

АКЛИДИНИЕВ БРОМИД/ФОРМОТЕРОЛ ФУМАРАТ В КОМБИНАЦИЯ ФИКСИРАНА ДОЗА ЗА ПОСТИГАНЕ НА 24-ЧАСОВ КОНТРОЛ НА СИМПТОМИТЕ НА ХОББ

В. Юркова

СБАЛББ Света София ЕАД, Клиничен Център по белодробни болести
Медицински Университет, София

Резюме

Дългодействащите мускаринови рецепторни антагонисти (ДДМА) и дългодействащи $\beta 2$ агонисти (ДДБА) в комбинация фиксирана доза (КФД) показват превъзходство спрямо монокомпонентите си по отношение подобрение на белодробната функция и качеството на живот. Аклидиниев бромид/формотерол (А/Ф) КФД 400/12 μg и А/Ф КФД 400/6 μg , приложена два пъти дневно чрез инхалатор Genuair® е проучена в две Фаза III, двойно-слепи, рандомизирани, с паралелни групи, активно и плацебо контролирани многоцентрови проучвания. Докладван е сборен анализ на данните от двете проучвания и ефикасността на А/Ф КФД 400/12 μg два пъти дневно е сравнена с флутиказон пропионат/салметерол (FP/S) 500/50 μg два пъти дневно чрез Accuhaler® във Фаза IIIb, 24-седмично рандомизирано двойно-сляпо проучване при пациенти с ХОББ и САТ ≥ 10 .

Резултатите от тези проучвания показват, че А/Ф КФД осигурява бронходилатация с по-бързо начало спрямо аклидиниум и по-голяма величина над интервала на дозиране спрямо формотерол. В сравнение с плацебо се наблюдава клинично сигнификантно подобрение на диспнеята и здравния статус. А/Ф КФД подобрява сигнификантно сбора на общата тежест на ежедневните симптоми, оценени с помощта на Въпросник EXACT-RS спрямо плацебо и двете моно терапии ($p < 0.05$). А/Ф КФД 400/12 μg осигурява по-голямо подобрение на нощните и ранните сутрешни симптоми в продължение на 24 часа срещу моно терапия с аклидиниум.

А/Ф КФД сигнификантно намалява честотата на средно тежките и тежки екзацербации в сравнение с плацебо (с 29%), (прилагане на HCRU, $p < 0.05$) и сигнификантно намалява честотата на всички видове екзацербации в сравнение с плацебо (с 22%) (EXACT въпросник, $p < 0.01$). И двете дози А/Ф КФД се понасят добре.

Тези данни показват, че лечението с аклидиниум 400 μg /формотерол 12 μg КФД два пъти дневно е ефективно, води до бърза и трайна бронходилатация, която е по-изразена от моно компонентите и се понася добре. Двукратният прием на поддържащата терапия с аклидиниум/формотерол КФД подобрява белодробната функция, което предполага постигане на ефективен денонощен контрол на симптомите.

Ключови думи: Аклидиниум/формотерол в комбинация фиксирана доза, ХОББ, симптоми, 24-часов контрол

ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE AS A FIXED DOSE COMBINATION TO ACHIEVE A 24-HOUR CONTROL OF THE SYMPTOMS OF COPD

V. Youroukova

SHATPD St. Sofia, Clinical Center of Pulmonary Diseases
Medical University of Sofia

Abstract

Long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMA) and long-acting β 2 agonists (LABA) LAMA/LABA in fixed dose combination (FDC) showed superiority over monocomponents as regards improvement in lung function and quality of life.

Acclidinium bromide/formoterol (A/F) FDC 400/12 μ g and A/F FDC 400/6 μ g twice daily applied by device Genuair[®] evaluated in two Phase III, double-blind, randomized, parallel group, active and placebo controlled multicenter studies. A pooled analysis of data from both studies was reported and efficacy of the A/F FDC 400/12 μ g twice daily was compared with fluticasone propionate/salmeterol (FP/S) 500/50 μ g twice daily by Accuhaler[®] in Phase IIIb, randomized, 24-week double-blind study in patients with COPD and CAT \geq 10.

The results of these studies demonstrated that A/F FDC provided bronchodilation with a faster onset of acclidinium and greater value than the dosing interval of formoterol. As compared with placebo clinically significant improvement in dyspnea and health status were observed. A/F FDC and both monotherapies as compared to placebo improved significantly total daily symptom score assessed by questionnaire EXACT-RS ($p < 0.05$). A/F FDC 400/12 μ g provided greater improvement in the nighttime and early morning symptoms as compared to monotherapy with acclidinium. Both therapy with A/F FDC are well tolerated.

A/F FDC significantly reduced by 29% the rate of moderate and severe exacerbations compared with placebo (applying HCRU, $p < 0.05$) and statistically significant decreases of 22% the incidence of overall exacerbations compared with placebo (EXACT questionnaire, $p < 0.01$).

These data indicate that treatment with 400 μ g acclidinium/formoterol 12 μ g FDC twice daily is effective rapidly and sustained bronchodilation, which is greater than each single agent and well tolerated. Twice daily maintenance treatment with acclidinium/formoterol FDC improves lung function and suggest achievement an effective 24-hours symptoms control.

Keywords: Acclidinium/formoterol in fixed dose combination, COPD, symptoms, 24–hours control

Въведение

Главните патофизиологични характеристики на Хронична Обструктивна Белодробна Болест (ХОББ) са ограничение на въздушния поток и белодробна хиперинфляция, които обуславят клиничните симптоми на задух и понижен физически толеранс (25). Дългодействащите мускаринови рецепторни антагонисти (ДДМА) водят до бронходилатация чрез конкурентно блокиране на ацетилхолина в мускариновите рецептори (1) и като резултат повишават инспираторния капацитет и намаляват хиперинфляцията (22). Друга възможност за бронходилатация е директно стимулиране на β рецепторите чрез дългодействащи β 2 агонисти (ДДБА).

ДДМА/ДДБА комбинация фиксирана доза (КФД) показват превъзходство спрямо моно компонентите си по отношение подобрение на белодробната функция и качеството на живот (3, 4, 9, 18, 20). Комбинирането на два бронходилататора с различен механизъм на действие в едно устройство има потенциала да подобри придържането към терапията (7, 28) и постигне по-добър контрол на симптомите.

Ефикасност на аклидиниев бромид/формотерол фумарат КФД

Монотерапия с аклидиниев бромид демонстрира подобряване на нощните и ранни сутрешни симптоми на ХОББ (5). Резултатите от клиничните проучвания Фаза II и III с аклидиниум бромид 400 μ г два пъти дневно показват сигнификантна бронходилатация срещу плацебо още в първите 24 часа от първия ден (11, 15), сигнификантна бронходилатация срещу тиотропиум в първите 24 часа от лечението (13, 15), сигнификантно и клинично подобрение на спада на ФЕО1 и на върховия ФЕО1, подобрение на задуха и качество на живот срещу плацебо, сигнификантно подобрение на нощни и ранни сутрешни симптоми срещу плацебо (3, 5, 11), намаляване честотата на екacerbациите на ХОББ (4) и редуциране приложението на облекчаващи медикаменти спрямо плацебо. Аклидиниум сигнификантно подобрява разпределението на белодробните обеми от базални условия, намалява съпротивлението на дихателните пътища, подобрява диспнеята 5 мин. след приложение и по-бързо и маркирано намалява хиперинфляцията в сравнение с гликопирониум при пациенти с тежка и много тежка ХОББ (22). Аклидиниум е с добра поносимост, бързо се хидролизира, поради което има профил на нежелани събития, подобен на плацебо (5, 13, 15).

Аклидиниум се прилага чрез многодозов инхалатор за сух прах Genuair®, лесен за употреба, с множество механизми за обратна връзка и за безопасност (2, 8). При здрави индивиди инхалаторът доставя аклидиниум с висока депозиция в белия дроб (19), пациентите с умерена до тежка ХОББ могат да постигнат инспираторен дебит, достатъчен за надеждно инхалиране на пълната доза (17). Инхалаторът се приема добре от пациентите и те го предпочитат пред други устройства (14, 27).

Формотерол фумарат (F) два пъти дневно в комбинация с инхалаторен кортикостероид е

Introduction

The main pathophysiological characteristics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is airflow limitation and lung hyperinflation, which determine the clinical symptoms of breathlessness and decreased physical tolerance (25). Long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMA) lead to bronchodilation by competitive blockade of acetylcholine at muscarinic receptors (1) and as a result increase the inspiratory capacity and decrease hyperinflation (22). Another option for bronchodilation is directly stimulating the β 2 receptors by long-acting β 2 agonists (LABA).

LAMA/LABA fixed-dose combination (FDC) shows superiority over monocomponents as regards improvement in lung function and quality of life (3, 4, 9, 18, 20). Combining two bronchodilators with different mechanisms of action in a single device has the potential to improve the adherence of the patient (7, 28) and achieve better control of symptoms.

Efficacy of acclidinium bromid/formoterol fumarate FDC

Acclidinium bromide monotherapy demonstrated to improve night-time and early morning symptoms of COPD (5). The results of clinical trials Phase II and III with acclidinium bromide 400 μ g twice daily show significant bronchodilation versus placebo over 24 hours (11, 15), significant bronchodilation against tiotropium in the first 24 hours of treatment (13, 15), significant and clinical improvement in trough FEV1 and peak FEV1, improvement of dyspnea and quality of life versus placebo, significantly improved night-time and early morning symptoms vs. placebo (3, 5, 11), decreases the rate of COPD exacerbations (4) and reduction of relief medication use versus placebo. Acclidinium bromide significantly improves the distribution of the lung volumes of basal conditions, improves dyspnea 5 minutes after administration and shows more rapid and marked decrease of hyperinflation in comparison with glycopironeum in patients with severe and very severe COPD (22). Acclidinium bromide is well tolerated, rapidly hydrolyzed and therefore has adverse event profile similar to placebo (5, 13, 15).

Acclidinium bromide is administered by multidose dry powder inhaler Genuair®, which is easy to use, with multiple feedback mechanisms and safety (2, 8). In healthy subjects, the inhaler delivers acclidinium with high lung deposition (19), patients with moderate or severe COPD can achieve a sufficient inspiratory airflow through the inhaler to reliably inhale the full dose (17). The inhaler is well accepted by patients and they are preferred it to other devices (14, 27).

Formoterol fumarate twice daily in combination with an inhaled corticosteroid is shown to

показан за подобряване на дневните симптоми и за намаляване на нощните събуждания (6,21).

