

Neue Therapien für Asthma & COPD mit Fokus auf „Relvar“

Martin Flicker
Lungenabteilung Leoben/Eisenerz

Financial disclosure

- Für dieses Referat wird von Glaxo ein Honorar gewährt
- Auf den Inhalt nimmt Glaxo nur insofern Einfluss als die Vereinbarkeit der Aussagen mit Produktinformation und Zulassung überprüft wird
- Sonstige Beziehungen zu Glaxo bestehen nicht

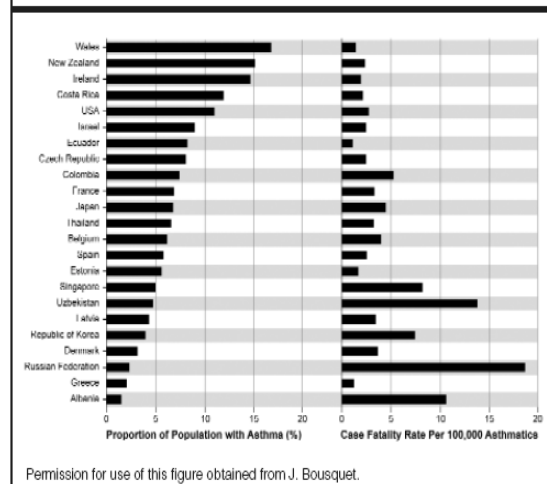
Bedeutung der Erkrankungen

Asthma bronchiale Bedeutung

- Häufigkeit
 - Weltweit 300 Millionen Kranke
 - 250.000 Tote
- Persönliche Beeinträchtigung
- Gesellschaftliche Belastung
 - Arbeitsausfälle, Pension
 - Behandlungskosten

Asthma Häufigkeit und Sterblichkeit

Figure 1-1. Asthma Prevalence and Mortality^{2,3}



COPD, Prävalenz

- 600 Millionen Erkrankte weltweit
- 2,75 Millionen Tote/Jahr
- 4.häufigste Todesursache in USA
- 1965 - 1998: +163% (KHK -59%)
- 2002: 12.häufigste Krankheit
- 2020: 5.häufigste Krankheit
- 2030: 3.häufigste Krankheit

Was bedeutet Qualität bei obstruktiver Ventilationsstörung

- Entdecken
- Klassifizieren
 - Asthma
 - COPD
- Behandlung optimieren
 - Ziele
 - Was tun?
 - Wie?
 - wie lange? wie konsequent?

Unterscheide Asthma/COPD

Asthma

- Funktionsstörung
 - Reversibel
 - Bronchospasmus
 - Progredient – chron.Asthma
- Ursache
 - „allergische“ Entzündung - Hyperreagibilität
- Therapie
 - Corticoide
 - β -Agonisten bei Bedarf

