



Marc Miravittles¹, Esther Garcia Gil², Ferran Chuecos², Rosa Lamarca³

¹Pneumology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

²AstraZeneca PLC, Barcelona, Spain. ³Almirall S.A., Barcelona Spain

Introducción

Los síntomas más frecuentes en la EPOC son tos crónica, disnea, sibilancias y esputo¹

La gravedad de los síntomas puede variar a lo largo del día:²⁻⁴

- Siendo peor a primera hora de la mañana y por la noche en la mayoría de los pacientes

Los síntomas a primera hora de la mañana pueden causar:^{4,5}

- Impacto en las actividades matutinas (bajar escaleras, asearse)
- Incremento del riesgo de exacerbación de la EPOC
- Impacto en el absentismo laboral⁶

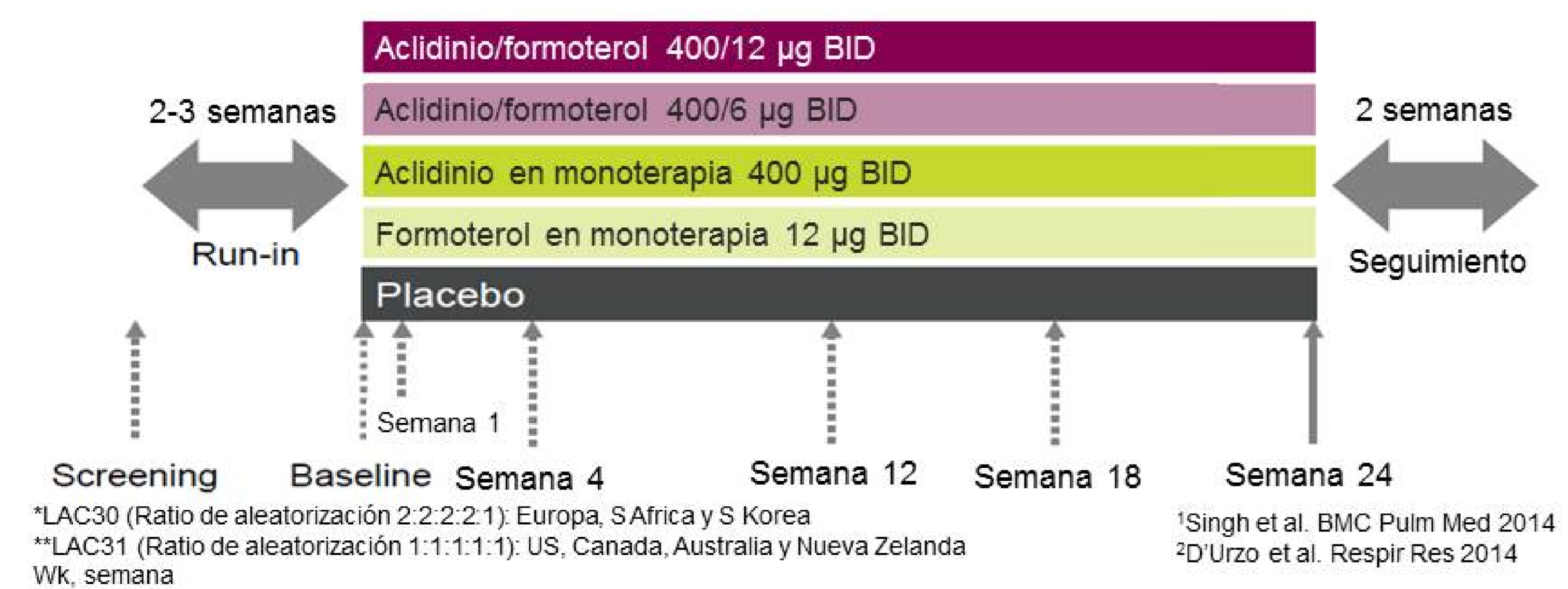
Los síntomas nocturnos pueden causar:²

- Impacto en la salud cardiovascular
- Perjuicio en la calidad de vida
- Incremento en la frecuencia de exacerbaciones de EPOC y de la mortalidad

¹GOLD 2015. <http://www.goldcopd.com/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>; ²Agusti et al. Eur Respir Rev 2011; ³Kim et al. Korean J Intern Med 2012; ⁴Partridge et al. Curr Med Res Opin 2009; ⁵Small et al. Eur Resp J 2012; ⁶Solem et al. Int J COPD 2013

Diseño del estudio

Análisis *post-hoc* de los estudios aleatorizados y controlados con placebo de Fase III ACLIFORM^{1*} y AUGMENT^{2**} en pacientes con EPOC



Objetivos del post-hoc análisis

Estimar la prevalencia de los síntomas matutinos y nocturnos, y la relación entre ellos. Evaluar el impacto del paciente sintomático en los resultados clínicos. Evaluar el efecto de acilidinio/formoterol 400/12 µg BID en pacientes sintomáticos y asintomáticos.

