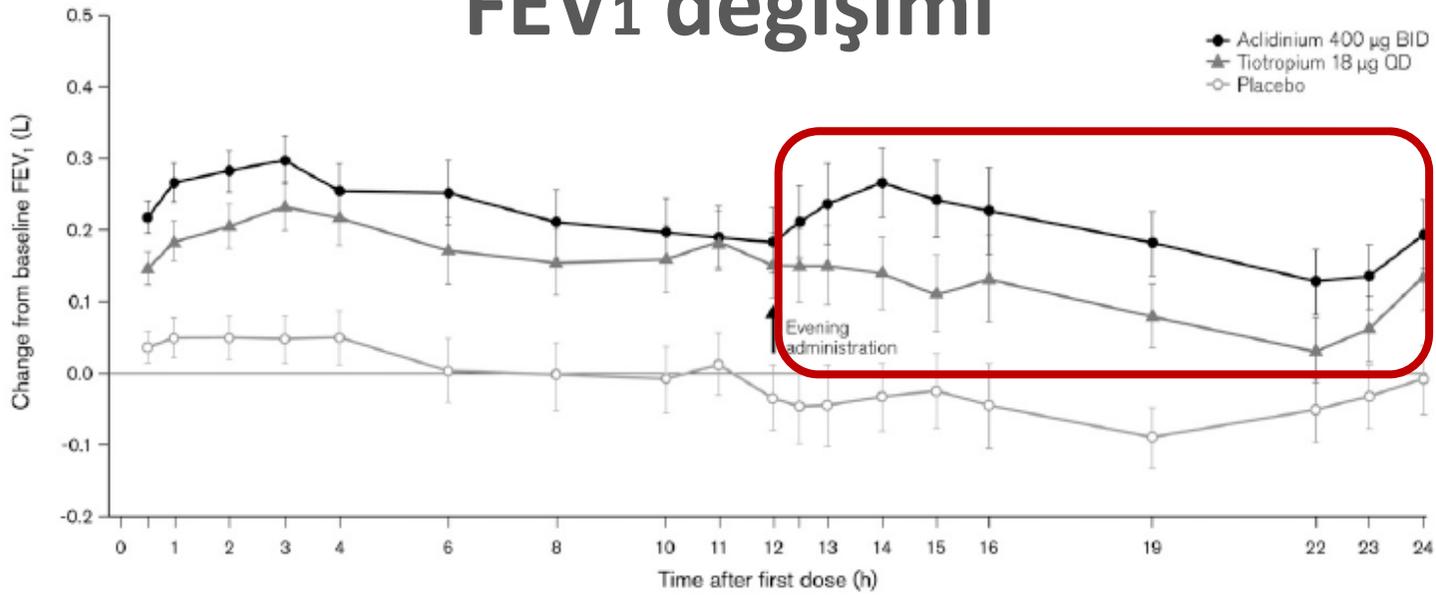
Aklidinyum	400 µg	2x1
Tiotropium	18 µg	1x1
Plasebo		

Duration: 15 gün

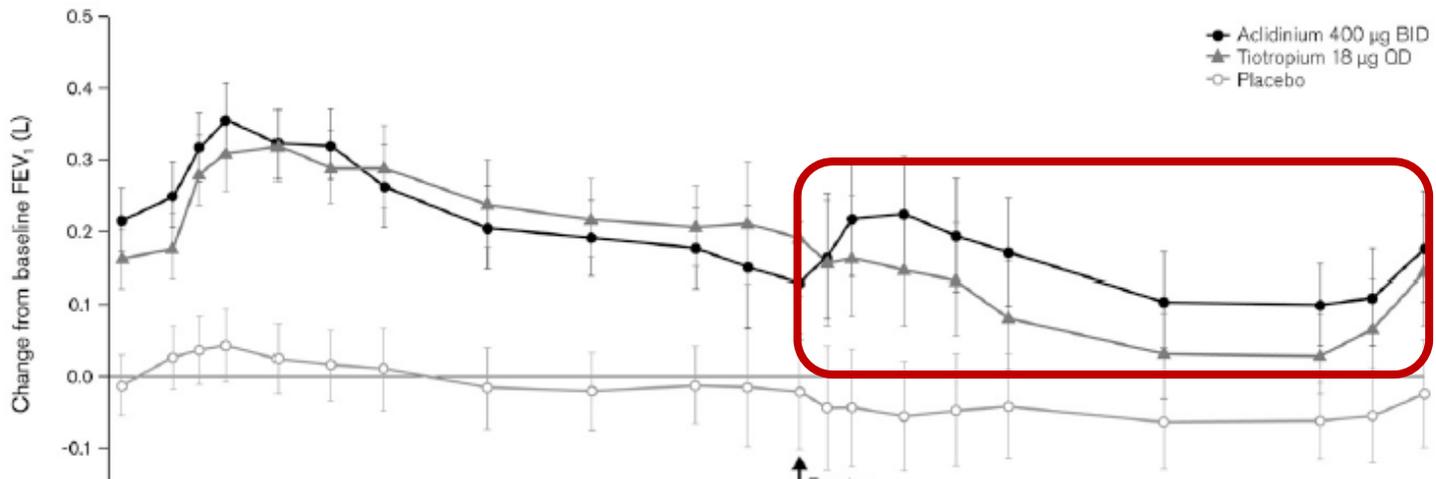
Design: Randomize, çift-kör, çift-maskeli, çapraz geçişli / FAZ II Çalışma