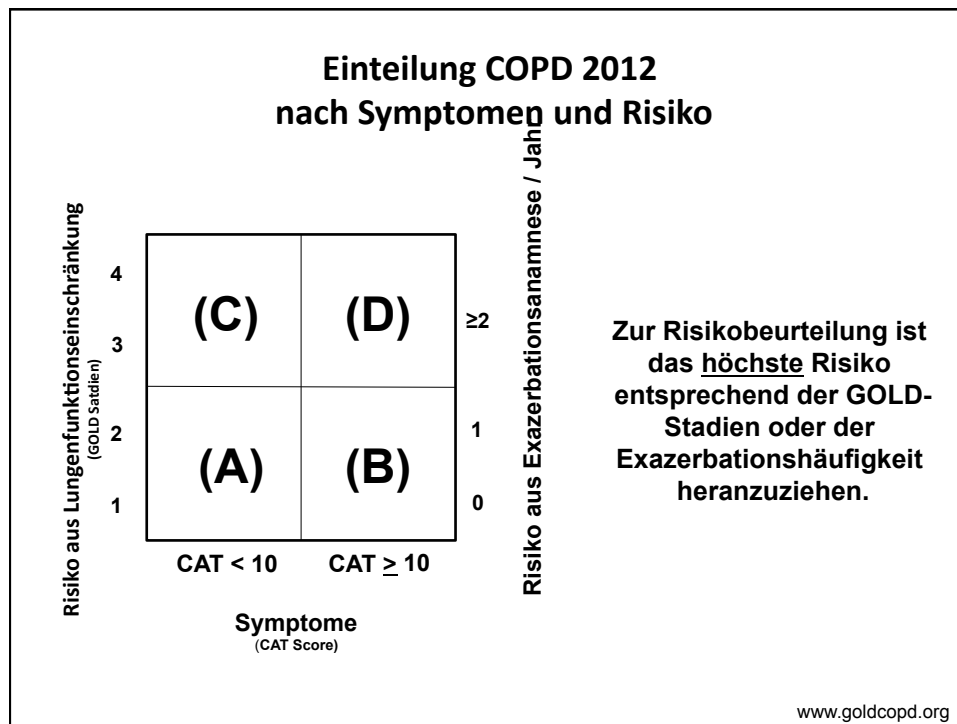
COPD

- Funktionsstörung
 - Irreversibel
 - Zerstörung von Lungengewebe
 - Bronchialkollaps
 - Progredient
- Ursache
 - systemische ? Entzündung
 - Schadstoffe
 - Rauchen
- Therapie
 - Bronchodilatoren
 - β -Agonisten mehrmals täglich

Einteilung nach Schweregraden

Schweregrade Asthma bronchiale, Erwachsene

Intermittierend	persistierend leicht	persistierend mittel	persistierend schwer
Symptome Tag ≤2 x pro Woche	<1 x täglich,	täglich	ständig
Symptome Nacht ≤2x pro Monat	> 2 x pro Monat	>1x pro Woche	häufig eingeschränkte Aktivität auch im Intervall
FEV1, ≥ 80%_Soll PEF-Variabilität <20%	FEV1 ≥ 80%_Soll 20-30%	60-80% >30%	<60% Soll > 30%



CAT

I never cough	0 1 2 3 4 5	I cough all the time	☐
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	0 1 2 3 4 5	My chest is completely full of phlegm (mucus)	☐
My chest does not feel tight at all	0 1 2 3 4 5	My chest feels very tight	☐
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	0 1 2 3 4 5	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless	☐
I am not limited doing any activities at home	0 1 2 3 4 5	I am very limited doing activities at home	☐
I am confident leaving my home despite my lung condition	0 1 2 3 4 5	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition	☐
I sleep soundly	0 1 2 3 4 5	I don't sleep soundly because of my lung condition	☐
I have lots of energy	0 1 2 3 4 5	I have no energy at all	☐
SCORE			

Jones et al 2009, ERJ

Behandlungsziele

Asthma – gute Kontrolle

- Keine Symptome
- Wenig oder keine Reliever
- Körperliche Aktivität, erfülltes Leben
- Normale oder fast normale Lungenfunktion
- Keine Asthma-Anfälle oder Exazerbationen

Gina 2014

Assessment der Asthmakontrolle

- Beurteile an Hand der letzten 4 Wochen
 - Symptome unter tags > 2x
 - Nächtliche Beschwerden
 - Reliever > 2x/Woche benötigt
 - Einschränkung irgendeiner Aktivität
- Kontrolle
 - Gut: keine
 - Teilweise : 1 oder 2 erfüllt
 - Schlecht: 3 oder 4 erfüllt

Patienten/-innen und Ärzte/-innen überschätzen das Maß der Asthma-Kontrolle

- Etwa 50% der Patienten/-innen mit schweren persistierenden Symptomen schätzen ihr Asthma als gut eingestellt ein¹
- Gemäß derzeitiger Asthma-Leitlinien waren jedoch alle untersuchten Asthma-Patienten/-innen schlecht eingestellt. Nichtsdestotrotz wurden die Asthma-Symptome als 'angemessen bis sehr gut' von:²
 - 66% der Patienten/-innen
 - 43% der Ärzte/-innen eingestuft.

¹Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. *Eur Respir J*. 2000;16:802-7.

²Boulet LP, Phillips R, O'Byrne P, et al. *Can Respir J* 2002;9:417-23.

GOLD 2006 Behandlungsziele

global initiative for obstructive lung disease

- Symptomverbesserung (Dyspnoe)
- Erhöhung der Leistungsfähigkeit
- Gesundheitszustand verbessern
- Exacerbationen verhüten
- Fortschreiten der Erkrankung verhindern
- Sterblichkeit senken
- Begleiterkrankungen optimal behandeln

Therapie

Controller

Reliever

Asthma bronchiale, Controller Therapie

Schweregrade				
Intermittierend	persist.leicht	mittel		schwer
Beschwerden nachts, am Tag >2x/Wo				
Keine Cromone? Leukotrien-Antagonisten?	Niedrig dosierte inhalative Glucocorticoide oder Leukotrien-Antagonisten	+ -hoch dosierte inhalative Gluco-corticoide -Leukotrien-Antagonisten -LABA -Theophyllin?		+ -Syst. Gluco-corticoide -Theophyllin -Anti-IgE
<i>Step up</i> →				
← <i>Step down</i>				

Therapie-Richtlinien COPD

Gruppe	Erste Wahl	Zweite Wahl	Alternative *
A	SAMA oder SABA	LAMA oder LABA oder SABA + SAMA	Theophyllin
B	LAMA oder LABA	LAMA + LABA	SABA +/-oder SAMA Theophyllin
C	ICS + LABA oder ICS + LAMA	LAMA + LABA	PDE4-Hemmer SABA +/-oder SAMA Theophyllin
D	ICS + LABA oder ICS + LAMA	ICS + LABA oder ICS + LABA + LAMA oder ICS + LABA + PDE4-Hemmer oder LAMA + LABA oder LAMA + PDE4-Hemmer	Carbocystein SABA +/-oder SAMA Theophyllin

Reihung innerhalb der Box erfolgt rein alphabetisch!

* Medikament in dieser Gruppe kann alleine oder in Kombination mit Medikamenten aus 1. oder 2. Wahl Kolonne verwendet werden.

Quelle: www.goldcopd.org

Inhalative Corticoide

Asthma

- Die Basis
 - Alternativ Montelukast

COPD

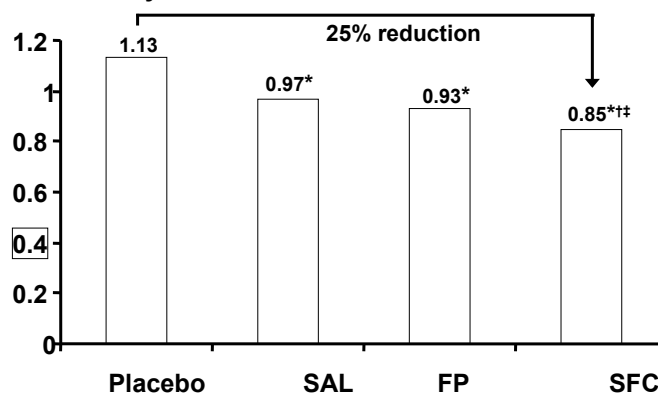
- ≥ 2 Exazerbationen im letzten Jahr
- oder 1 hospitalisierungspflichtige Exazerbation

und

- FEV1 < 65 (70%)% Soll

TORCH: COPD: Rate of moderate and severe exacerbations over three years

Mean number of exacerbations/year



*p < 0.001 vs placebo;

†p = 0.002 vs SAL

††p = 0.024 vs FP

Calverley et al NEJM 2007; 356: 775

COPD: Pneumonie

	Plc N=1544	SAL N=1542	FP N=1552	SFC N=1546
Patients with AEs	139 (9%)	162 (11%)	224 (14%)	248 (16%)
Patients with SAEs	86 (6%)	99 (6%)	150 (10%)	157 (10%)
Patients with fatal SAEs (no. of subjects)	10	11	15	12
Pneumonia as 1° cause of death (no. of patients)				
– Up to 3 yrs	13	16	21	16
– On treatment	7	9	13	8

Bronchodilatatoren

Betamimetika

- Kurzwirksame
 - Fenoterol
 - Salbutamol
 - Terbutalin
- Langwirksame - LABA
 - 12-Stunden
 - Formoterol
 - Salmeterol
 - 24 Stunden
 - Indacaterol
 - Olodaterol
 - Vilanterol

Parasympathikolytika

- Kurzwirksame
 - Ipratropium
- Langwirksame - LAMA
 - Acclidiniumbromid
 - Glycopyrronium
 - Tiotropium

Warum LABA

Asthma

- Kurzwirksame Betaagonisten steigern Hyperreagibilität
- Verbesserung des FEV1 über die Dauer der Wirksamkeit
- Reduktion von Exazerbationen in Kombination mit inhalativen Glucocorticoiden