Estratificación de los pacientes y evaluaciones

Se incluyeron 3339 pacientes en el análisis *post-hoc*

Los pacientes fueron estratificados por la presencia de síntomas matutinos y/o nocturnos en ≥ 1 día durante la semana anterior al tratamiento

Los síntomas de EPOC se evaluaron utilizando EMSCI and NiSCI y se definen como:

Sintomático: Tos, sibilancia, disnea y dificultad en expulsar flema/esputo referidos tanto por la mañana como por la noche (n=867)

Asintomático: \geq uno de los 4 síntomas referidos tanto por la mañana como por la noche (n=517)

La frecuencia y la gravedad de los síntomas de EPOC fueron evaluados utilizando el cuestionario E-RS

La eficacia del tratamiento fue evaluada con:

- Broncodilatación: FEV₁
- Disnea: TDI
- Exacerbaciones EPOC: EXACT tool

BDI, Índice de disnea basal; EMSCI, Cuestionario de síntomas matutinos en EPOC; E-RS, EXACT-Síntomas respiratorios; EXACT, Cuestionario de exacerbaciones en la EPOC; FEV₁, Volumen espiratorio forzado en 1 segundo; NiSCI, Cuestionario de síntomas nocturnos en EPOC; TDI, Índice transicional de disnea

Características basales: pacientes EPOC sintomáticos vs asintomáticos

| Características | Sintomáticos n=867 | Asintomáticos n=517 |
|---|--------------------|---------------------|
| Hombres, % | 65.5* | 56.7 |
| Edad <65 años, % | 59.7** | 43.1 |
| Fumadores, % | 59.7** | 31.3 |
| EPOC grave, % | 45.2** | 33.1 |
| ≥ 1 exacerbación en un año | 36.0** | 21.7 |
| Porcentaje del FEV ₁ predicho, mediana | 47.2* | 49.7 |
| IDB score, mediana | 5.8** | 7.5 |
| E-RS score, mediana | 17.9** | 6.1 |

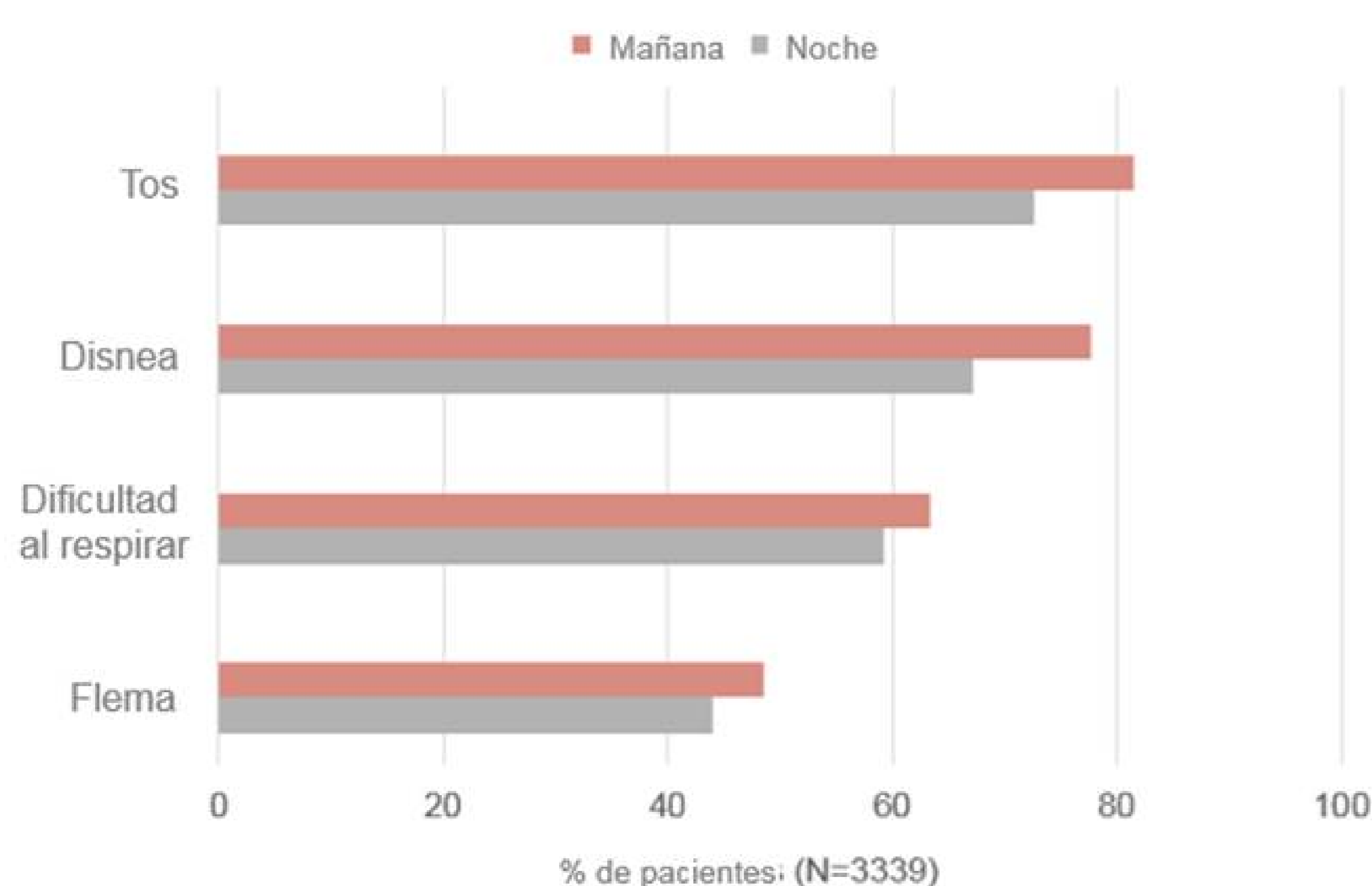
*<0.05 vs grupo de pacientes asintomáticos