Аclidиниум и формотерол фумарат се прилагат двукратно, което предполага, че осигуряват 24-часов профил на подобрение на функцията на белите дробове и контрол на симптомите. Аclidиниев бромид/формотерол фумарат (A/F) КФД е разрешена в Европейския съюз и е показана за поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите при възрастни пациенти с ХОББ.

A/F КФД е проучена в две Фаза III, двойно-слепи, рандомизирани, с паралелни групи, активно и плацебо контролирани многоцентрови проучвания (10, 24), които са с подобен дизайн. Те са с продължителност 24-седмични и имат за цел да сравнят ефикасността на бронходилататорния отговор, въздействието върху симптомите и здравния статус, както и безопасността на две дози A/F КФД (400/12 µg и 400/6 µg), приложена два пъти дневно с компонентите на моно терапия (аclidиниум 400 µg и формотерол 12 µg) и плацебо при пациенти с умерено тежка и тежка ХОББ.

Пациентите са рандомизирани 2:2:2:2:1 при ACLIFORM или 1:1:1:1:1 AUGMENT 24-седмично двойно-сляпо лечение с два пъти дневно A/F FDC 400/12 µg или 400/6 µg, 400 µg аclidиниум, 12 µg формотерол или плацебо приложени чрез инхалатор Genuair® / Pressair®. Първичните крайни точки са промяна от изходното ниво на 24 седмица на сутрешния ФЕО1 един час след дозата спрямо аclidиниум 400 µg (приноса на формотерол), сутрешния ФЕО1 преди прилагане на дозата (спада на ФЕО1) спрямо формотерол 12 µg (приноса на аclidиниум). Вторичните крайни точки са промяна спрямо изходните стойности на ФЕО1 три часа след дозата (върховия ФЕО1), при част от пациентите е провеждана 12-часова спирометрия, промяната на TDI и промяна от изходното ниво в SGRQ на 24 седмица (както спрямо плацебо), отговорите на терапия (% пациенти, постигнали минималната клинично значима разлика (MCID) – повишение на сбора на TDI с ≥ 1 единица и сбора на SGRQ ≥ 4 единици); промени спрямо изходните стойности на симптомите на ХОББ (тотален EXACT- сбор на респираторни симптоми [E-RS]). Нощните (NiSCI) и ранните сутрешни симптоми (EMSCI) са попълвани двукратно в електронен дневник. Екзацербациите на ХОББ са оценени по усвояването на здравни ресурси (HCRU) и EXACT въпросник.

Оценката на безопасността включва запис на неблагоприятни събития (AE), лабораторни изследвания, измервания на кръвното налягане, 12-канални електрокардиограми (ЕКГ) и 24-часов 12-канален Холтер запис (подпроучване при 20% от пациентите). Основните нежелани сърдечно-съдови събития (MACE; обща сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт) са оценени и класифицирани от независим, заслепен оценяващ комитет.

От 3421 рандомизирани пациенти 3394 са включени в популацията с намерение за лече-

improve symptoms and daily reduction of nocturnal awakenings (6,21).

Acclidinium bromide (LAMA) and formoterol fumarate (LABA) was applied twice, suggesting that provide 24-hour profile of improvement in lung function and symptom control. Acclidinium bromide/ formoterol (A/F) FDC is approval in the European Union and is indicated for maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with COPD.

A/F FDC has been studied in two Phase III, double-blind, randomized, parallel group, placebo and active-controlled, multicentre studies (10, 24) that are similar in design. They have a duration of 24 weeks and aim to compare the efficacy of bronchodilator response, the impact on symptoms and health status, and safety of two doses of A/F FDC (400/12 µg and 400/6 µg) applied twice daily to components monotherapy (acclidinium bromide 400 µg and formoterol 12 µg) and placebo in patients with moderate and severe COPD.

Patients were randomized 2: 2: 2: 2:1 at ACLIFORM or 1: 1: 1: 1: 1 at AUGMENT 24-week double-blind treatment with twice daily A/F FDC 400/12 or 400/6 µg µg, 400 µg acclidinium, formoterol 12 µg or placebo administered via inhaler Genuair® / Pressair®. The primary endpoints were change from baseline to 24 weeks of morning FEV1 1 hour post-dose compared acclidinium 400 µg (contribution of formoterol) FEV1 morning pre-dose (trough FEV1) compared to formoterol 12 µg (contribution of acclidinium). Secondary endpoints were change from baseline in FEV1 three hours post-dose (peak FEV1), in some patients is conducted 12-hour spirometry, the change of TDI and change from baseline in SGRQ at week 24 (as compared to placebo) the answers to therapy (% of patients achieved the minimum clinically significant increase (MCID) the score of TDI with ≥ 1 unit and the score of SGRQ ≥ 4 units); changes from baseline of COPD symptoms (EXACT- total score of respiratory symptoms [EXACT-RS]. Night (NiSCI) and early morning symptoms (EMSCI) are filled twice in an electronic diary. Rate of COPD exacerbation were evaluated by utilization of healthcare resources (HCRU) and EXACT questionnaire.

Safety assessments included adverse events recording (AE), laboratory tests, and arterial blood pressure measurements, 12-lead electrocardiograms (ECG) and 24-hour 12-channel Holter recordings (substudy with 20% of patients). Major adverse cardiac events (MACE; total cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke) were assessed and classified by an independent, blinded assessor Committee.

From 3421 patients, 3394 randomized patients are included in the intent to treat (ITT) po-

ние (ИТТ). Броят на екзацербациите през предходната година е бил нисък (0.3-0.5 обостряния). Като цяло, 1335 (39.3%) от пациентите в популацията на ИТТ-обостряния са използвали инхалаторни кортикостероиди на изходно ниво. ИТТ е стратифицирана по GOLD група: 9.2%-категория А, 45.9%-категория В, 3.0% - категория С и 41.9% - категория D.

По време на проучването медикаменти като теофилин, инхалаторни кортикостероиди (ICS), орални или парентерални кортикостероиди ($\leq 10\text{mg}/\text{ден}$ или 20mg през ден на преднизон) са позволени, ако лечението е било стабилно ≥ 4 седмици преди скрининга.

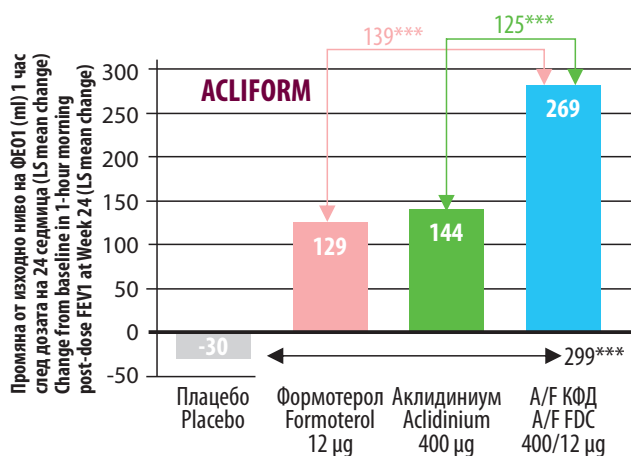
Докладван е сборен анализ на данни от двете проучвания, които заедно предоставят по-точни оценки на въздействието на А/Ф КФД върху симптомите и екзацербациите в сравнение не само с плацебо, но и спрямо монотерапия, в целия широк спектър от крайни точки (4).

Ефикасността на А/Ф КФД 400/12 μg два пъти дневно чрез Genuair® е проучена спрямо флутиказон пропионат/салметерол (FP/S) 500/50 μg два пъти дневно чрез Accuhaler® във Фаза IIIb, 24-седмично рандомизирано двойно-сляпо проучване при пациенти с ХОББ и $\text{CAT} \geq 10$. Първична крайна точка е вървия ФЕО1. Вторични крайни точки са TDI, CAT, предпочитания към устройството и екзацербациите (26).

I. Подобрене на белодробната функция

1. Сутрешен ФЕО1 един час след дозата – А/Ф КФД 400/12 μg подобрява сигнификантно сутрешния ФЕО1 1 час след дозата спрямо монокомпонентите и плацебо на 24 седмица.

В проучването ACLIFORM-COPD А/Ф КФД 400/12 μg и А/Ф КФД 400/6 μg показват сигнификантна промяна на сутрешния ФЕО1 1 час след дозата от базалните стойности в сравнение с плацебо (средна стойност по метода на най-малките квадрати), (СС: 299 ml и 244 ml респективно; $p < 0.001$) на 24 седмица (24) (фиг.1).



* $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$

A/F КФД - Аклидиниум/Формотерол комбинация фиксирана доза
A/F FDC - Acclidinium/Formoterol fixed dose combination

Фиг. 1. Промяна от изходно ниво на ФЕО1 един час след дозата на 24 седмица (10, 24)
Данните са докладвани като средни по метода на най-малките квадрати.

Fig.1. Change from baseline in 1-hour morning post-dose FEV1 at Week 24 (10, 24)
Data are reported as least square mean change from baseline.

pulation. The number of exacerbations in the previous year was low (0.3-0.5 exacerbations). Overall, 1335 (39.3%) patients in the ITT population with exacerbations used the inhaled corticosteroids at baseline. ITT was stratified by GOLD group: 9.2%, Category A, Category B-45.9%, the 3.0% category C and 41.9% - in category D.

During the study drugs such as theophylline, inhaled corticosteroids (ICS), oral or parenteral corticosteroids ($\leq 10\text{ mg}/\text{day}$ or 20 mg every other day of prednisone) are allowed if treatment was stable ≥ 4 weeks before screening.

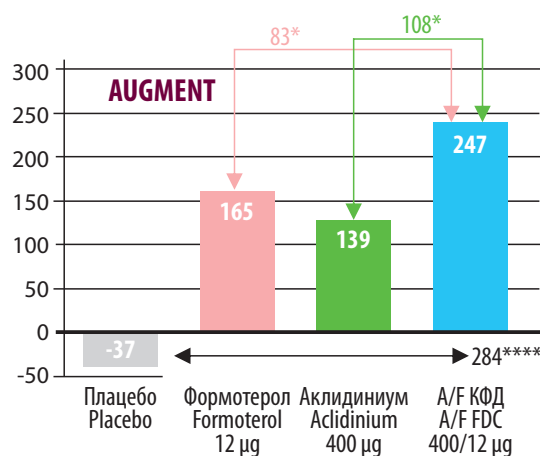
Reported a pooled analysis of data from two studies that together provide more precise estimates of the impact of acclidinium/formoterol FDC on symptoms and exacerbations compared not only versus placebo, but also versus monotherapy, across a wide range of end points (4).

The efficacy of the A/F FDC 400/12 μg twice daily by Genuair® was studied compared fluticasone propionate/salmeterol (FP/S) 500/50 μg twice daily by Accuhaler® Phase IIIb, randomized, 24-week double-blind study in COPD patients and $\text{CAT} \geq 10$. Primary endpoint was the peak FEV1. Secondary endpoints were TDI, CAT, device preferences and rate of exacerbations (26).

I. Improvement of lung function

1. Morning FEV1 1 hour after drug administration – А/Ф КФД 400/12 μg improved significantly morning FEV1 1 hour after the drug administration compared to placebo and monocomponents at week 24.

The ACLIFORM-COPD study А/Ф КФД 400/12 μg and А/Ф КФД 400/6 μg showed significant change in morning FEV1 one hour after the dose from baseline values compared to placebo (mean value of least squares) (LS) (LS: 299 ml and 244 ml, respectively; $p < 0.001$) at week 24 (24) (fig.1).



Подобни са и резултатите при проучването AUGMENT. A/F КФД 400/12 µg и A/F КФД 400/6 µg показват сигнификантно по-висока промяна от базалните стойности на сутрешния ФЕО1 1 час след дозата в сравнение с плацебо средна разлика (СР)(СР: 108 ml и 87 ml респективно; $p < 0.0001$) на 24 седмица (фиг.1) (10).

И двете моно терапии също показват сигнификантно подобрене от базалните стойности в сравнение с плацебо ($p < 0.001$) (10, 24). Подобриенето на ФЕО1 е сигнификантно по-високо за A/F КФД 400/12 µg и A/F КФД 400/6 µg спрямо моно компонентите във всяка времева точка ($p < 0.001$ при проучването ACLIFORM, $p < 0.05$ при проучването AUGMENT) (10, 24). Във всички точки от първата доза на A/F КФД 400/12 µg и A/F КФД 400/6 µg се наблюдава сигнификантно подобрене от базалните стойности в сравнение с аclidиниум, формотерол и плацебо ($p < 0.01$, за всички) (10).

2. Предозов ФЕО1 (спада на ФЕО1) – A/F КФД 400/12µg подобрява сигнификантно предозовия ФЕО1 спрямо плацебо и монотерапия с формотерол на 24 седмица.

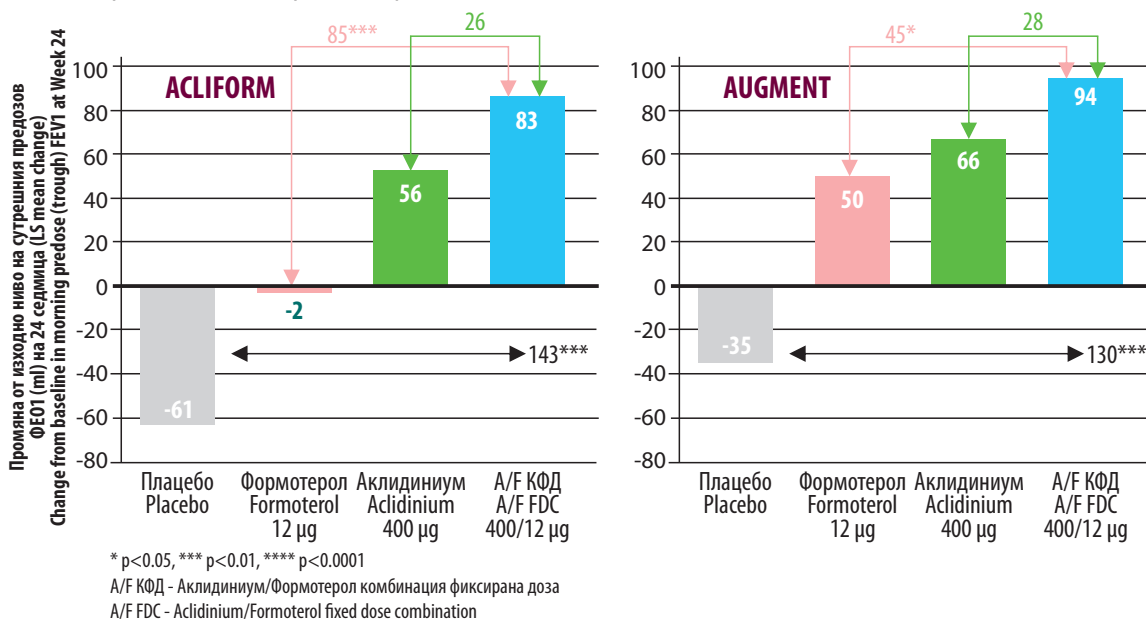
A/F КФД 400/12 µg и A/F КФД 400/6 µg показват статистически сигнификантно по-висока промяна в спада на ФЕО1 от базални условия на 24 седмица в сравнение с плацебо (СР: 143 ml и 111 ml респективно; $p < 0.001$) (24). Монотерапия с аclidиниум или формотерол показват също подобрене в сравнение с плацебо ($p < 0.001$, респективно $p < 0.01$) (24). Разликата на 24 седмица е сигнификантно по-висока при A/F КФД 400/12 µg и A/F КФД 400/6 µg срещу формотерол във всички точки (СР: 85 ml; $p < 0.001$ и 53 ml; $p < 0.01$) (фиг.2) (24).

Similarly the results of the AUGMENT study A/F FDC 400/12 µg and A/F FDC 400/6 µg are showed significantly greater difference (mean difference –MD) from baseline values of morning FEV1 one hour post-dose compared with acclidinium (MD: 108 ml and 87 ml respectively; $p < 0.0001$) at week 24 (fig. 1) (10).

Both monotherapies also showed significant improvement from the baseline values compared to placebo ($p < 0.001$) (10, 24). The improvement in FEV1 was significantly higher for A/F FDC 400/12 µg and A/F FDC 400/6 µg compared with monocomponents at each time point ($p < 0.001$ at ACLIFORM study; $p < 0.05$ at AUGMENT study) (10, 24). At all points the first dose of the A/F FDC 400/12 µg and A/F FDC 400/6 µg demonstrated a significant improvement from the baseline values compared to acclidinium, formoterol and placebo ($p < 0.01$, for all) (10).

2. Trough FEV1 (predose FEV1) - A/F FDC 400/12µg showed significantly improvement in trough FEV1 from baseline versus placebo and monotherapy with formoterol at week 24.

A/F FDC 400/12 µg and A/F FDC 400/6 µg showed statistically significantly greater change in the trough FEV1 from baseline at week 24 compared to placebo (LS: 143 ml and 111 ml, respectively; $p < 0.001$) (24). Acclidinium or formoterol monotherapy also demonstrated an improvement compared to placebo ($p < 0.001$, respectively, $p < 0.01$) (24). The difference at week 24 was significantly higher in A/F FDC 400/12 µg and A/F FDC versus formoterol 400/6 µg in all points (MD: 85 ml; $p < 0.001$ and 53 ml; $p < 0.01$) (fig.2) (24).



Фиг. 2. Промяна от изходно ниво на сутрешния предозов ФЕО1 на 24 седмица (10, 24).

Данните са докладвани като средни по метода на най-малките квадрати.

Fig.2. Change from baseline in morning predose (trough) FEV1 at Week 24 (10, 24).

Data are reported as least square change from baseline.

Аналогично в проучването AUGMENT A/F КФД 400/12 µg сигнификантно подобрява сутрешния предозов ФЕО1 (спада) от базалните стойности в сравнение с формотерол на 24 седмица (СР: 45 ml; $p = 0.01$) (фиг.2) (10). В срав-

Similar in AUGMENT study A/F FDC 400/12 µg significantly improves trough FEV1 (morning predose FEV1) of the baseline values compared to formoterol at week 24 (MD: 45 ml; $p = 0.01$) (fig.2) (10). Compared with acclidinium improve-

нение с аклидиниум подобрието е числено по-високо с А/Ф КФД 400/12 µg на всички визити, но е статистически сигнификантно на 1- и 4-седмица (24). Сигнификантни промени се наблюдават при терапия с А/Ф КФД 400/12 µg в сравнение с моно компонентите във всички времеви точки ($p < 0.05$, за всички), с изключение на 18 седмица и 24 седмица срещу аклидиниум (10).

3. Начало на действие – бърза бронходилатация със сигнификантно подобрието на ФЕО1 до 5 мин. от сутрешната доза на първия ден в сравнение с аклидиниум и плацебо.

Лечението с А/Ф КФД показва бърза бронходилатация със сигнификантно подобрието на ФЕО1 до 5 мин. от сутрешната доза на първия ден в сравнение с аклидиниум и плацебо ($p < 0.0001$, за двете) (10, 24). Сигнификантно по-висок брой/процент от пациентите при терапия с А/Ф КФД 400/12 µg (26.35%), А/Ф КФД 400/6 µg (23.1%) и формотерол (28.3%) показват начало на действие (дефинирано като повишение повече от 15% от базалните стойности на ФЕО1 на 5 мин. след дозата на ден 1), при сравнение с аклидиниум (6.5%; $p < 0.0001$, за всяка А/Ф КФД в сравнение с аклидиниум или с плацебо (2.1% ; $p < 0.01$, за всички активни терапии) (10).

4. Върхов ФЕО1 – сигнификантна промяна от базалните стойности на върховия ФЕО1 на първия ден и 24 седмица

При сравнение с плацебо, терапията с А/Ф КФД 400/12 µg и А/Ф КФД 400/6 µg води до сигнификантно подобрието на върховия ФЕО1 на първия ден (СС: 216 ml и 208 ml респективно; $p < 0.0001$) и на 24 седмица (СС: 285 ml и 259 ml респективно; $p < 0.001$) (10). Промените са числено по-големи при А/Ф 400/12 µg КФД в сравнение с А/Ф 400/6 µg КФД на първия ден и на 24 седмица. Максимална бронходилатация в сравнение с плацебо е установена на 3 час след дозата на първи ден при А/Ф КФД 400/12 µg и А/Ф КФД 400/6 µg (258 ml и 255 ml, респективно) и на 24 седмица (298 ml и 264 ml, $p < 0.0001$ за всяко сравнение срещу плацебо) (10). Подобни промени се наблюдават при лечение с монокомпонентите в сравнение с плацебо на първи ден и на 24 седмица ($p < 0.0001$, за всяко сравнение) (10, 24).

При 12-часови серийни спирометрии се наблюдава статистически сигнификантна промяна от базалните стойности на ФЕО1 в сравнение с плацебо във всички времеви точки при терапия с А/Ф КФД (10). Резултатите са числено по-високи за двете А/Ф КФД от моно терапиите. Тези резултати са в подкрепа на двукратния режим на терапия.

А/Ф КФД показва сигнификантно по-висок върхов ФЕО1 срещу FP/S на ден 1 и на 24 седмица ($p < 0.0001$) (26).

II. Подобрието на симптомите

1. Подобрието на сбора на транзиторен индекс на диспнея (TDI) на 24 седмица – А/Ф КФД 400/12 µg подобрява клинично значимо задуха на 24 седмица спрямо плацебо.

На 24 седмица двете КФД показват сигнификантно подобрието на сбора на TDI (≥ 1) срещу плацебо ($p < 0.001$ при проучването

ment was numerically higher with the A/F FDC 400/12 µg at all visits and is significantly at week 1- and week-4 (24). Significantly changes observed during treatment with A/F FDC 400/12 µg compared with monocomponents at all time points ($p < 0.05$ for all), except on week 18 and week 24 versus acclidinium (10).

3. Onset of action – rapid bronchodilation with significant improvement in morning FEV1 5 min. post-dose on the first day compared with placebo and acclidinium.

Treatment with A/F FDC demonstrated rapid bronchodilation with significant improvement of FEV1 5 min. post dose on the first day compared with placebo and acclidinium ($p < 0.0001$ for both) (10, 24). Significantly higher number/ percentage of patients treated with A/F FDC 400/12 µg (26.35%), A/F FDC 400/6 µg (23.1%) and formoterol (28.3%) showed onset of action (defined as an increase of more than 15% of the baseline values of FEV 1 to 5 min. after the dose on Day 1) when compared with acclidinium (6.5%; $p < 0.0001$, for each A/F FDC compared to acclidinium) or placebo (2.1%; $p < 0.01$ for all active treatments) (10).

4. Peak FEV1 – significantly improvement from baseline values of peak FEV1 on the day 1 and week 24.

In comparison with placebo, treatment with A/F FDC 400/12 µg and A/F FDC 400/6 µg leads to significantly improvement of peak FEV1 on the day 1 (LS: 216 ml and 208 ml, respectively; $p < 0.0001$) and at week 24 (LS: 285 ml and 259 ml, respectively; $p < 0.001$) (10). Changes are numerically greater in A/F FDC 400/12 µg compared with A/F FDC 400/6 µg on the day 1 and week 24. Maximum bronchodilation compared to placebo was at 3-th hours post-dose on the day 1 with A/ F FDC 400/12 µg and A/ F FDC 400/6 µg (258 ml and 255 ml, respectively) and week 24 (298 ml and 264 ml, $p < 0.0001$ for each comparison versus placebo) (10). Similar changes were observed in treatment with monocomponents on the day 1 and at week 24 as compared to placebo ($p < 0.0001$, for each comparison) (10, 24).

In 12-hour serial spirometry statistically significant change from baseline values in FEV1 compared with placebo were observed at all time points during the treatment with A/F FDC (10). The results were numerically higher for both A/F FDC as compared to monotherapy. These results support the twice mode of therapy.

A/F FDC showed significantly higher peak FEV1 versus FP/S on Day 1 and at week 24 ($p < 0.0001$) (26).

II. Improvement of symptoms

1. Improvement in transient dyspnea index (TDI) focal score at 24 week – A/F FDC 400/12 µg clinically significantly improved dyspnea at 24 weeks compared to placebo.

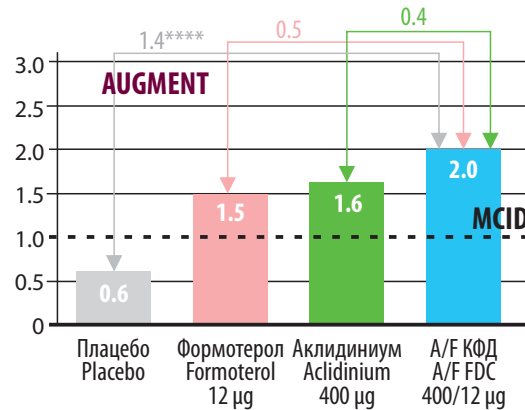
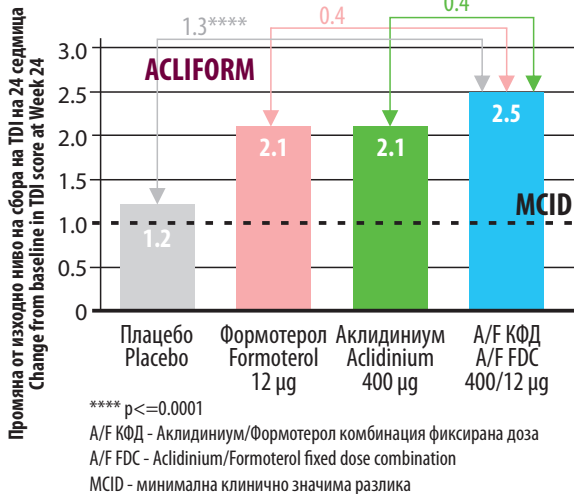
At week 24, both A/F FDC demonstrated significant improvement of TDI focal score (≥ 1) versus placebo ($p < 0.001$ in ACLIFORM study;

ACLIFORM, $p < 0.0001$ при проучването AUGUMENT) (10, 24). Подобрието на сбора на TDI е сигнификантно по-високо при A/F КФД 400/12 μg спрямо формотерол ($p < 0.01$) и е подобно при A/F КФД 400/12 μg и A/F КФД 400/6 μg (10). Всички активни терапии на 24 седмица подобряват диспнеята и достигат MCID от 1 единица от базални стойност (10).

A/F КФД 400/12 μg значително подобрява сбора на TDI спрямо плацебо при всички посещения, като превишава MCID от 1 единица (CP: 1.32-1.43 единици; всички времеви точки $p < 0.001$) (фиг.3) (4).

$p < 0.0001$ in AUGUMENT study) (10, 24). The improvement of TDI score was significantly higher in A/F FDC 400/12 μg against formoterol ($p < 0.01$), and was similar in A/F FDC 400/12 μg and A/F FDC 400/6 μg (10). All active treatments at week 24 improved dyspnoea and reached the MCID of 1 unit from baseline value (10).

A/F FDC 400/12 μg significantly improved TDI focal score versus placebo at all visits, exceeding MCID of 1 unit (MD: 1:32 to 1:43 units; all time points $p < 0.001$) (fig.3) (4).

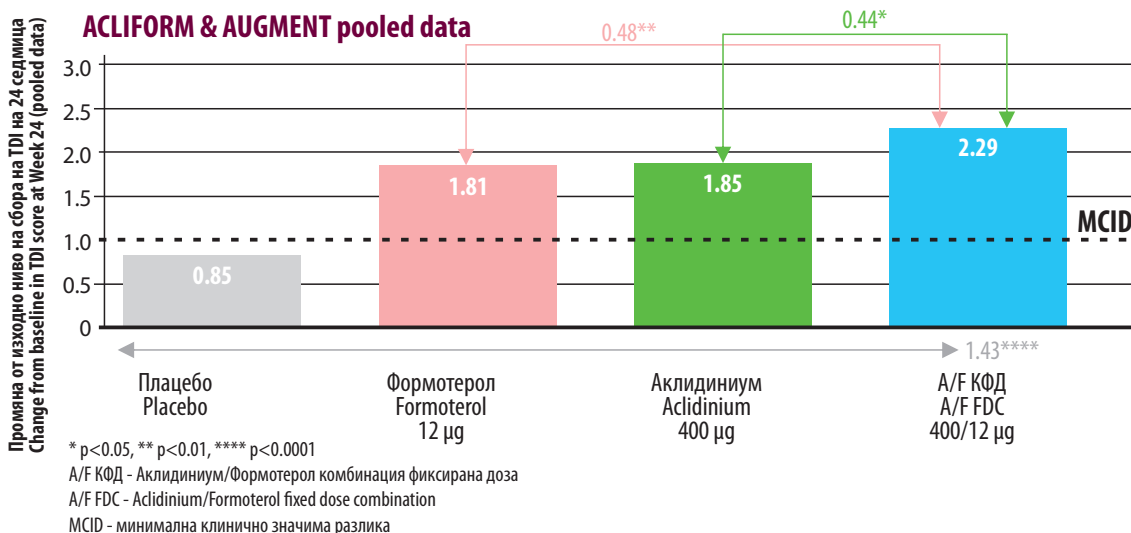


Фиг. 3. Промяна от изходно ниво на сбора на TDI на 24 седмица (10, 24).

Fig.3. Change from baseline in TDI score at Week 24 (10, 24).

A/F КФД 400/12 μg сигнификантно подобрява сбора на TDI спрямо формотерол при всички посещения (CP: спрямо формотерол: 0.47-0.63 единици; всички посещения $p < 0.01$) и спрямо аклидиниум на 12 седмица (CP: 0.39-0.44 единици; 12 седмица и 24 седмица $p < 0.05$) (фиг.4). Като цяло, 61.9% от пациентите постигат MCID в TDI фокален скор с A/F КФД 400/12 μg в сравнение с 55.7% за аклидиниум, 57.0% за формотерол и 40.3% при плацебо (4).

A/F FDC 400/12 μg significantly improves TDI scores versus formoterol at all visits (MD: versus formoterol: 0.47-0.63 units, all visits $p < 0.01$) and compared acridinium at week 12 (MD: versus acridinium: 0:39 to 0:44 units; week 12 and 24 $p < 0.05$) (fig.4). Overall, 61.9% of patients achieved MCID in TDI focal score with the A/F FDC 400/12 μg compared with 55.7% for acridinium, 57.0% for formoterol and 40.3% with placebo (4).



Фиг. 4. Промяна от изходно ниво на сбора на TDI на 24 седмица (сборни данни) (4).

Fig.4. Change from baseline in TDI score at Week 24 (pooled data) (4).

При сравнение на A/F КФД 400/12 μg с FP/S при пациенти със стабилна ХОББ подобрието на сбора на TDI е подобно и не се установява сигнификантна разлика (26).

Improvement in TDI score is similar in comparison to the A/F FDC 400/12 μg of FP/S in patients with stable COPD (26).

2. Подобрява сбора за общата тежест на ежедневните симптоми на ХОББ – осигурява засилено облекчение на симптомите за 24 часа спрямо плацебо и аклидиниум.

A/F КФД подобрява сигнификантно общата тежест на ежедневните симптоми на ХОББ (оценени по общия сбор на EXACT-RS) спрямо плацебо (ACLIFORM и AUGMENT) и спрямо аклидиниум и формотерол (само при ACLIFORM; $p < 0.05$) (10, 24).

През 24 седмица се наблюдава сигнификантно подобрение на средния сбор на EXACT-RS при терапия с двете КФД и при моно терапите в сравнение с плацебо (за всички сравнения, $p < 0.05$) (24) и ($p < 0.01$) (10). Промените от базални условия в средния дневен сбор на EXACT-RS е числено подобрен при A/F КФД 400/12 μg и сигнификантно подобрен за A/F КФД 400/6 μg срещу всяка моно терапия ($p < 0.05$) (10). Сигнификантно подобрение се установява от базални условия във всички терапевтични групи срещу плацебо на всички визити ($p < 0.05$ за всички).

На 24 седмица, общият резултат на EXACT-RS е сигнификантно подобрен с КФД 400/12 μg в сравнение с плацебо и двете монотерапии (CP: A/F КФД 400/12 μg : -2.4 единици [-18.6%]; аклидиниум: -1.8 единици [-14.2%]; формотерол: -1.8 единици [-14.7%]; плацебо: -1.2 единици [-10.0%]; $p < 0.001$ в сравнение с плацебо; $p < 0.01$ в сравнение с двете моно терапии;) (4).

Като цяло, 48.7% от пациентите са имали подобрение в сбора EXACT-RS, който превишава MCID (процент от пациентите достигнали E-RS общ скор ≥ 2 единици), в сравнение с 41.3% с аклидиниум, 42.3% с формотерол и 34.4% при плацебо (4).

Лечението с A/F КФД 400/12 μg значително повишава шансовете за подобряване на MCID в сравнение с плацебо (съотношение на риск [OR]: 1.9; $p < 0.001$) и формотерол (OR: 1.3; $p < 0.05$), но не аклидиниум (OR: 1.2; $p = 0.145$).

3. Нощни симптоми на ХОББ – подобрява общата тежест на нощни симптоми на ХОББ спрямо плацебо (ACLIFORM, AUGMENT) (10, 24) и аклидиниум (ACLIFORM) (24).

Лечението с A/F КФД показва значителни подобрения спрямо плацебо в общата тежест на нощните симптоми, измерена чрез NiSCI, на всички посещения, включително и края на проучването ($p < 0.01$, спрямо плацебо) (10).

Докато лечение с аклидиниум или формотерол моно терапии води до сигнификантно подобрение на общата тежест на нощните симптоми в сравнение с плацебо на 4 седмица и на 18 седмица (и двете $p < 0.05$), статистическата значимост не е изпълнена на 24 седмица. Пациенти на лечение с A/F КФД съобщават за по-голямо намаление в общата тежест на нощните симптоми в сравнение с всяка моно терапия на 24-та седмица, като резултатите достигат статистическа значимост за A/F КФД 400/6 μg срещу аклидиниум ($p < 0.05$). Във всички други времеви точки (4, 12 и 18 седмица) и двете КФД показват значително намаляване на общата тежест на нощните симптоми спрямо аклидиниум ($p < 0.05$) (10).

Наблюдавано е цифрово по-голямо подобрение на общата тежест на нощните симпто-

2. Improves the overall daily symptoms of COPD – provides greater improvements of overall daily symptoms for 24 hours compared to placebo and acclidinium.

A/F FDC improve overall daily symptoms of COPD (valued at total of EXACT-RS) compared to placebo (ACLIFORM and AUGMENT) or acclidinium and formoterol (only ACLIFORM; $p < 0.05$) (10, 24).

At week 24 there is a significant improvement of EXACT-RS total score in both FDC therapy and in monotherapy in comparison with a placebo (for all comparisons, $p < 0.05$) (24) and ($p < 0.01$) (10). The differences from baseline conditions in the overall daily EXACT-RS total score are numerically improved with A/F FDC 400/12 μg and significantly improved with A/F FDC 400/6 μg versus either monotherapy ($p < 0.05$) (10). Significant improvements are observed apparent from baseline conditions in all treatment groups versus placebo at all visits ($p < 0.05$ for all).

At week 24, EXACT-RS total score is significantly improved with A/F 400/12 μg FDC compared with placebo and both monotherapy (MD: FDC 400/12 μg : -2.4 units [-18.6%]; acclidinium: -1.8 units [-14.2%]; formoterol: -1.8 units [-14.7%]; placebo: -1.2 units [-10.0%]; $p < 0.001$ compared to placebo; $p < 0.01$ in comparison with the two monotherapies) (4).

Overall, 48.7% of patients have improvement of EXACT-RS total score that exceeds the MCID (percentage of patients who achieved a common EXACT-RS score ≥ 2 units), compared to 41.3% with acclidinium, 42.3% and formoterol 34.4% placebo (4).

Treatment with A/F FDC 400/12 μg significantly increases the chances of improving the MCID compared with placebo (odds ratio [OR]: 1.9; $p < 0.001$) and formoterol (OR: 1.3; $p < 0.05$), but not acclidinium (OR: 1.2; $p = 0.145$).

3. Nighttime symptoms of COPD – improves overall nighttime symptom severity of COPD compared to placebo (ACLIFORM, AUGMENT) (10, 24) and acclidinium (ACLIFORM) (24).

Treatment with A/F FDC shows significant improvements in the overall nighttime symptom severity measured by NiSCI, all visits, including the end of the study ($p < 0.01$ compared to placebo) (10).

While treatment with formoterol or acclidinium monotherapies results in a significant improvement in the overall nighttime symptom severity compared to placebo at week 4 and week 18 (both $p < 0.05$), statistical significance was not performed at week 24. Patients treated with A/F FDC report a greater reduction in overall severity of nighttime symptoms compared with either monotherapy at week 24, the results reach statistical significance for A/F FDC versus acclidinium 400/6 μg ($p < 0.05$). In all other time points (week 4, week 12 and week 18) two A/F FDC show significant reduction in the overall severity of night time symptoms compared with acclidinium ($p < 0.05$) (10).

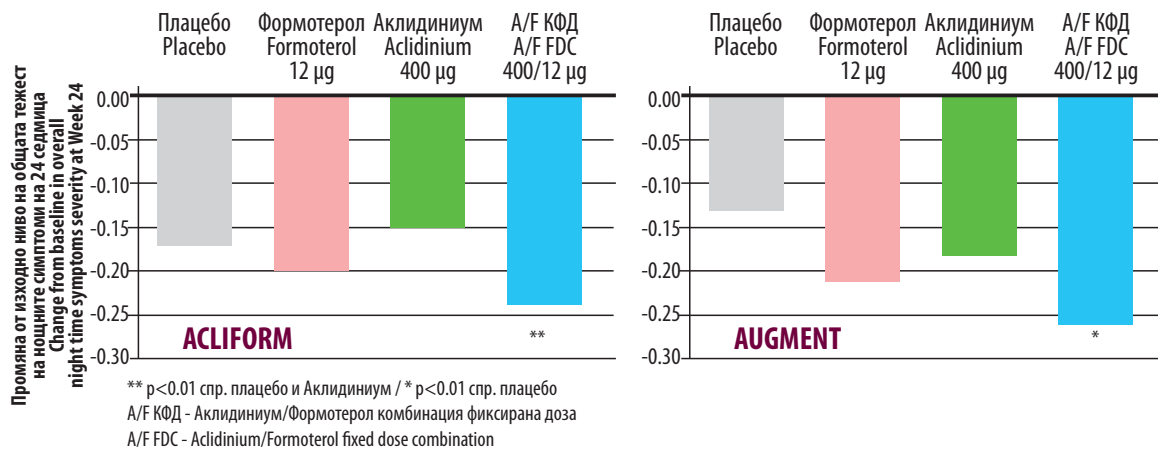
There was a numerically greater improvement in the overall nighttime symptoms severity

ми при А/Ф КФД 400/12 µg спрямо А/Ф КФД 400/6 µg на 4 седмица (10).

Промяната от изходно ниво е била значително по-висока при А/Ф КФД 400/12 µg в сравнение с монотерапии (А/Ф КФД 400/12 µg: -0.25 единици [-21.6%]; аклидиниум 400 µg: -0.16 единици [-14.5%]; формотерол 12 µg: -0.19 единици [-18.2%]; $p < 0.001$ спрямо аклидиниум и $p < 0.05$ срещу формотерол) (фиг.5) (4).

with A/F FDC 400/12 µg compared with A/F FDC 400/6 µg of week 4 (10).

The change from baseline is significantly higher with A/F FDC 400/12 µg compared with monotherapies (A/F FD 400/12 µg: -0.25 units [-21.6%]; acclidinium 400 µg: -0.16 units [-14.5%]; 12 µg formoterol: -0.19 units [-18.2%]; $p < 0.001$ vs acclidinium and $p < 0.05$ versus formoterol) (fig.5) (4).



Фиг. 5. Промяна от изходно ниво на общата тежест на нощните симптоми на 24 седмица (10, 24).

Fig. 5. Change from baseline in overall night time symptoms severity at Week 24 (10, 24).

4. Ранни сутрешни симптоми на ХОББ

Средната оценка за общата тежест на ранни сутрешни симптоми чрез EMSCI е сигнификантно подобрена за А/Ф КФД в сравнение с плацебо във всички времеви точки, включително в края на проучването ($p < 0.01$, за всички) (10). Монотерапиите не са показали подобрене в тежестта на симптомите спрямо плацебо с изключение на формотерол на 4-та седмица ($p < 0.01$) (10).

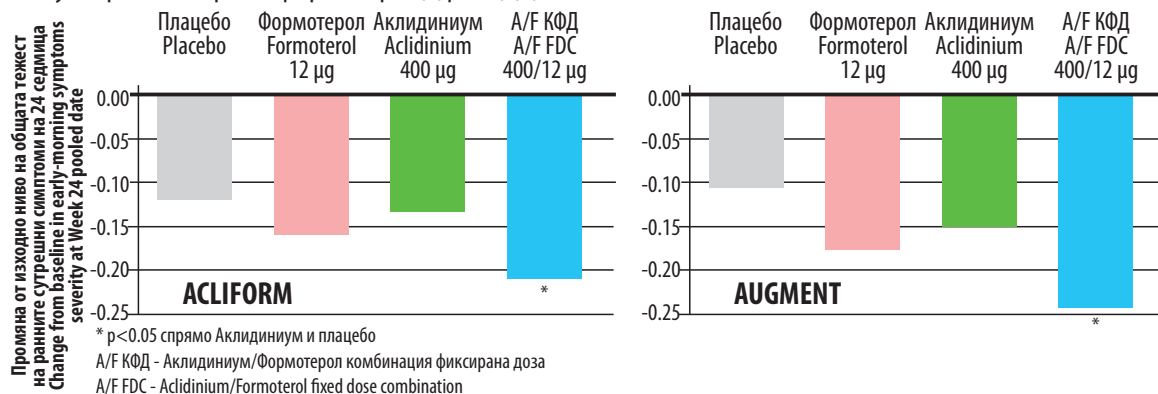
На 24-та седмица, средната оценка за общата тежест на ранни сутрешни симптоми на ХОББ чрез EMSCI е сигнификантно подобрена за двете А/Ф КФД в сравнение с аклидиниум ($p < 0.05$), но не и спрямо формотерол. За всички други времеви точки двете А/Ф КФД сигнификантно намаляват тежестта на ранните сутрешни симптоми в сравнение с всяка монотерапия ($p \leq 0.01$ за всички), с изключение на 4 седмица за А/Ф КФД 400/12 µg спрямо формотерол (10). Наблюдава се подобрене от изходното ниво в цялостната тежест на ранни сутрешни симптоми (А/Ф КФД 400/12 µg: -0.23 единици [-17.0%]; аклидиниум 400 µg: -0.14 единици [-10.7%]; формотерол 12 µg: -0.17 единици [-13.6%]; $p < 0.001$ спрямо аклидиниум и $p < 0.01$ спрямо формотерол) (фиг.6) (4).

4. Early morning symptoms of COPD

The average overall early morning symptoms severity score by EMSCI is significantly improved with A/F FDC compared with placebo at all time points, including the end of the study ($p < 0.01$ for all) (10). Monotherapy showed no improvements in the severity of early morning symptoms versus placebo except for formoterol at the week 4 ($p < 0.01$) (10).

At week 24, the average overall early morning symptoms score of COPD by EMSCI is significantly improved with two A/F FDC compared to acclidinium ($p < 0.05$), but not compared to formoterol. For all other timepoints two A/F FDC significantly reduces the severity of early morning symptoms severity as compared to each monotherapy ($r \leq 0.01$ per total), except for the 4 week A/F FDC 400/12 µg versus formoterol (10).

There is improvement from baseline in the overall severity of the early morning symptoms (A/F FDC 400/12 µg: -0.23 units [-17.0%]; acclidinium 400 µg: -0.14 units [-10.7%], formoterol 12 µg: -0.17 units [-13.6%]; $p < 0.001$ vs acclidinium and $p < 0.01$ versus formoterol) (fig.6) (4).



Фиг. 6. Промяна от изходно ниво на общата тежест на ранните сутрешни симптоми на 24 седмица (4).

Fig. 6. Change from baseline in early-morning symptoms severity at Week 24 pooled date (4).

III. ХОББ екзацербации

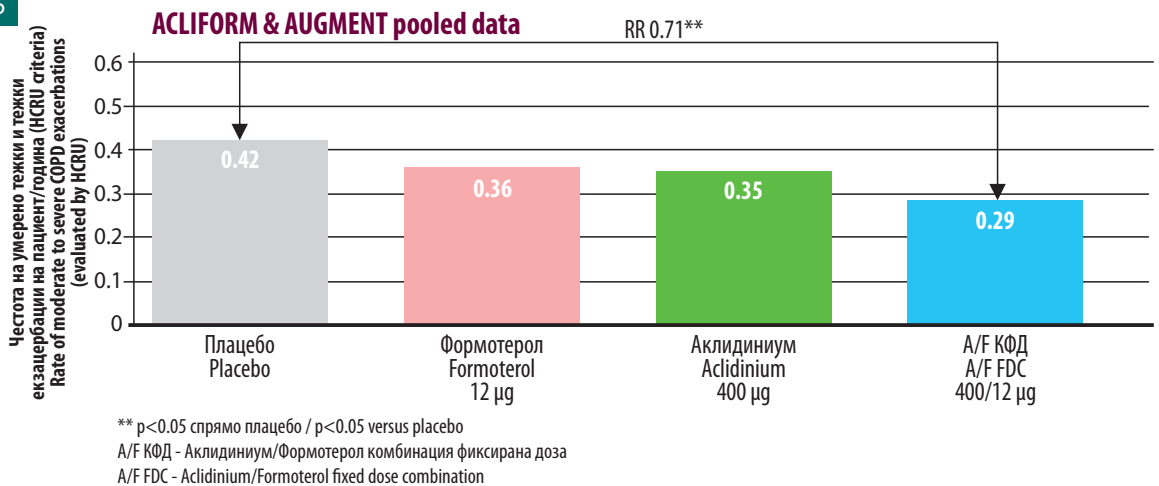
A/F КФД показва статистически значимо намаление с 29% на честотата на средно тежките и тежки екзацербации в сравнение с плацебо ($p < 0.05$) и статистически значимо намаление с 22% на честотата на всички видове екзацербации в сравнение с плацебо ($p < 0.01$).

Честотата на умерени или тежки обостряния оценени чрез HCRU е значително по-ниска (-29%) с A/F КФД 400/12 μg в сравнение с плацебо ($p \leq 0.05$ (фиг.7) (4).

III. COPD exacerbation

A/F FDC shows a statistically significant reduction by 29% the rate of moderate and severe exacerbations compared with placebo ($p < 0.05$) and statistically significant reduction by 22% in the incidence of all types of exacerbations compared to placebo ($p < 0.01$).

The rate of moderate or severe exacerbations evaluated by HCRU is significantly lower (-29%) with the A/F FDC 400/12 μg compared with placebo ($p \leq 0.05$) (fig.7) (4).



Фиг. 7. Честота на умерено тежки и тежки екзацербации (оценени чрез HCRU) (4).

Fig. 7. Rate of moderate to severe COPD exacerbations (evaluated by HCRU) (4).

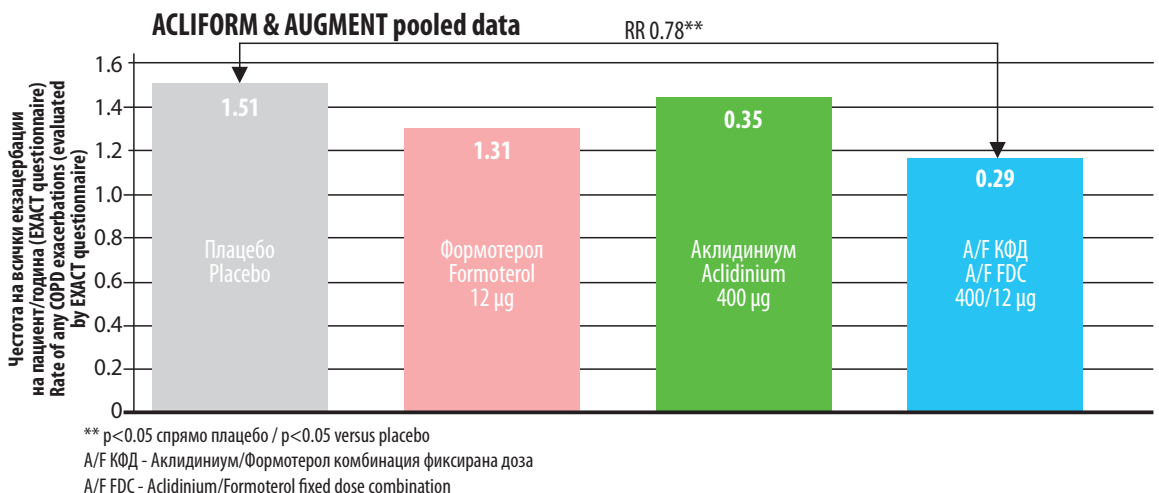
Честотата на всички екзацербации оценени чрез HCRU е числено по-ниска (-24%) с A/F КФД 400/12 μg в сравнение с плацебо, но разликата не достига статистическа значимост (4, 24).

В сравнение с плацебо, A/F КФД 400/12 μg значително удължава времето до първото обостряне (HCRU) с всяка тежест, а също и екзацербации, които са умерени или тежки (4).

При прилагане на въпросника EXACT, честотата на екзацербациите е сигнификантно по-ниска при A/F КФД 400/12 μg в сравнение с плацебо (4). A/F КФД 400/12 μg спрямо плацебо показва по-ниска честота (-22%) на екзацербациите (1.18-1.51 EXACT обостряния [всяка тежест] и 0.36-0.47 HCRU обостряния [всяка тежест] на пациент за година в лекуваните групи) и удължаване на времето до първата екзацербация (фиг.8) (4).

The rate of any exacerbations evaluated by HCRU is numerically lower (-24%) with the A/F FDC 400/12 μg compared with placebo, but the difference does not reach statistical significance (4, 24).

Compared with placebo, A/F FDC 400/12 μg significantly prolonged the time to first any severity exacerbation (HCRU exacerbations) and time to moderate or severe exacerbation (4). Evaluated by EXACT questionnaire, frequency of any exacerbations is significantly lower with A/F FDC 400/12 μg compared with placebo (4). A lower frequency (22%) of exacerbations (1.18-1.51 EXACT questionnaire, [any severity] and 0.36-0.47 HCRU exacerbations [any severity] per patient for year in the treated groups) and prolong the time to first exacerbation is found in A/F FDC 400/12 μg compared to placebo (fig. 8) (4).



Фиг. 8. Честота на всички екзацербации (оценени чрез въпросника EXACT) (4).

Fig. 8. Rate of any COPD exacerbations (evaluated by EXACT questionnaire) (4).

A/F КФД 400/12 µg значително намалява процентът на EXACT обострения в сравнение с 400 µg аклидиниум ($p < 0.05$) (4).

Честотата на екзацербациите при сравнение на ефикасността на A/F КФД 400/12 µg с FP/S е подобна (26).

IV. Качество на живот

На 24 седмица се наблюдава подобрение на средната стойност на сбора на SGRQ повече от 4 единици, но се наблюдава промяна и в плацебо групата, поради което не се установява сигнификантна разлика между плацебо и групите с активна терапия (24). Подобрение на качеството на живот с намаляване на скората на SGRQ повече от 4 единици се наблюдава в по-голям брой пациенти на терапия с A/F КФД 400/6 µg на 24 седмица срещу плацебо (24).

В проучването AUGMENT е наблюдавано сигнификантно подобрение от базални стойности в общия сбор на SGRQ при A/F КФД и при монотерапия срещу плацебо ($p < 0.05$) (10). Във всички времеви точки сигнификантно по-висок процент отговори (пациенти достигнали подобрение ≥ 4 единици на тоталния скор на SGRQ) е наблюдавано при терапия с A/F КФД спрямо плацебо включително и на края на проучването ($p < 0.01$). На 24 седмица разликата в общия сбор на SGRQ срещу плацебо надвишава 4 единици при терапия с A/F КФД 400/12 µg или аклидиниум монотерапия ($p < 0.001$) (10). Терапията с аклидиниум или формотерол показва сигнификантно по-висок процент отговори на 4 седмица и на 24 седмица, докато лечението с A/F КФД показва сигнификантно по-висок процент отговорили през всяка една седмица ($p < 0.05$).

Подобрението на качеството на живот при сравнение на ефикасността на A/F КФД 400/12 µg с FP/S е подобно и не се наблюдава сигнификантна разлика (26).

V. Приложение на облекчаващите медикаменти

Приложението на облекчаващите медикаменти сигнификантно е намаляло в сравнение с плацебо при терапия с A/F КФД 400/6 µg ($p < 0.001$) и A/F КФД 400/12 µg ($p < 0.001$) (10, 24). Сигнификантни промени от базални условия се наблюдават при двете дози на КФД в сравнение с аклидиниум монотерапия ($p < 0.05$ при проучването ACLIFORM; $p < 0.01$ при проучването AUGMENT), но не при сравнение с моно терапия формотерол (4, 10, 24).

VI. Предпочитание на устройство

При сравнение на приложените устройства, сигнификантно повече пациенти предпочитат Genuair (51.9%) от Accuhaler (18.5%, $p < 0.0001$) (26).

Профил на безопасност

Общата честота на нежеланите лекарствени събития (НЛР), свързани с A/F КФД е подобна на тази на аклидиниум (10, 24) и числено малко по-голяма от формотерол (табл.1) (10, 24).

A/F FDC 400/12 µg significantly reduces the percentage of EXACT exacerbations compared to 400 µg aclidinium (4).

The frequency of exacerbations compared the efficacy of the A/F FDC 400/12 µg of FP/S is similar (26).

IV. Quality of life

At week 24 was an improvement in mean SGRQ total score more than 4 units, but with change in the placebo group, and therefore does not establish a significant difference between placebo and active treatment groups (24). Improvement of quality of life with reducing the score of the SGRQ more than 4 units is observed in a greater number of patients treated with the A/F FDC 400/6 µg at week 24 versus placebo (24).

In AUGMENT study is observed significant improvement from baseline in the total score of the SGRQ with A/F FDC and with monotherapy versus placebo ($p < 0.05$) (10). At all time points significantly higher percentage of responders (patients achieved improvement ≥ 4 units total score of SGRQ) is observed during treatment with A/F FDC versus placebo including the end of the study ($p < 0.01$). At week 24, the difference of SGRQ total score versus placebo exceed 4 units for therapy with A/F FDC 400/12 µg or aclidinium monotherapy ($p < 0.001$) (10). Aclidinium or formoterol therapy shows significantly higher percentage of responders at week 4 and week 24, whereas treatment with A/F FDC shows significantly higher percentage of responders at any one week ($p < 0.05$).

The improvement of quality of life when compared to the efficacy of the A/F FDC 400/12 µg of FP/S is similar and does not occur a significant difference (26).

V. Use of rescue medication

Administration of rescue medications significantly decreases during treatment with A/F FDC 400/6 µg ($p < 0.001$) and A/F FDC 400/12 µg ($p < 0.001$) (10, 24). Significant changes from baseline is observed in both dosages of FDC compared with aclidinium monotherapy ($p < 0.05$ at ACLIFORM study; $p < 0.01$ at AUGMENT study), but not when compared to the monotherapy with formoterol (4, 10, 24).

VI. Device preference

In comparison to the attached devices, significantly more patients prefer Genuair (51.9%) of the Accuhaler (18.5%; $p < 0.0001$) (26).

Safety profile

The overall incidence of emergency treatment of adverse events (ETAЕ) associated with the A/F FDC are similar to that of aclidinium (10, 24) and a numerically greater than formoterol (table 1) (10, 24).

Табл. 1. Честота на НЛР, свързани с лечението (24).

n (%)	Плацебо (n=194)	Формотерол 12 µg (n=384)	Аклидиниум 400 µg (n=385)	A/F КФД 400/12 µg (n=385)
НЛР	103 (53.1)	217 (56.5)	190 (49.4)	194 (50.4)
НЛР, довели до прекъсване на лечението	8 (4.1)	14 (3.6)	17 (4.4)	16 (4.2)
Сериозни НЛР	12 (6.2)	14 (3.6)	16 (4.2)	23 (6.0)
Фатални нежелани събития	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)

A/F КФД – Аклидиниум/Формотерол комбинация фиксирана доза

НЛС – Нежелани лекарствени събития

Table 1. Adverse events frequency (24).

n (%)	Placebo (n=194)	Formoterol 12 µg (n=384)	Acclidinium 400 µg (n=385)	A/F FDC 400/12 µg (n=385)
TEAEs	103 (53.1)	217 (56.5)	190 (49.4)	194 (50.4)
TEAEs leading to discontinuation	8 (4.1)	14 (3.6)	17 (4.4)	16 (4.2)
TESAEs	12 (6.2)	14 (3.6)	16 (4.2)	23 (6.0)
Fatal TEAEs	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)

A/F FDC – Acclidinium/Formoterol fixed dose combination

TEAE – Treatment-emergent adverse event

TESAE – Treatment-emergent serious adverse event

Няма различия в честотата на нежеланите събития между по-високата и по-ниска доза. Най-често докладваните НС ($\geq 5\%$ от пациентите във всяка група) са кашлица и назофарингит. Процентът пациенти, които показват сериозни нежелани събития (СНС) е нисък (4.8%) и съпоставим между групите на лечение. По-голямата част от НС са леки до умерени по тежест и се предполага, че не са свързани с прилагане на проучваните медикаменти. Процентът на нежелани събития довели до прекратяване е сравним между A/F КФД 400/12 µg (6.3%), A/F КФД 400/12 µg (6.6%) и плацебо (6.3%), и малко по-нисък при аклидиниум (4.7%) и формотерол (4.2%) групи (10).

Най-чести ($> 2\%$ и $>$ плацебо) потенциални антихолинергични нежелани събития настъпили с A/F КФД 400/12 µg спрямо аклидиниум, приложен самостоятелно са сухота в устата (2.4% срещу 0.6%) и орофарингеална болка (2.1% спрямо 1.2%) (10).

Най-чести ($> 2\%$ и $>$ плацебо) потенциални събития свързани с $\beta 2$ -агонист, настъпили при терапия с A/F КФД 400/12 µg спрямо формотерол, приложен самостоятелно са кашлица (5.1% спрямо 3.0%), главоболие (4.8% спрямо 3.6%), мускулни спазми (2.7% спрямо 1.8%) (10).

Общата честота на сериозни нежелани реакции, (СНС) е била ниска и числено по-висока във всички активни терапевтични групи в сравнение с плацебо (5.7% A/F КФД 400/12 µg, 5.4% A/F КФД 400/12 µg, 5.0% аклидиниум, 4.5% формотерол и 3.6% плацебо) (10, 24).

Най-често докладвано СНС е обостряне на ХОББ (24). За пневмония съобщават не повече от 3 (0.9%) пациенти във всяка група на терапия (2 пациенти при A/F КФД 400/12 µg група, 1 A/F КФД 400/6 µg, 1 аклидиниум, 3 в формотерол и 3 в плацебо); никой от отчетените случаи на пневмония не се счита за свързани с лечението.

No differences in the incidence of adverse events between the higher and lower doses. The most commonly reported AE ($\geq 5\%$ of patients in each group) are nasopharyngitis and cough. The percentage of patients who have serious adverse events (SAE) is low (4.8%) and comparable between treatment groups. The majority of adverse events are mild to moderate in severity, and suggested that they are not related to the implementation of the study medication. The percentage of adverse events leading to discontinuation is comparable between A/F FDC 400/12 µg (6.3%), A/F FDC 400/12 µg (6.6%) and placebo (6.3%), and slightly lower at acclidinium (4.7%) and formoterol (4.2%) groups (10).

The most commonly ($>2\%$ and $>$ placebo) potential anticholinergic adverse events with A/F FDC 400/12 µg against acclidinium alone are dry mouth (2.4% vs. 0.6%) and oropharyngeal pain (2.1% against 1.2%) (10).

The most common ($>2\%$ and $>$ placebo) potential events associated with $\beta 2$ -agonist occurred during treatment with A/F FDC 400/12 µg compared to formoterol are cough (5.1% vs. 3.0%), headache (4.8% vs. 3.6%), muscle spasms (2.7% vs. 1.8%) (10).

The overall incidence of serious adverse events (SAE) have been low and numerically higher in all active treatment groups compared with placebo (5.7% A/F FDC 400/12 µg, 5.4% A/F FDC 400/12 µg, 5.0% acclidinium, 4.5% formoterol and 3.6% placebo) (10).

The most frequently reported SAE is COPD exacerbation (24). For pneumonia have been reported no more than three (0.9%) patients in each treatment group (2 patients with A/F FDC 400/12 µg group, 1 A/F FDC 400/6 µg, acclidinium 1, 3 formoterol and 3 placebo); none of the reported cases of pneumonia are not considered treatment-related.

Като цяло, 3 пациенти са имали сериозно нежелано събитие, считано да е свързано с лечението (плацебо [предсърдно мъждене], A/F КФД 400/12 µg група [пневмонит] и формотерол група [с предсърдно мъждене], като само пациентът от плацебо групата е прекъснал участие в проучването) (4).

Честотата на MACE (major adverse cardiac events) е била ниска и сравнима във всички групи на проучването. Всички MACE се считат, че не са свързани с лечението.

Общо 5 смъртни случая при проучването AUGMENT и 4 при проучването ACLIFORM са настъпили през периода на лечение или в рамките на 30 дни от последната доза изпитван продукт, но никои от тях не се считат за свързани с лечението (10, 24). Три от тях (по един от всяка група) се определят като сърдечно-съдова смъртност (етиология неизвестна).

Средните промени от изходното ниво в клинична лаборатория параметри, жизнените показатели и ЕКГ, са малки и клинично незначителни. Холтер мониторинг не показва констатации за ЕКГ ефекти за пациенти, във всяка група и не са наблюдавани различия между групите на лечение.

Заклучение

A/F КФД осигурява бронходилатация с по-бързо начало от аклидинум и по-голяма величина над интервала на дозиране от формотерол. Различията в сравнение с моно терапия като цяло са по-големи с доза от 400/12 µg в сравнение с доза 400/6 µg за бронходилаторния отговор при крайни точки (промяна от изходното ниво в 1 часа след приемане на дозата ФЕО1, в спада на ФЕО1, върхов ФЕО1 и ФЕО1 AUC0-12).

И двете дози A/F КФД подобряват ФЕО1 с повече от 100 ml в сравнение с плацебо, което е клинично значима промяна. Приносът на аклидинум за увеличението спрямо изходните стойности на ФЕО1 при A/F КФД 400/12 µg (85 ml в сравнение с формотерол) е в границите на наблюдаваното за монокомпоненти на други ДДМА/ДДБА комбинации (70-95 ml в сравнение с ДДБА) (21, 22). В сравнение с плацебо се наблюдава клинично сигнификантно подобрене на диспнеята и здравния статус. Подобрене на сбора за общата тежест на ежедневните симптоми, оценени с помощта на Въпросник EXACT-RS е статистически сигнификантно с A/F КФД спрямо плацебо и двете монотерапии. A/F КФД 400/12 µg осигурява по-голямо подобрене на нощните и ранните сутрешни симптоми в продължение на 24 часа в сравнение с монотерапия с аклидинум. И двете дози A/F КФД са добре толерирани. Тази безопасност е в съответствие с факта, че формотерол се понася добре (16), а аклидинум има ниска системна експозиция, което редуцира до минимум възможността за типични ДДМА странични ефекти (12, 23). Освен това, 24-часов Holter мониторинг не показва данни, че A/F КФД увеличава в сравнение с плацебо на ЕКГ промените.

Overall, 3 patients have reported for serious adverse events considered to be related to treatment (1 placebo [atrial fibrillation], 1 A/F FDC 400/12 µg group [pneumonitis] and 1 formoterol group [with atrial fibrillation] and only patient from placebo group has interrupted participation in the study) (4).

The frequency of MACE (major adverse cardiac events) is low and comparable among all groups of the study. All MACE are considered to be not related to treatment.

A total of 5 deaths in AUGMENT study and 4 deaths at ACLIFORM study occurred during treatment or within 30 days of the last dose of an investigational product, none of them are considered to be related to treatment (10, 24). Three of them (one from each group) have been defined as cardiovascular mortality (unknown etiology).

The mean changes from baseline in clinical laboratory parameters, vital signs and ECG, are small and clinically insignificant. Holter monitoring shows no findings on ECG effects for patients in each group and no differences have been observed between treatment groups.

Conclusions

A/F FDC provides bronchodilation with a faster onset of acclidinum and greater value over the dosing interval of formoterol. Differences compared to monotherapy are higher with A/F 400/12 µg compared with A/F 400/6 µg for bronchodilatory response endpoints (change from baseline in FEV1 1 hour post-dose, in trough FEV1, pick FEV1 and FEV1 AUC0-12).

Both doses of A/F FDC improve FEV1 of more than 100 ml as compared to placebo and that is clinically significant change. Contribution of acclidinum increases from baseline FEV1 with A/F FDC 400/12 µg (85 ml compared formoterol) in the range observed for monocomponents of other LAMA/ LABA combinations (70-95 ml compared to LABA) (21, 22). Compared with placebo A/F FDC demonstrates clinically significant improvement of dyspnea and health status. The total daily symptoms score assessed by questionnaire EXACT-RS are improved significantly with A/F FDC versus placebo and both monotherapies. A/F FDC 400/12 µg provides greater improvement in the overall nighttime and early morning symptoms severity score for 24 hours versus monotherapy with acclidinum. Both doses of A/F FDC are well tolerated. This safety is consistent with the fact that the formoterol is well tolerated (16) and acclidinum has a low systemic exposure, minimizes the possibility of typical LAMA side effects (12, 23). Moreover, 24-hour Holter-monitoring no evidence that A/F FDC increases compared with placebo ECG changes.

АКЛИДИНИЕВ БРОМИД/
ФОРМОТЕРОЛ ФУМАРАТ В КОМ-
БИНАЦИЯ ФИКСИРАНА ДОЗА
ЗА ПОСТИГАНЕ НА 24-ЧАСОВ
КОНТРОЛ НА СИМПТОМИТЕ
НА ХОББ

Торакална Медицина
Том VII, бр.4
декември 2015

В заключение, тези данни показват, че лечението с аклидиниум 400µg/формотерол 12µg КФД два пъти дневно е ефективно, показва бърза и трайна бронходилатация, която е по-изразена от всяка монотерапия, с клинично значими ползи и се понася добре. Двукратният прием на поддържащата терапия с аклидиниум/формотерол КФД подобрява белодробната функция и предполага постигане на ефективен денонощен контрол на симптомите.

Публикацията се осъществява със съдействието на АстраЗенека България

In conclusion, these data show that treatment with acclidinium 400µg/formoterol 12µg FDC twice daily is effective rapidly and sustains bronchodilation, which is greater than each single agent and well tolerated. Twice daily maintenance treatment acclidinium/formoterol FDC improves lung function and suggest achievement and effective 24 hours symptoms control.

This article was published with the assistance of AstraZeneca Bulgaria

Книгопис:

References:

1. Юрукова В. Acclidinium Bromide – общ преглед за дългодействащ мускаринов рецепторен антагонист за лечение на ХОББ. Торакална медицина. 2015; бр.1:52-63.
2. Юрукова В. Genuair® – нов многодозов сух прахов инхалатор за приложението на дългодействащ мускаринов рецепторен антагонист. Торакална медицина. 2014. бр.2:58-67.
3. Aalbers R, Maleki-Yazdi MR, Hamilton A, et al. Dose-Finding Study for Tiotropium and Olodaterol When Administered in Combination via the Respimat® Inhaler in Patients with COPD. Vienna, Austria Poster presented at the European Respiratory Society Annual Congress, 2012.
4. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, D'Urzo A et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT) *Respir Res.* 2015; 16:92.
5. Beier J, Kirsten AM, Mróz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Gil EG. Efficacy and safety of acclidinium 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. *COPD.* 2013 Aug;10(4):5;11 – 22.
6. Campbell M, Eliraz A, Johansson G, Tornling G, Nihlén U, Bengtsson T, et al. Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005;99:15;11–20.
7. Chrischilles E, Gilden D, Kubisiak J, Rubenstein L, Shah H. Delivery of ipratropium and albuterol combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: effectiveness of a two-in-one inhaler versus separate inhalers. *Am J Manag Care.* 2002;8:902–11.
8. Chrystyn HL, Niederlaender C. The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. *Int J Clin Pract.* 2012 Mar; 66 (3):309–17.
9. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013; 107:1538–1546.
10. D'Urzo AD, Rennard S, Kerwin EM, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respiratory Research* 2014; 15:123.
11. Fuhr R1, Magnussen H, Sarem K, Llovera AR, Kirsten AM, Falqués M, Caracta CF, Garcia Gil E. Efficacy of acclidinium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest.* 2012 Mar; 141(3):745 – 52.
12. Jansat JM, Lamarca R, Garcia Gil E, Ferrer P. Safety and pharmacokinetics of single doses of acclidinium bromide, a novel long-acting, inhaled antimuscarinic, in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47:460–468.
13. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, Segarra R, Caracta C, Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATAIN study. *Eur Respir J.* 2012 Oct; 40(4):830 – 6.
14. Hass C, Engdahl K, Albert W et al. Patient preferences and perceived ease of use in inhaler features: Genuair® vs other inhalers. Poster presented at the American College of Chest Physicians Annual Congress, Vancouver, BC, Canada, 30 October - 4 November, 2010.
15. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF. ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD.* 2012 Apr; 9 (2):90 – 101.
16. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10, CD010177.
17. Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, Macht S, Greguletz R, Falques M, Jarreta D, Garcia Gil E. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir Med.* 2009 Dec; 103(12):1832 – 7.
18. Maltais F, Beck E, Webster D, Maleki-Yazdi MR, et al. Four weeks once daily treatment with tiotropium+olodaterol (BI 1744) fixed dose combination compared with tiotropium in COPD patients [abstract]. *Eur Respir J* 2010, 36:1014s.
19. Newman SP1, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G et al. Lung deposition of acclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009; 78(3):322 – 8.
20. Reiser C, Fogarty C, Spangenthal S, Dunn L, Kerwin EM, et al: Novel combination of glycopyrrolate and formoterol MDI (GFF-MDI) provides superior bronchodilation compared to its components administered alone, tiotropium DPI, and formoterol DPI in a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2b study in patients with COPD. *Am J Resp Crit Care Med* 2011, 183:A6435.
21. Rennard SI, Tashkin DP, McElhatten J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs.* 2009; 69:549–65.
22. Santus P, Radovanovic D, Di Marco F, Raccanelli R, et al. Faster reduction in hyperinflation and improvement in lung ventilation inhomogeneity promoted by acclidinium compared to glycopyrronium in severe stable COPD patients. A randomized crossover study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015 Nov 5. pii:S1094-5539(15)30012-2. doi:10.1016/j.pupt.2015.11.001.
23. Sentellas S, Ramos I, Albertí J, Salvà M, Antón F, Miralpeix M, Beleta J, Gavalda A: Acclidinium bromide, a new, long-acting, inhaled muscarinic antagonist: in vitro plasma inactivation and pharmacological activity of its main metabolites. *Eur J Pharm Sci* 2010, 39:283–290.
24. Singh D, Jones PW, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomized study *BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14:1 Article Number 178.
25. Tsoumakidou M, Siafakas NM. Novel insights into the aetiology and pathophysiology of increased airway inflammation during COPD exacerbations. *Respir Res.* 2006; 7:80.
26. Vogelmeier C, Pier Luigi Paggiaro, Jordi Dorca, Pawel Sliwinski. Efficacy of acclidinium/formoterol fixed-dose combination versus salmeterol/fluticasone in COPD. Poster presented at the Annual Congress of the European Respiratory Society, Amsterdam, Netherlands, 26–30 September 2015.
27. van der Palen, T. Ginko, A. Kroker, et al. Preference, satisfaction and errors with two dry power inhalers in patients with COPD. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10(8):1023 – 31.
28. Yu AP, Guerin A, Ponce de Leon D, Ramakrishnan K, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ.* 2011;14:486–96.

reviews

ACLIDINIUM BROMIDE/ FORMOTEROL FUMARATE AS A FIXED DOSE COMBINATION TO ACHIEVE A 24-HOUR CONTROL OF THE SYMPTOMS OF COPD

Thoracic Medicine
Volume VII, Issue 4
December 2015

Кореспонденция

Доц. д-р Ваня Юрукова, д.м.
СБАЛББ Света София ЕАД
Медицински Университет, София
Бул. акад. Иван Гешов 19
1431 София

Correspondence

Assoc. prof. Vania Youroukova
SHATPD Sv. Sofia
Medical University – Sofia
Akad. Ivan Geschov 19
1431 Sofia

e-mail:

vania_youroukova@hotmail.com