COPD

- Verbesserung des FEV1 über die Dauer der Wirksamkeit
- Reduktion von Exazerbationen in Kombination mit inhalativen Glucocorticoiden

LABA und Glucocorticoid in einem Inhalator kombiniert

Vorteil

- Einfach bei stabiler Phase der Erkrankung
 - Anzahl (verschiedener) Inhalatoren
- Controller kann nicht weggelassen werden
 - Exazerbation von Asthma

Nachteil

- Eingeschränkte Variabilität
 - Glc höher dosieren in der Exazerbation
 - Nebenwirkung eines Anteils
 - Step down schwierig
 - Asthma

Was ist Relvar?

- ICS/LABA-Kombination einmal täglich
 - ICS (inhalatives Corticosteroid) Fluticasonfuroat (FF)
 - LABA (Beta-2-Agonist mit langer Wirkdauer) Vilanteroltrifenat (VI)
- FF/VI 184/22 µg und 92/22 µg gegen Asthma
- FF/VI 92/22 µg gegen COPD
- Indikationen von EMEA

Asthma

Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (LABA und ICS) angezeigt ist:

- Patienten/-innen, die mit inhalativen Corticosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind

COPD

Relvar Ellipta ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einem FEV1 <70% des Normwertes (nach Anwendung eines Bronchospasmolytikums), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen

European Medicines Agency. Summary of Opinion for Relvar Ellipta. Zugriff auf http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/_initial_authorisation/human/002673/WC500150090.pdf. Stand Mittwoch, 2. Oktober 2013.

Der Ellipta-Inhalator



Neuartiger Trockenpulverinhalator mit zwei separaten Blisterstreifen

- Gleichmäßige Medikamentenabgabe bei Patienten/-innen mit schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion
- Jeder Wirkstoff wird getrennt auf einem separaten Streifen geführt, wobei beide Wirkstoffe in einem inspiratorischen Manöver zusammen inhaliert werden
- Günstige Teilchengröße
- Geringer Flow reicht zur Verteilung



Einmal tägliche Anwendung von Relvar wird von Asthma- und COPD-Patienten/-innen im Allgemeinen gut toleriert

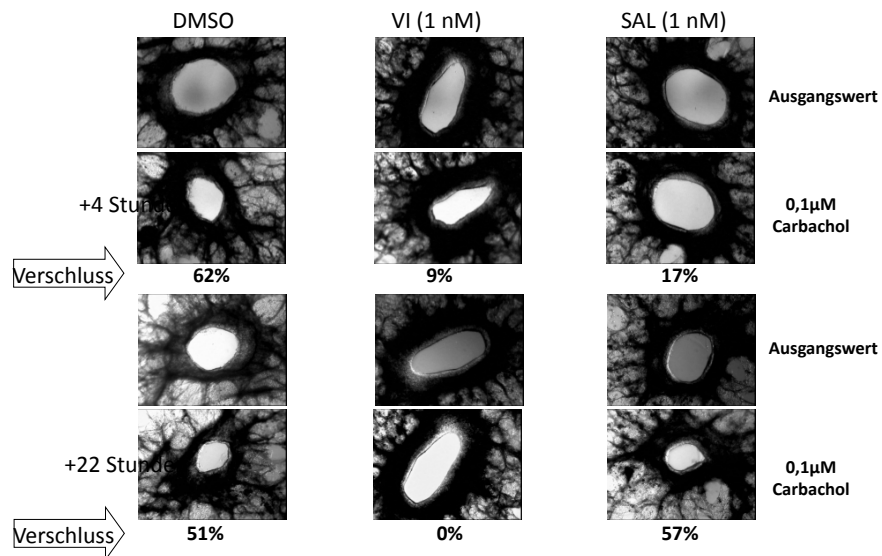
- Die Phase-III-Sicherheitspopulation von Relvar umfasste 7.034 Patienten/-innen mit Asthma und 6.237 Patienten/-innen mit COPD
- Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten vom klinischen Entwicklungsprogramm für Relvar:

Häufigste unerwünschte Ereignisse	Kopfschmerz und Pharyngitis
Weitere unerwünschte Ereignisse	Eingeschlossen: Bronchitis, Influenza, Candidiasis, Husten, Dysphonie, Schmerzen im oropharyngealen Bereich, Sinusitis, Frakturen, Pyrexie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Rhinitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonie

Bearbeitet von der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Relvar

Relvar Summary of Product Characteristics.
GlaxoSmithKline; 2013.

VI: LABA mit inherenter 24-Stunden-Aktivität¹

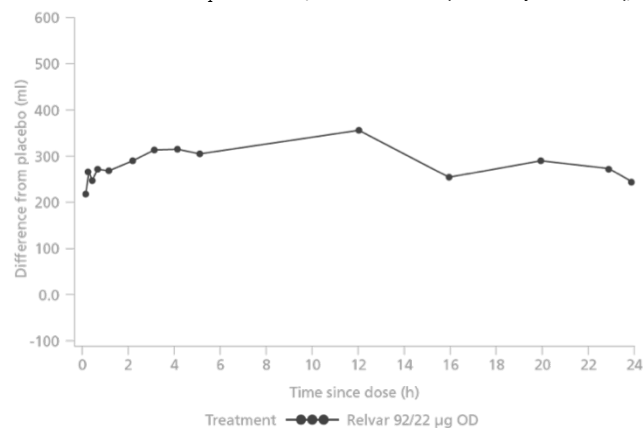


• VI = Vilanterol; SAL= Salmeterol GlaxoSmithKline Gespeicherte Daten; 2013 •

Asthma: Anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion über 24 Stunden

- Am Ende der 12-wöchigen Studie wurde das gewichtete mittlere FEV₁ über einen Zeitraum von 24 Stunden beurteilt

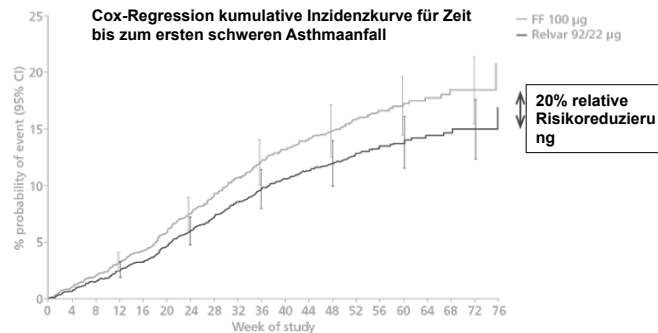
Gewichtetes mittleres FEV₁ von Relvar 92/22 über 24 Stunden (Placebo-adjustierte Kurve), Woche 12 (Ende der Studie)



Bleecker ER, Lötvald J, O'Byrne PM, et al. Eur Respir J 2012; 40 (suppl 56): P3150.

Asthma: im Vergleich zu FF allein reduzierte Relvar das Risiko einer Asthma-Exazerbation signifikant

- Im Vergleich zu FF allein reduzierte in dieser 24–78-wöchigen Studie die Kombination von VI mit FF das Risiko einer schweren Asthma-Exazerbation um statistisch signifikante 20% ($p=0,036$; $N=2019$)



- Im Vergleich zu FF allein reduzierte die Kombination von VI mit FF die Rate schwerer Exazerbationen pro Patient pro Jahr um statistisch signifikante 25% ($p=0,014$)

Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, et al.. Eur Respir J 2012; 40 (suppl 56): P1788

Asthma: Wirksamkeit im Vergleich zu FF allein: Lungenfunktion

- Im Großen und Ganzen belegt der Großteil der Daten aus Phase III eine Verbesserung des FEV_1 im Vergleich zu einer Behandlung mit FF allein
 - Nichtsdestotrotz ergaben sich in Bezug auf die Phase-III-Daten Inkonsistenzen

Studie	#829 ¹		#827 ²	#837 ³
N	586		609	2019
Studienzeitraum	24 Wochen		12 Wochen	24-78 Wochen
FI/VI Dosis (µg)	184/22		92/22	92/22
Ergebnis	Signifikante Verbesserung		Statistisch nicht signifikant Verbesserung	Signifikante Verbesserung
Im Vergleich zu	FF	FP	FF	FF
Primäre/r Endpunkt/e	FEV ₁ -Talwert und serielles gewichtetes mittleres FEV ₁		FEV ₁ -Talwert und serielles gewichtetes mittleres FEV ₁	FEV ₁ -Talwert

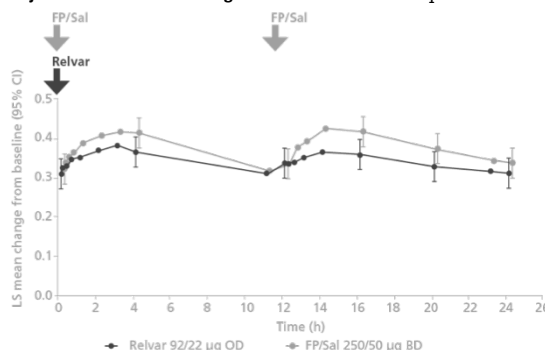
¹O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, et al. Eur Respir J 2013; 41: 1006-1013; veröffentlicht vor dem Druck 2013, doi:10.1183/09031936.00064513

²Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, et al. Eur Respir J 2012; 40 (suppl 56): P3150

³Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, et al.. Eur Respir J 2012; 40 (suppl 56): P1788

Asthma: im Vergleich zu FP/Sal zweimal täglich ähnliche Verbesserung der Lungenfunktion über 24 Stunden

- Verbesserungen vom Ausgangswert des gewichteten mittleren seriellen FEV₁ von 0-24 Stunden wurden bei Relvar und bei FP/Sal beobachtet in Woche 24
 - In dieser direkten Vergleichsstudie wurden die überlegenen primären Endpunkte nicht erreicht (FEV₁ über 24 Stunden) – der Unterschied hinsichtlich der Verbesserung zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht relevant (p=0,162)* **Adjustierter Mittelwert des gewichteten mittleren FEV₁ über 24 Stunden vom Ausgangswert**

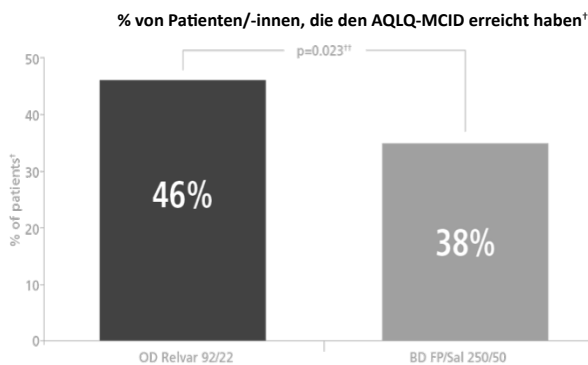


*Relvar Ellipta: 341 ml
FP/Sal: 377 ml
Der adjustierte mittlere
Behandlungs-
unterschied war statistisch nicht
Signifikant (–37 ml [95% CI:
–88, 15], p=0,162)

Woodcock A, Bleecker ER,
Lötval J, et al. *Chest*.

Asthma: im Vergleich zu FP/Sal ähnliche Verbesserung der Lebensqualität

- Sowohl Relvar als auch FP/Sal verbesserten die LQ bei Asthma gegenüber dem Ausgangswert. Zwischen den beiden Behandlungsformen ergab sich statistisch kein signifikanter Unterschied
 - Jedoch hat eine *post-hoc*-Analyse ergeben, dass Patienten/-innen unter Relvar wahrscheinlicher eine klinisch bedeutsame Verbesserung der LQ erreichten
 - In dieser direkten Vergleichsstudie wurden die überlegenen primären Endpunkte nicht erreicht (FEV₁ über 24 Stunden)*



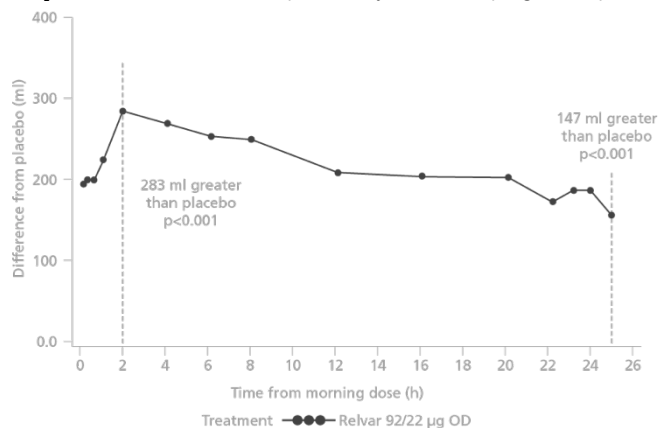
*Relvar Ellipta: 341 ml
FP/Sal: 377 ml
Der adjustierte mittlere Behandlungs-
unterschied war statistisch nicht signifikant
Signifikant (–37 ml [95% CI:
–88, 15], p=0,162)
[†]mit 0,5 Punkten (geringster klinisch
relevanter Unterschied [MCID]
gegenüber dem Ausgangswert)
^{††}GlaxoSmithKline Gespeicherte Daten; 2013.

Woodcock A, Bleecker ER, Lötval J, et al.
Chest. 2013;144:1222–9.

COPD: anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion über 24 Stunden

- Am Ende der 4-wöchigen Studie wurde das gewichtete mittlere FEV₁ über einen Zeitraum von 24 Stunden beurteilt

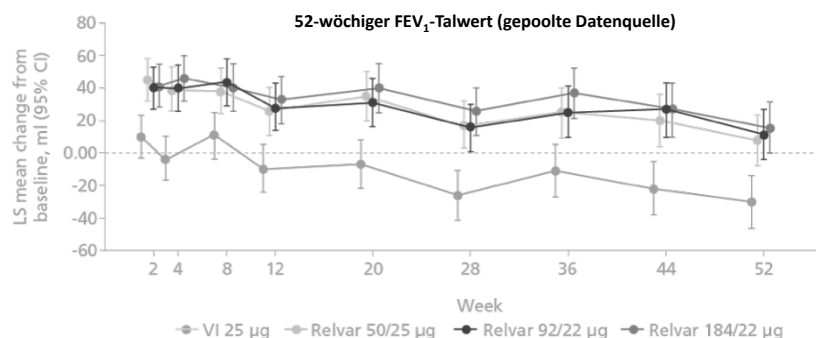
FEV₁ über 24 Stunden unter Relvar (Placebo-adjustierte Kurve), Tage 28–29 (Ende der Studie)



Boscia JA, Pudi KK, Zvarich MT, et al. *Clin Ther*. 2012;34:1655–66.e5.

COPD: anhaltende signifikante Verbesserung der Lungenfunktion über 12 Monate im Vergleich zu VI

- In den oben beschriebenen 12-monatigen Studien konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu VI allein, die Kombination von FF mit VI auch den FEV₁-Talwert bei allen Wirkstärken verbesserte
 - Diese verbesserte Lungenfunktion konnte über 12 Monate gehalten werden

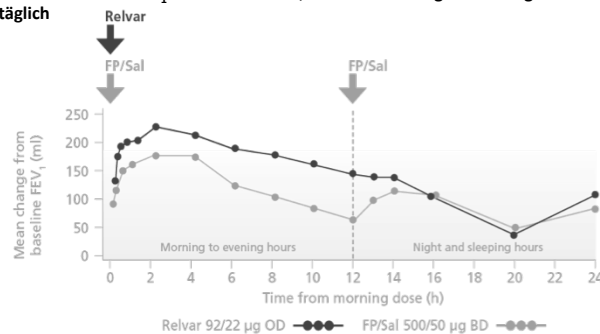


Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. *Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1 (3): 210-223

COPD: ähnliche Verbesserung der Lungenfunktion mit FP/Sal

- Am Ende dieser 12-wöchigen Studie konnte eine Verbesserungen vom Ausgangswert des gewichteten mittleren seriellen FEV₁ von 0-24 Stunden unter Relvar und unter FP/Sal beobachtet werden (N=528)
 - Der Unterschied in Bezug auf die Verbesserung (22 ml) zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,282)

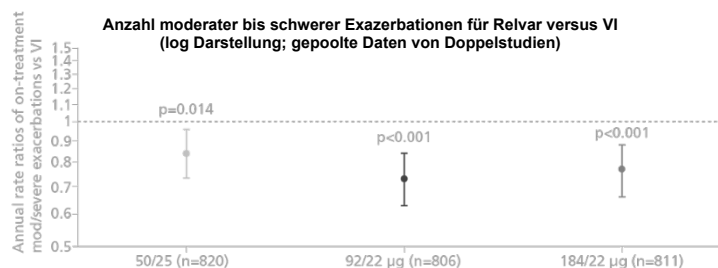
Tag 84, gewichtetes mittleres FEV₁ über 24 Stunden; Relvar einmal täglich im Vergleich zu FP/Sal zweimal täglich



Agusti A, de Teresa L, De Backer W, et al. *Eur Respir J* 2013; 42: 1005-1013. doi: 10.1183/09031936.00054213

COPD: signifikante Reduktion der jährlichen Anzahl von Exazerbationen im Vergleich zu VI allein

- Im Rahmen dieser 12-monatigen Studie reduzierte die Kombination von FF mit VI die jährliche Anzahl moderater/schwerer Exazerbationen bei allen Anwendungen im Vergleich zu einer Behandlung mit VI allein erheblich
 - Der Prozentsatz der Rückgänge lag zwischen 16–27% – auf die Dosis 92/22 sprachen Patienten/-innen am besten an, wobei die Dosis 184/22 keine weiteren Vorteile zeigte

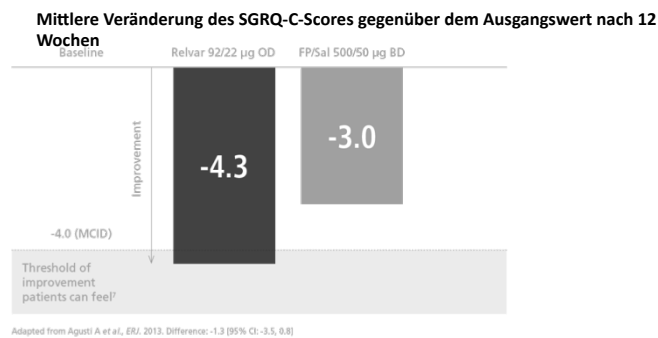


- Im Vergleich zu VI allein erhöhte die Kombination der größeren Wirkstärke von FF mit VI die Zeit bis zur ersten moderaten/schweren Exazerbation erheblich

Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. 2013. *Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1 (3): 210-223.

COPD: Patienten/-innen erfuhren klinisch bedeutsame Verbesserungen in Bezug auf die Lebensqualität unter Relvar

- Aus der oben beschriebenen 12-wöchigen Studie geht hervor, dass sowohl Relvar als auch FP/Sal die LQ gegenüber dem Ausgangswert verbesserten
 - Jedoch überstieg in einem LQ-Fragebogen, der speziell für COPD (SGRQ-C) entworfen wurde, lediglich Relvar die Schwelle eines MCID
 - Da diese Studie die primären Endpunkte verfehlt hat, kann der Unterschied der MCID-Scores nicht als statistisch signifikant eingestuft werden



Agusti A, de Teresa L, De Backer W, et al. *Eur Respir J* erj00542-2013; veröffentlicht vor dem Druck 2013, doi: 10.1183/09031936.00054213

Vorteile einer einmal-täglichen- Medikation

Asthma

- ?
- ?

COPD

- ?
- ?

Asthma oder COPD 1

	Asthma	COPD
Pathogenese	Überempfindlichkeit: Eosinophile, Mastzellen, Mediatoren, z.B. Leukotriene	neutrophile
Ursachen	vielfältig	Rauch
Obstruktion	Reversibel zu Beginn	Irreversibel
Symptome Peak-flow	Schwanken von Tag zu Tag	progredient

Asthma und COPD

Differentialdiagnostik 2-Anamnese

	Asthma	COPD
Husten Dyspnoe	morgens, nachts, bei Belastung, bei Temperaturwechsel	tagsüber bei Belastung
keine Symptome	im Intervall	häufig
Erstmanifestation (Lebensalter)	früh	spät
Rauchen	??	typisch
Allergie	??	nein

Asthma und COPD

Differentialdiagnostik3-Lufu Labor

	Asthma	COPD
Spirometrie	Obstruktion, normal	Obstruktion
Reversibilität (ev.mit Cortisontest)	>12-15%	<12-15%
Peakflow-Variabilität	>10-20%	keine bei stabiler Erkrankung
Hyperreagibilität	Voraussetzung	fehlt?
Bodyplethysmographie	Resistance ↑ IGV ↓/↑	Resistance ↓ IGV ↑

Diagnostik

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Lungenfunktion
 - Spirometrie mit Broncholyse
 - Bodyplethysmographie
 - (Blutgasanalyse)
 - Provokation (Histamin), Peak-Flow-Metrie
 - (Spiroergometrie)
- Thoraxröntgen in 2 Ebenen
- Allergieteste, (Blutbild)
- HNO
- Gastro Esophageal Reflux