**p<0.0001 vs grupo de pacientes asintomáticos

ITT. Los datos provienen de un análisis *post-hoc* de 1384 pacientes de la población total del análisis combinado con información disponible del valor basal de los síntomas (n=3339)

Sintomas en EPOC: perfil y patrón de los síntomas

Los síntomas de EPOC fueron comunes tanto por la mañana como por la noche



Datos correspondientes a todos los pacientes de la población estudiada con la información disponible de síntomas basales (n=3339)

Impacto de los síntomas de EPOC en la vida diaria

Los pacientes sintomáticos fueron más propensos a experimentar: despertares nocturnos, a mostrar limitación de la actividad, a usar más frecuentemente la medicación de rescate y a presentar peor calidad de vida

| | Sintomáticos n=867 | Asintomáticos n=517 |
|---|--------------------|---------------------|
| Despertares nocturnos, medianas | 1.3** | 0.1 |
| Limitación de las actividades, mediana | 1.8** | 0.8 |
| Uso de la medicación de rescate, media no. de puffs/día | 5.4** | 2.1 |
| EQ-5D VAS, mediana | 57.8** | 72.6 |

**p<0.0001 vs. grupo asintomático

ITT. Los datos provienen de un análisis *post-hoc* de 1384 pacientes de la población total del análisis combinado con información disponible del valor basal de los síntomas (n=3339)