FEV₁ değişimi

A Day 1

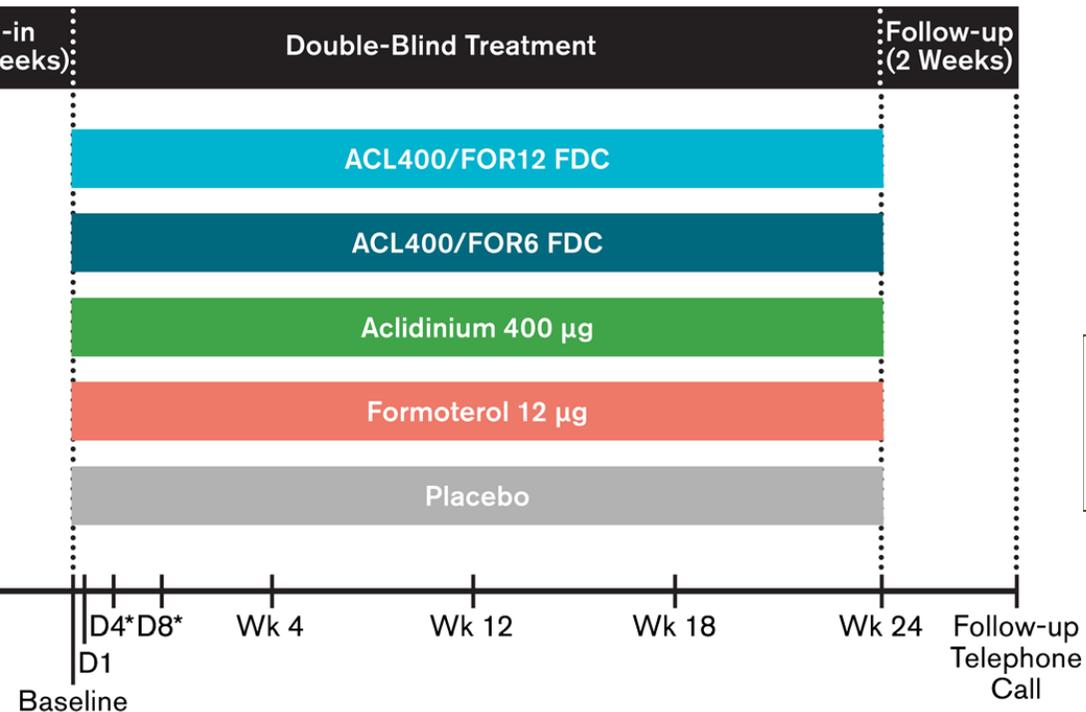


B Day 15



and safety of fixed-dose combinations
acridinium bromide/formoterol fumarate:
12-week, randomized, placebo-controlled
AUGMENT COPD study

AUGMENT COPD Study

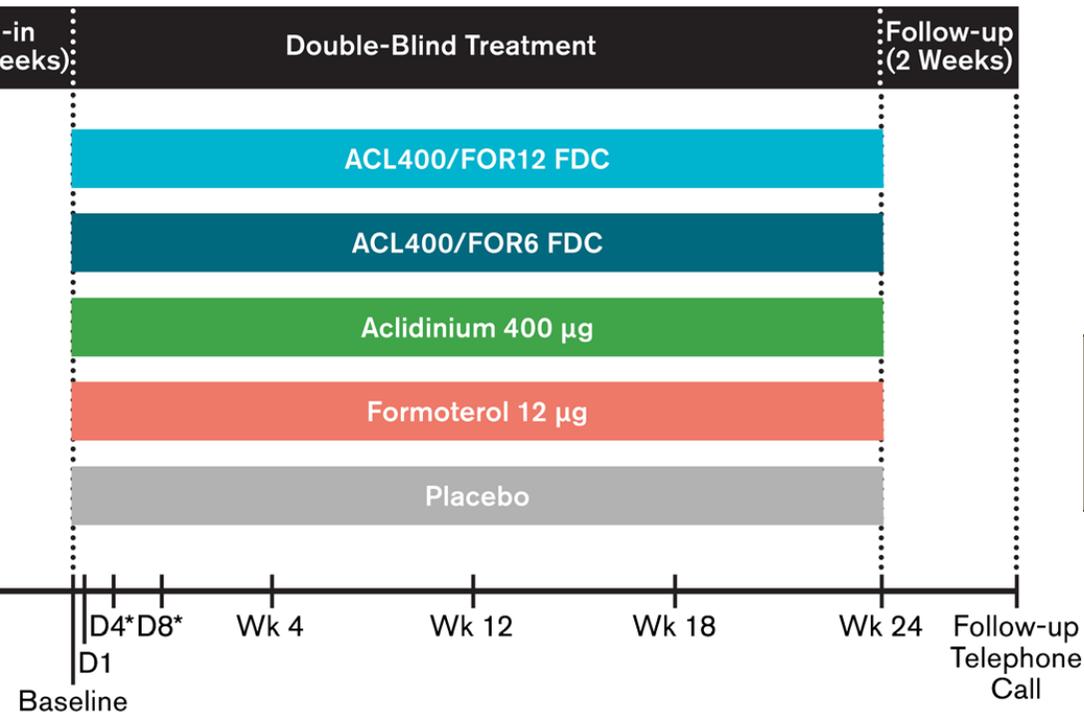


- Çok merkezli
- Faz III Çalışma
- Süre 24 hafta

1692 stabil dönemde
KOAH hastası

efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate
in these combinations compared with individual components
and placebo in patients with COPD.

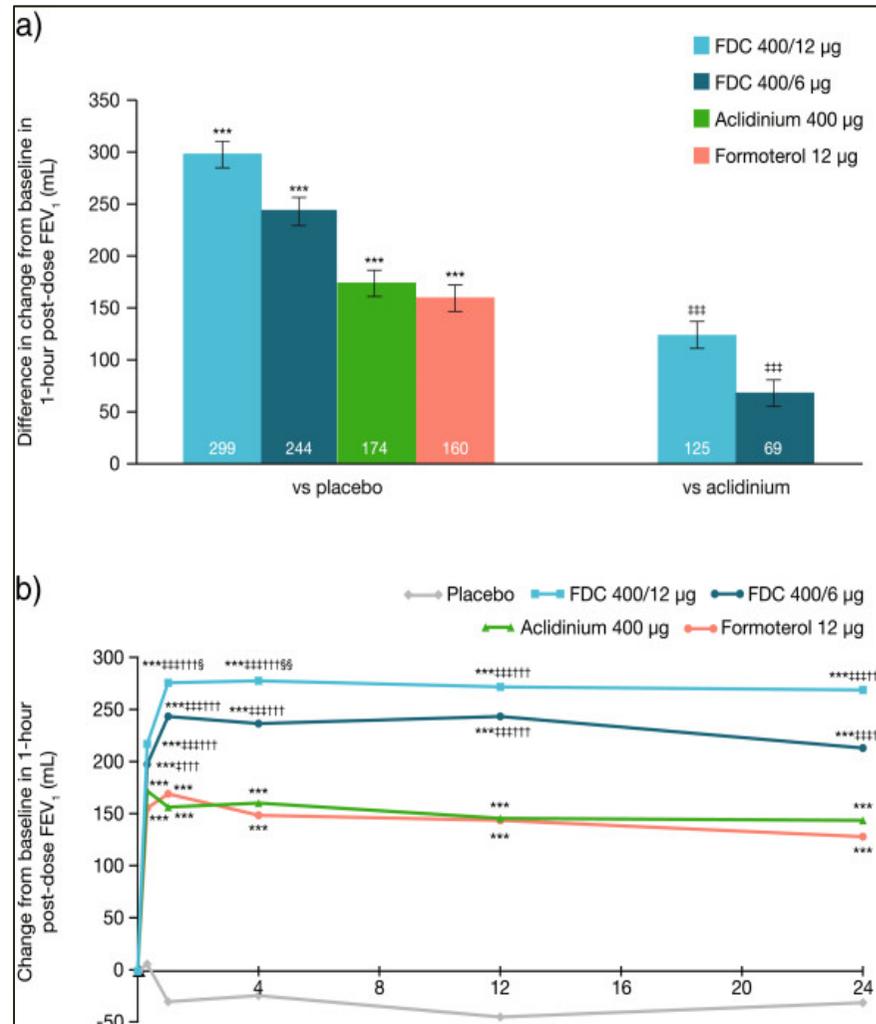
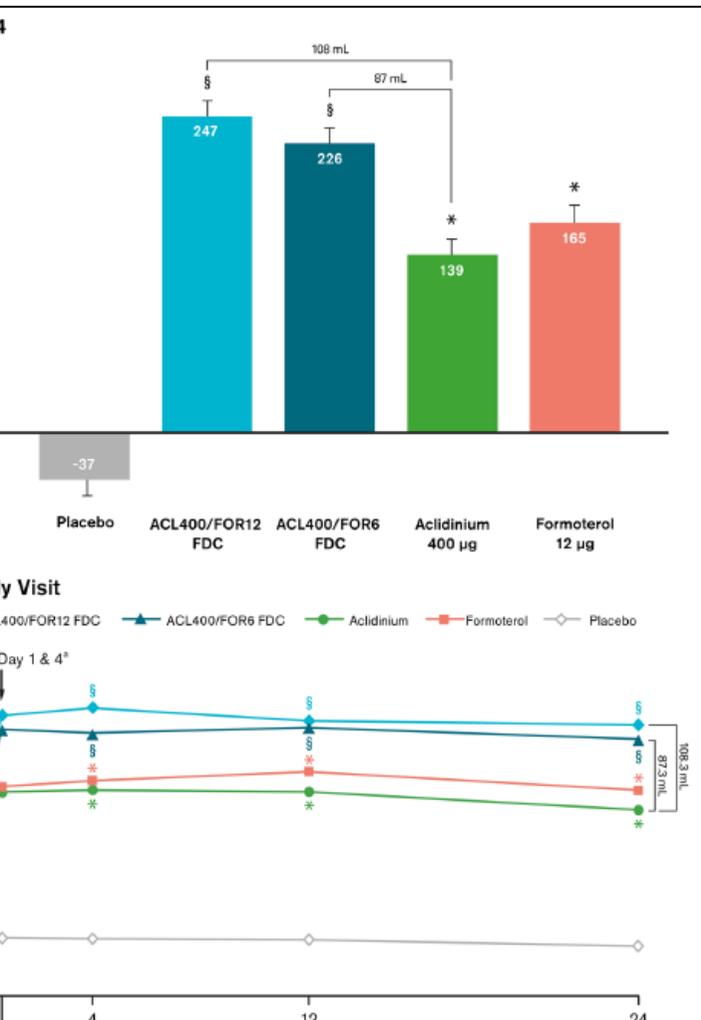
ACLIFORM COPD Study



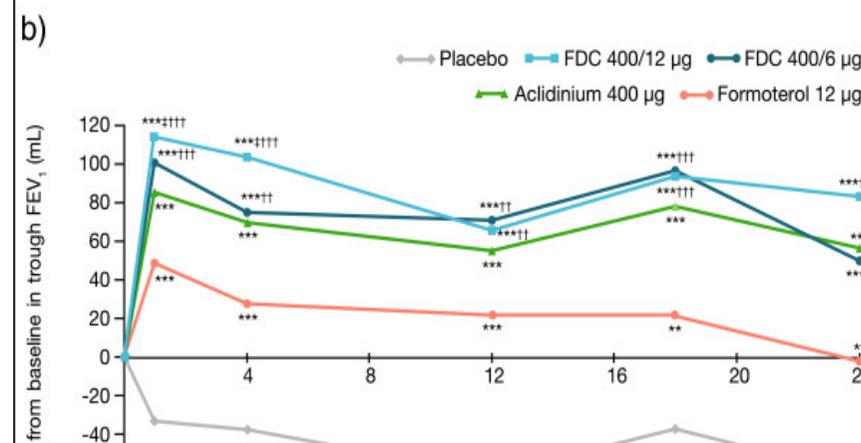
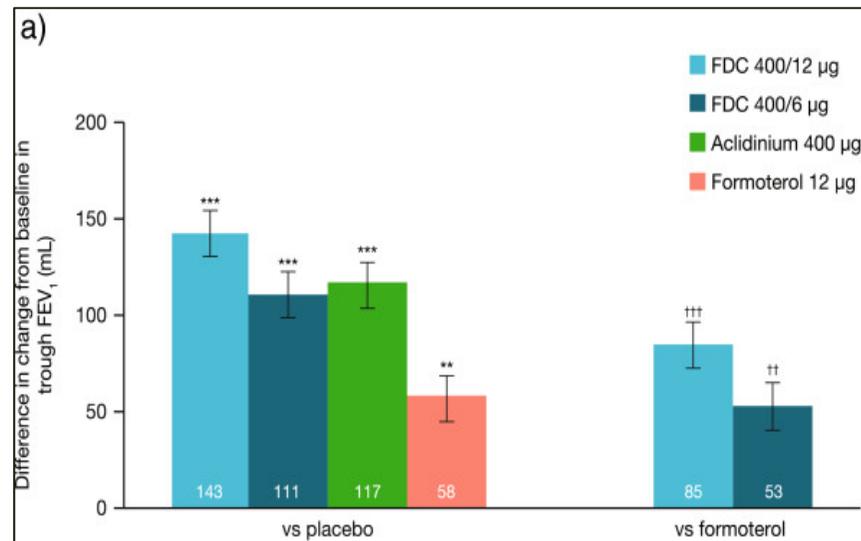
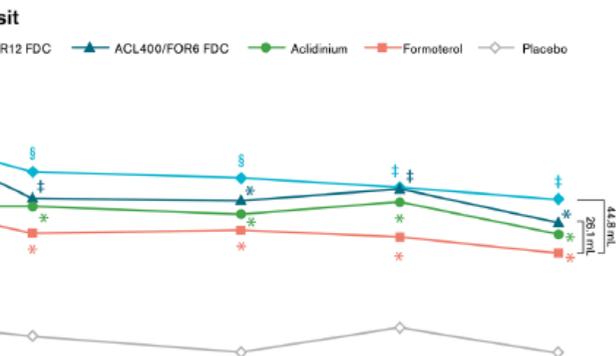
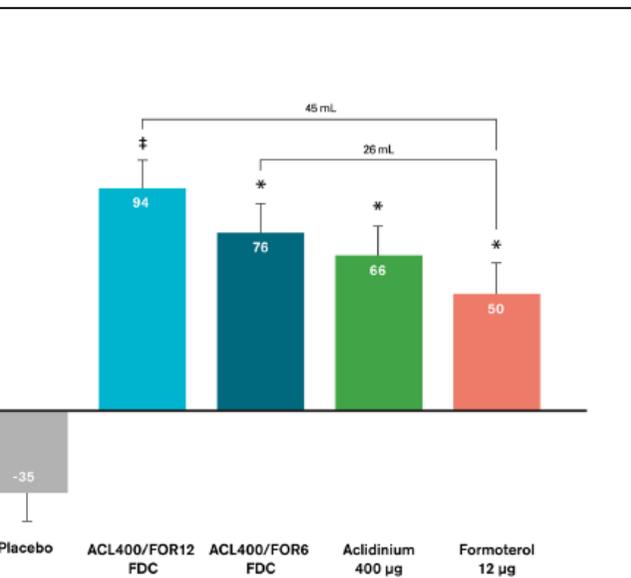
- Çok merkezli
- Faz III Çalışma
- Süre 24 hafta

1729 stabil dönemde
KOAH hastası

İlaçtan 1 saat sonra FEV₁ değişimi

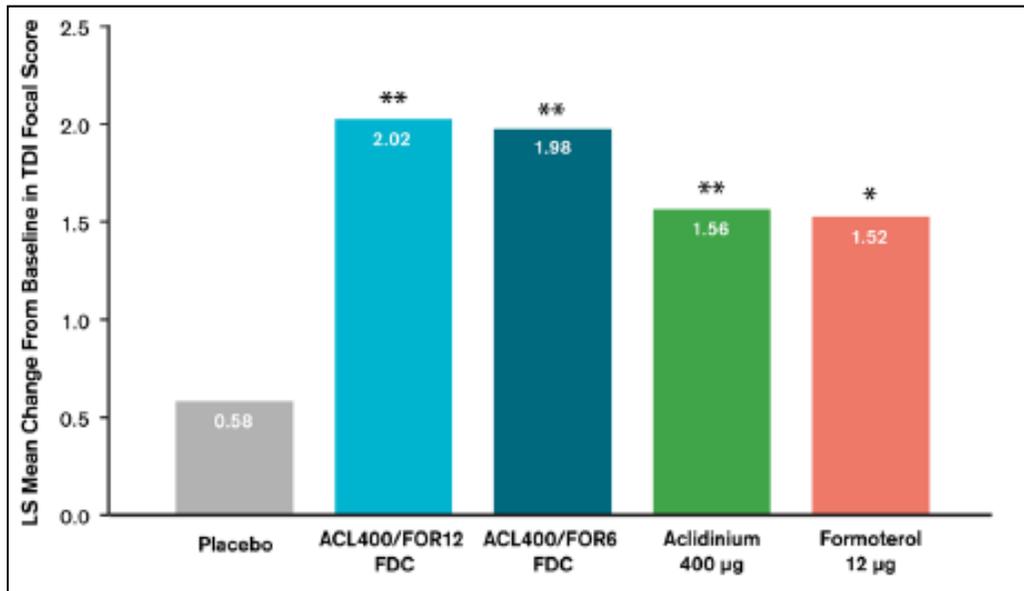


Trough FEV₁ değişimi

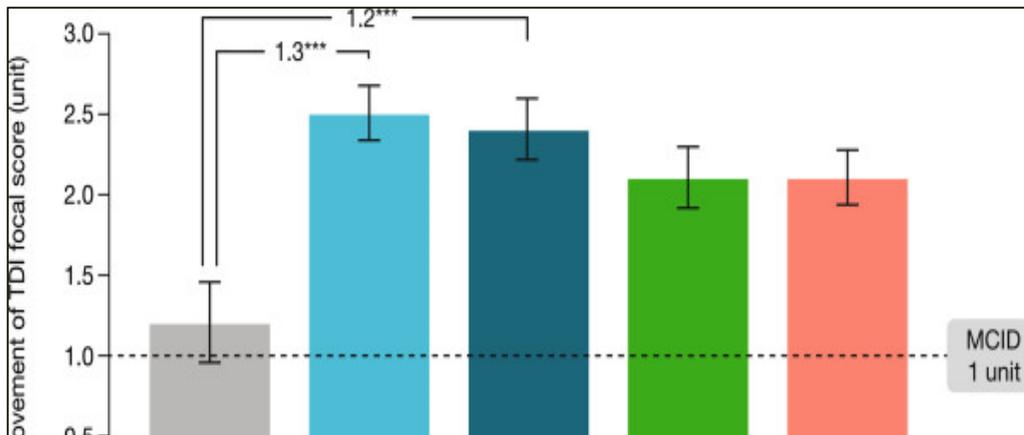


TDI fokal skorda düzelmə

AUGMENT

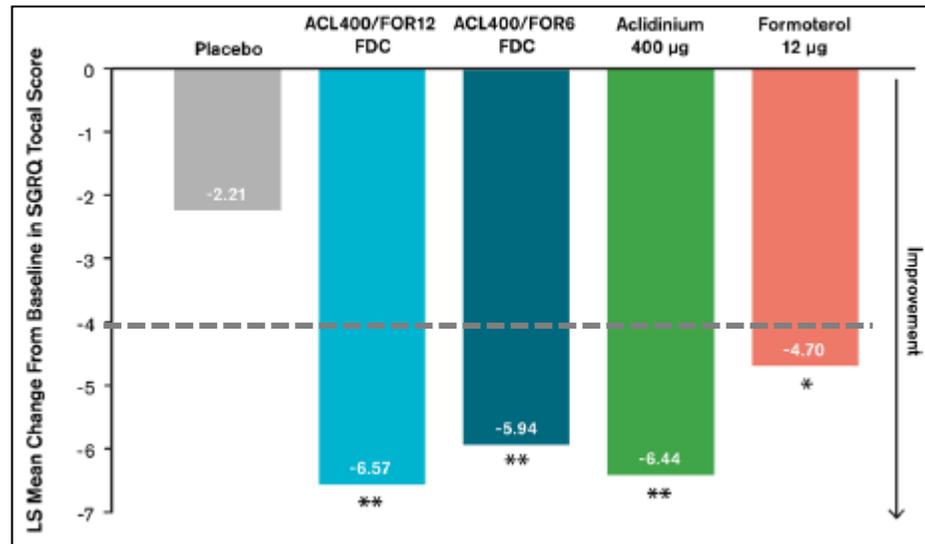


ACLIFORM

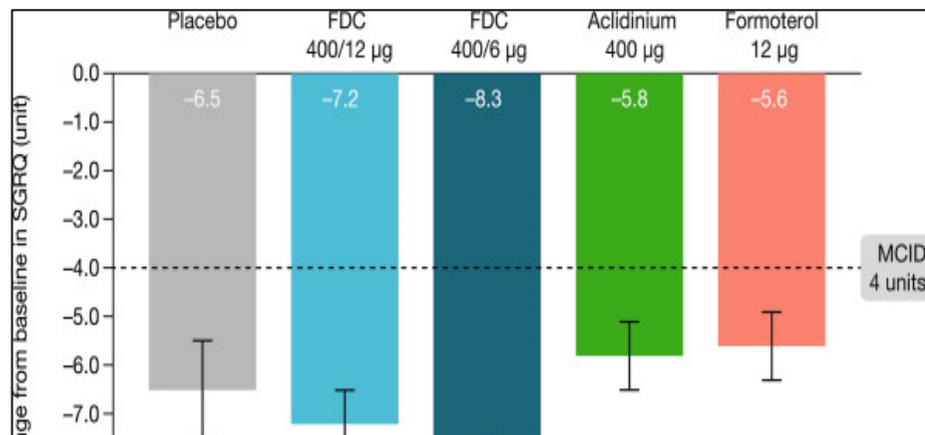


SGRQ total skorda düzelme

AUGMENT



ACLIFORM



SONUÇ

TRIGLYCERIN COPD Çalışması

TRIGLYCERIN-COPD Çalışması

Formoterol/Formoterol;

Monoterapiye oranla bronkodilatasyonu önemli oranda artırır.

Monoterapiye oranla daha hızlı ve kalıcı bronkodilatasyon sağlar.

Plaseboya oranla dispne ve yaşam kalitesinde önemli düzelme

sağlar.

iyi tolere edilir.

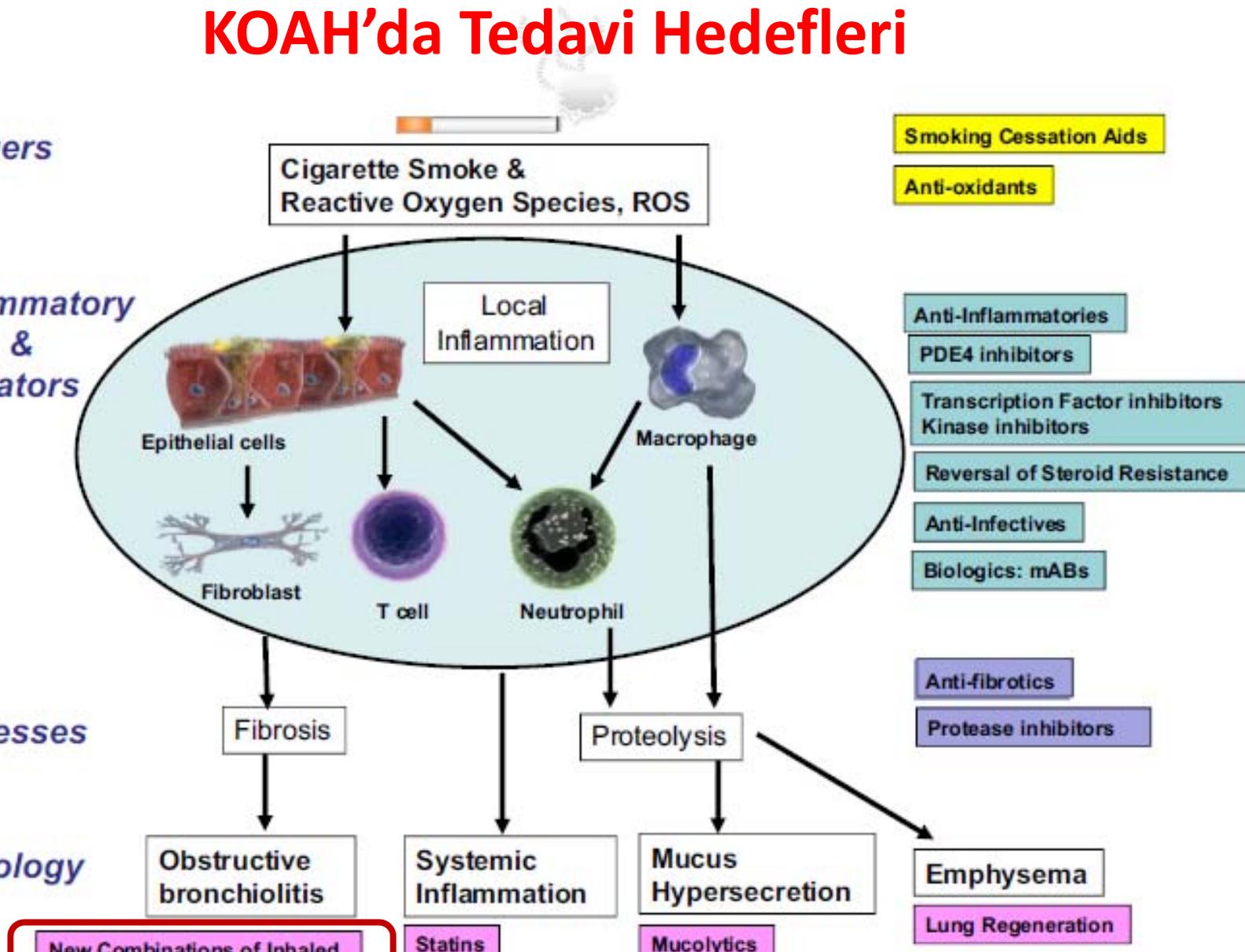
KOAH'da Tedavi Hedefleri

Triggers

Inflammatory cells & mediators

Processes

Pathology



Yeni Bronkodilatör Sınıfları

fonksiyonel muskarinik antagonistleri ve

-adrenergic agonistleri (MABAs)

selektif fosfodiesteraz inhibitörleri (PDE3/PDE4 inhibitörleri)

kanal açıcıları

enzim aktif intestinal peptid analogları

protein kinaz inhibitörleri

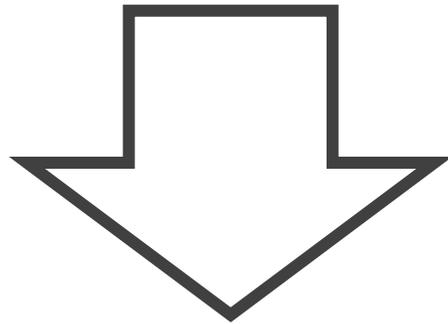
***Brain Natriuretic Peptide* ve analogları**

nitrik oksit donörleri

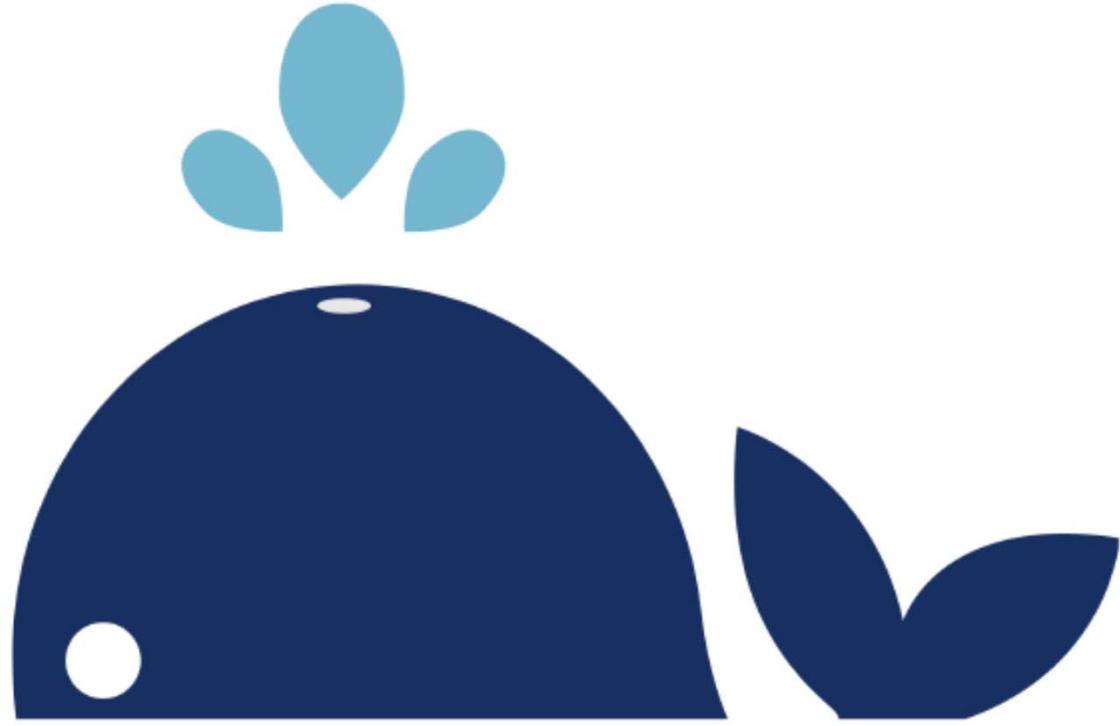
***Prostanoid Receptor 4* agonistleri**

***Transient Taste Receptor* agonistleri**

**Yeni bronkodilatör geliřtirmenin
nündeki en önemli engel vasküler
düz kas üzerine etkileridir.**



- POSTURAL HİPOTANSİYON**
- BAS AĞRISI**



KOAH Hastaları Derneđi