VAS, escala visual analógica

FEV₁ respuesta al tratamiento - semana 24

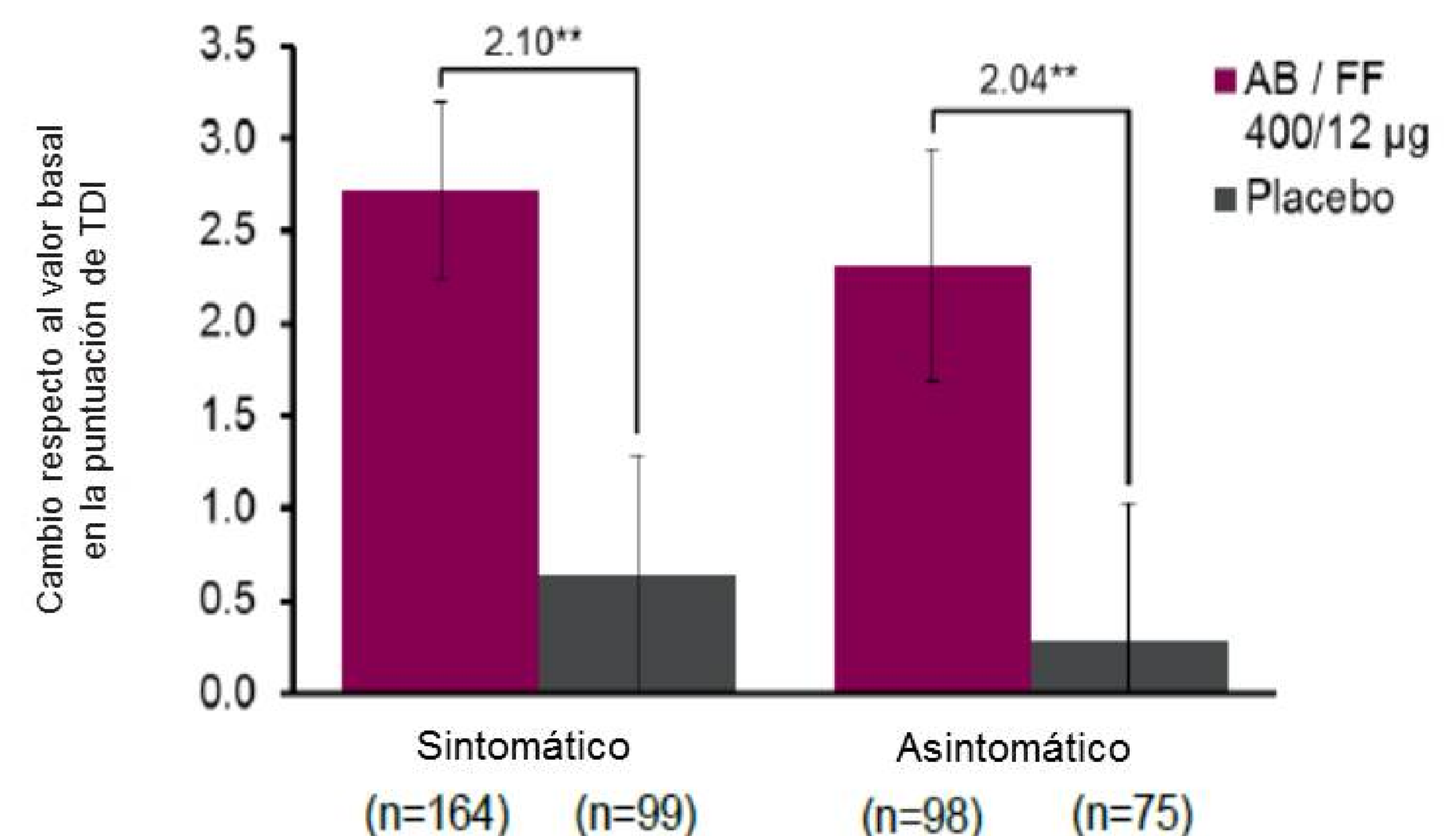
Acilidinio/formoterol 400/12 µg aumenta significativamente FEV₁ vs. placebo en ambos grupos de pacientes, sintomáticos y asintomáticos

| FEV ₁ valle (L) | Sintomáticos | | Asintomáticos | |
|---|---------------------------------------|---------------|---|--------------|
| | Acilidinio/formoterol 400/12 µg n=185 | Placebo n=114 | Acilidinio/formoterol 1 400/12 µg n=106 | Placebo n=81 |
| Valor basal | 1,43 | 1,37 | 1,43 | 1,44 |
| Semana 24 | 1,56 | 1,35 | 1,54 | 1,42 |
| Cambio desde los valores basales | 0,11 | -0,03 | 0,09 | -0,04 |
| Diferencias en el tratamiento cambio basal vs. placebo LS | 0,16** | - | 0,14** | - |

**p<0.0001 vs placebo. n, los valores variaron para cada grupo y parámetro LS, mínimos cuadrados

TDI: respuesta al tratamiento - semana 24

Acilidinio/formoterol 400/12 µg incrementa significativamente la puntuación de TDI vs. placebo en ambos grupos de pacientes, sintomáticos y asintomáticos



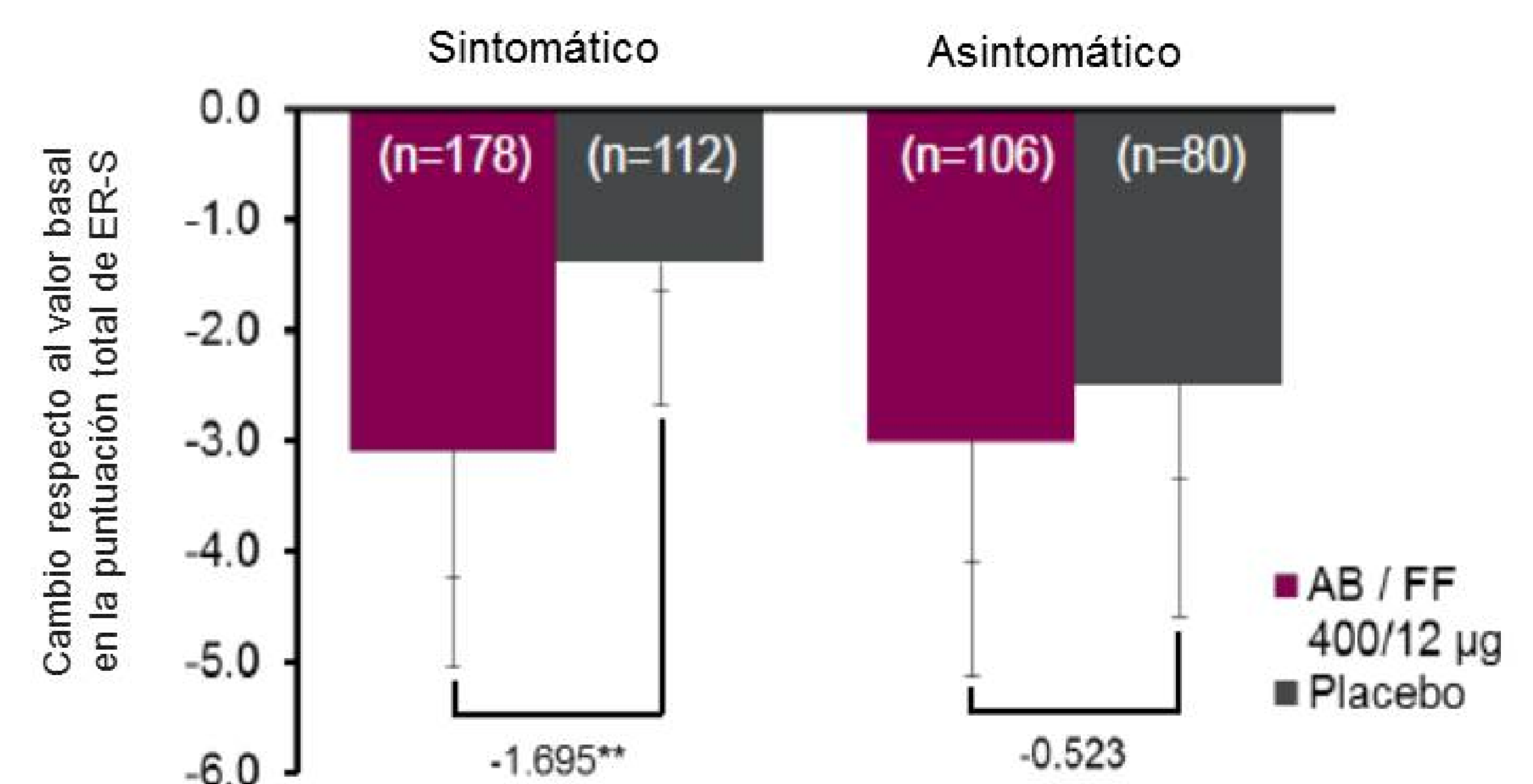
**p<0.0001 vs placebo

Los datos provienen de un subgrupo de análisis *post hoc* en pacientes sintomáticos y asintomáticos tratados con acilidinio / formoterol de la población con información disponible sobre los síntomas basales (n=1384)

Los análisis se llevaron a cabo utilizando un modelo mixto para medidas repetidas

ER- S total: respuesta al tratamiento a la semana 24

Acilidinio / formoterol 400/12 µg aumenta la puntuación total de E-RS vs. placebo en pacientes sintomáticos^a



**p<0.01 vs placebo

Diferencias entre tratamientos en la puntuación total E-RS (cambio desde los valores basales) favorecieron acilidinio / formoterol 400/12 µg en pacientes asintomáticos pero no alcanzó significación estadística. Los datos provienen de un análisis *post hoc* de subgrupos de pacientes sintomáticos y asintomáticos tratados con acilidinio / formoterol de la población con información disponible sobre los síntomas basales (n=1384)

Los análisis se llevaron a cabo utilizando un modelo mixto para medidas repetidas

Conclusiones

Los síntomas matutinos y nocturnos de EPOC son frecuentes en pacientes con EPOC moderada-grave

La CDF de acilidinio/formoterol 400/12 µg redujo los síntomas de forma significativa en comparación con placebo, y mejoró la función pulmonar y disnea tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos