



# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia



## Actualización en broncodilatación en la EPOC Olodaterol

Jesús Recio Iglesias  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Vall d'Hebron

**Conflicto de intereses: fondos por ponencias o asistencia a congresos de:  
Almirall, Boehringer, Chiesi, GSK, Menarini, Takeda**





# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

## Guión

- Evolución y efectos de los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos en la EPOC
- Adherencia al tratamiento
- Propiedades de los potenciales nuevos LABA
- Olodaterol



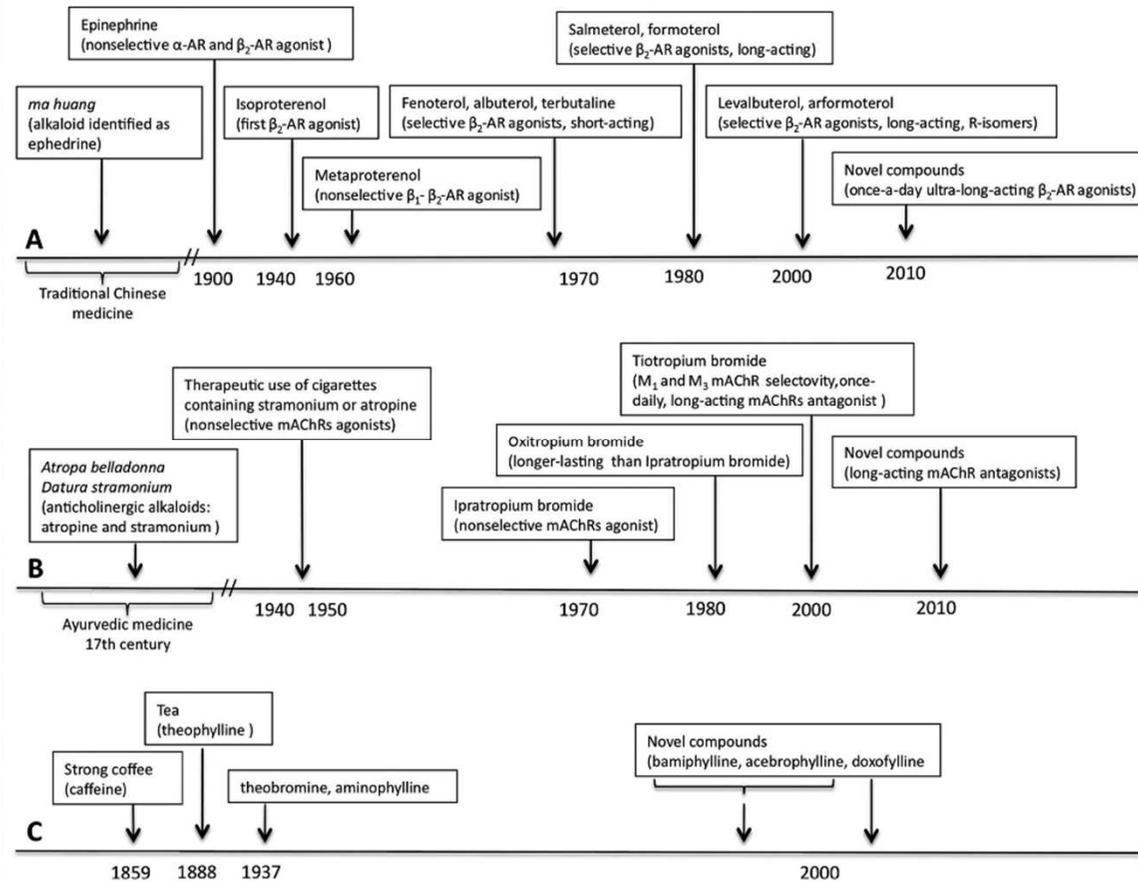
**XXXV**  
**Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
 II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
 Murcia

**Milestone development of 2-AR agonists (A), antimuscarinics (B), and xanthines (C)**





# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

## Agonistas $\beta_2$ adrenérgicos

- Disminuyen el atrapamiento aéreo
- Mejoran la función pulmonar y la tolerancia al ejercicio

Eur Respir J 2003;21:86-94

Eur Respir J 2004;24:86-94

- Mejoran el componente mucociliar en EPOC

Cochrane Database Sys rev :CD001104

- Disminuyen la liberación de Ach: amplifica la acción del LAMA

Pulm Pharmacol Ther;23:257-267

- LABA y LAMA son la base del tratamiento de EPOC en fase estable

GOLD 2014

GesEPOC 2014



# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

## Cumplimiento y adherencia al tratamiento

No adherencia: obstáculo mayor en el éxito del tratamiento en EPOC

- Motivos de un escasa adherencia:
  - complejidad de los dispositivo
  - frecuencia de las dosificaciones
- Aumentar la adherencia es una necesidad médica





# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia



Themed Issue: Respiratory Pharmacology

## REVIEW

# $\beta_2$ -adrenoceptor agonists: current and future direction

**Table 1**

Designing a new LABA for COPD

Criteria for a new  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist could include:

- Longer duration of action (compared with existing LABAs)
  - True 24 h sustained bronchodilator efficacy
  - Allowing once-daily dosing
- Fast onset of action
- Superior efficacy compared with existing LABAs
- Favourable safety and tolerability profile
- Efficient and convenient device
  - Breath actuated
  - With effective feedback to indicate successful inhalation

Such an ultra-LABA  could provide flexibility to prescribers and could be used alone or in combination with a once-daily long-acting muscarinic antagonist. Obviously, an ideal ultra-LABA should be well tolerated with a favourable safety profile. Thus, a new entry to the market must ensure that potential cardiac effects are minimized, especially taking into account that mainly COPD patients are often older and may have cardiovascular comorbidities.



# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

## Necesidad de diferentes LABA



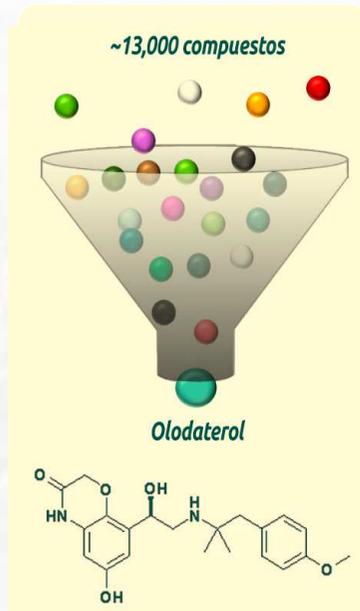


# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia



# olodaterol



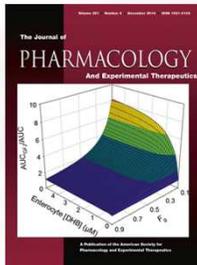


# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia



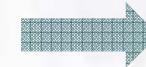
## olodaterol

### Propiedades

- Potente agonista de  $\beta_2$
- Alta  $\beta_2/\beta_1$  selectividad<sup>2</sup>

- Unión prolongada en el receptor  $\beta_2$

- Baja exposición sistémica



### Relevancia

**Garantiza eficacia**

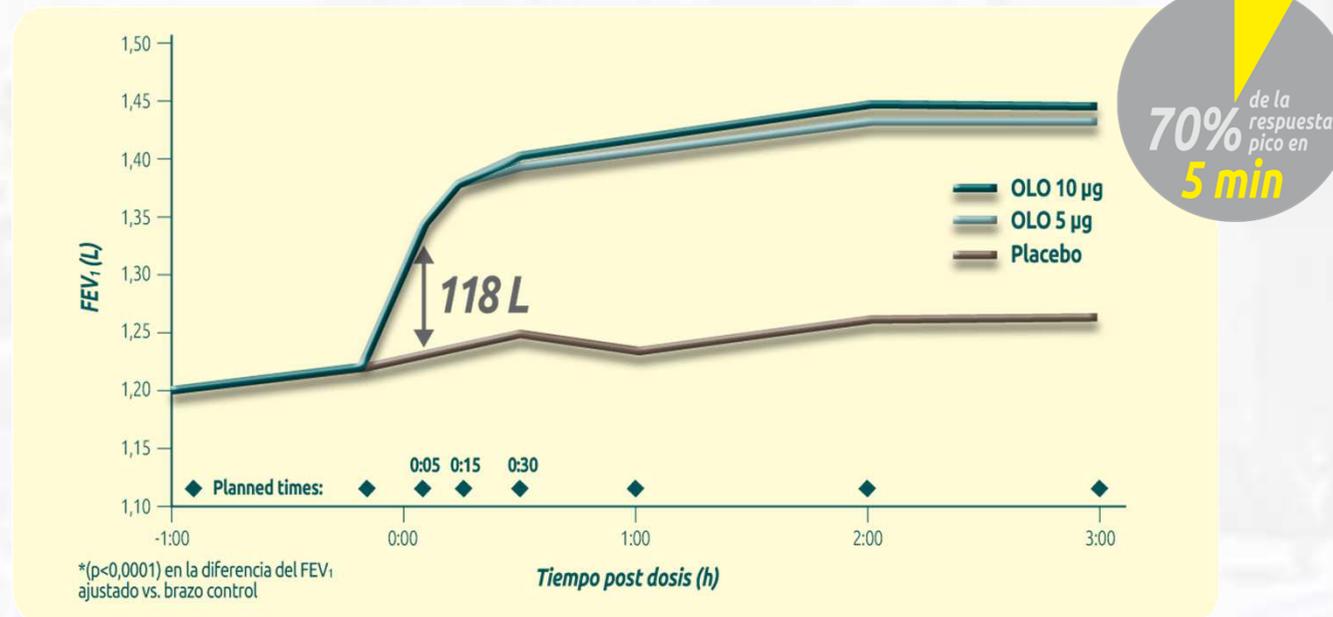
**Larga duración de acción**

**Minimiza efectos sistémicos**



## Olodaterol: broncodilatación

El 70% de la respuesta máxima se observa dentro de los 5 minutos de la primera dosis.



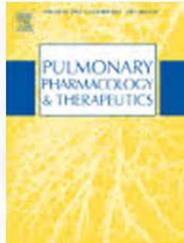


**XXXV**  
**Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**

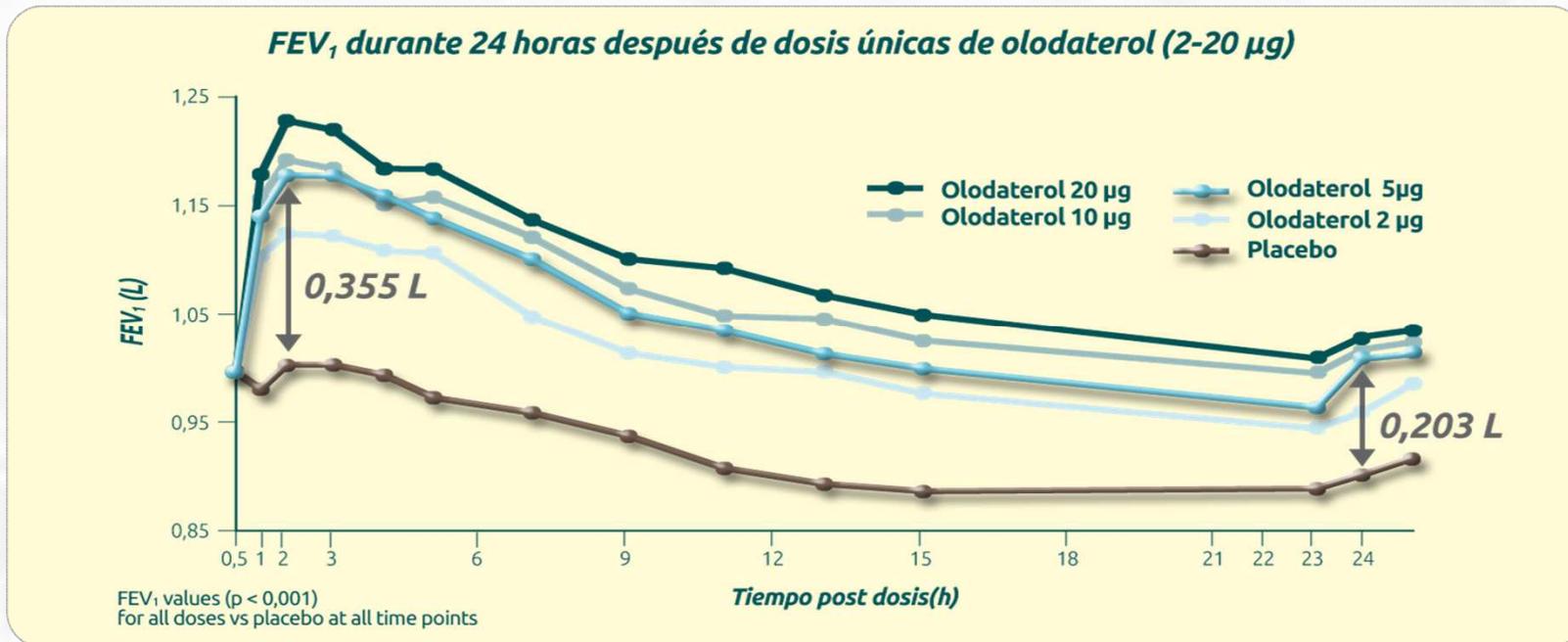
IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
 II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
 Murcia

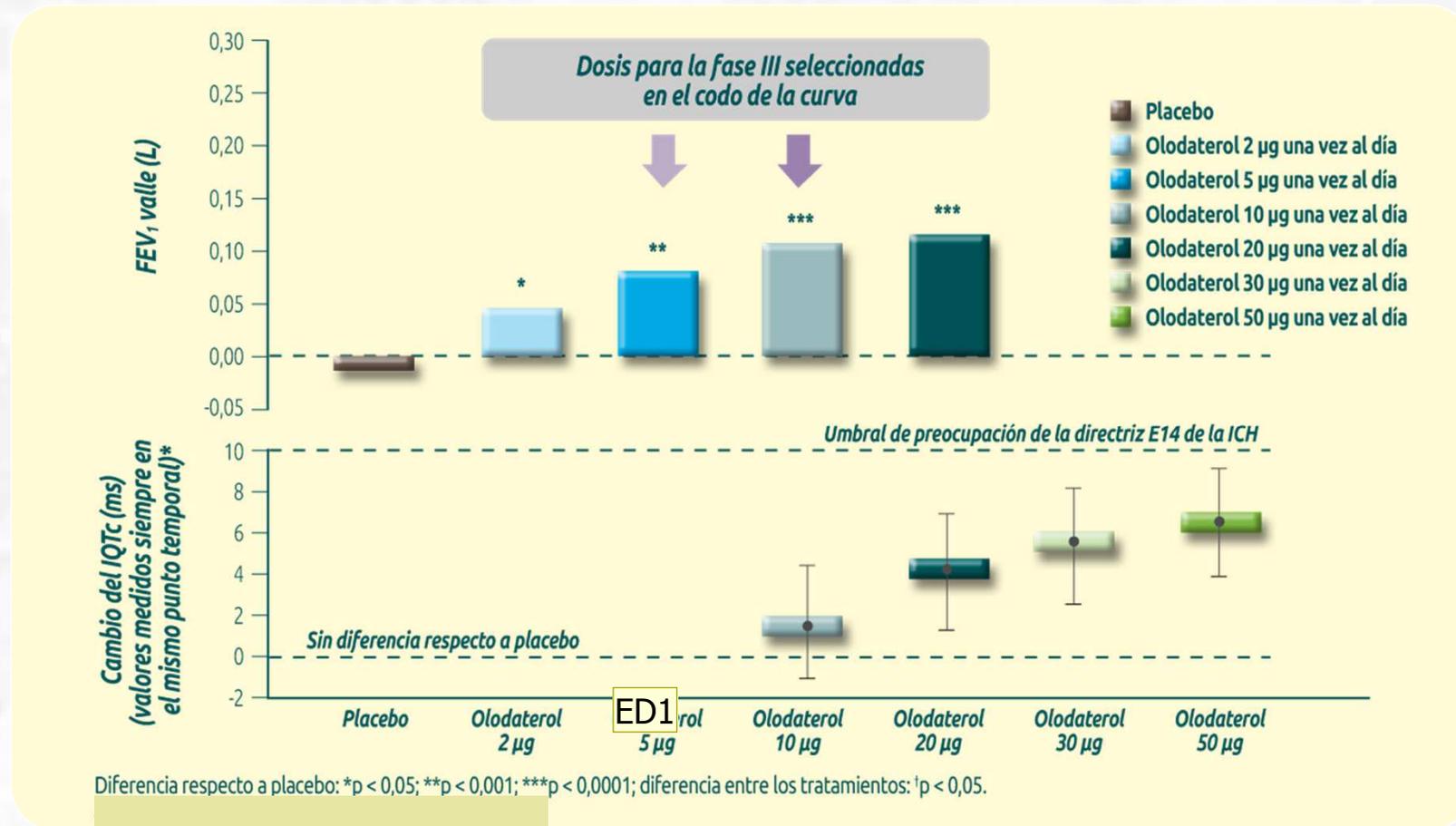


## Olodaterol: broncodilatación





## Adecuado beneficio/riesgo en los estudios de búsqueda de dosis



## Diapositiva 12

---

**ED1**

Quitar " análisis con imputación (conjunto complejo de datos)

Esther Donado; 14/10/2014



# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

## Estudios Fase III con olodaterol





# COPD drug development standards and regulatory guidance recommendations

Recomendaciones de la guía de desarrollo de fármacos para EPOC <sup>1,2,3</sup>	Los estudios clínicos de Olodaterol
<p>Deberían reflejar a la población de pacientes EPOC y sus tratamientos en el mundo real.</p>	<p>Inclusión pacientes caucásicos, asiáticos, y afro-americanos</p> <p>Incluye pacientes EPOC con estadios GOLD II-IV (muy graves)</p> <p>Inclusión de pacientes con comorbilidades.</p> <p>Permite el uso de medicación concomitante (LAMA, SAMA, ICS, xantinas)</p>
<p>Las variables de eficacia deberían incluir:</p> <p>Evaluación de la función pulmonar</p> <p>Evaluación de los beneficios en control de síntomas</p>	<p>Evaluación de función pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> (pico)</li> <li>- FEV<sub>1</sub> valle</li> </ul> <p>Evaluación de beneficios en control de síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TDI</li> <li>- SGRQ</li> </ul>

TDI=Transition Dyspnoea Index; SGRQ= St George's Respiratory Questionnaire.

1. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research

2. European Medicines Agency

3. ATS/ERS task force. *Eur Respir J.* 2008;31(2):416-469



**XXXV**  
**Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
 II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
 Murcia

## Desarrollo clínico (fase III) de olodaterol en EPOC

Estudio	Eficacia y seguridad		Función pulmonar durante 24 horas		Esfuerzo
	1222.11 /.12*	1222.13 /.14 <sup>+</sup>	1222.24 /.25**	1222.39 /.40***	1222.37 /.38****
Diseño	Con grupos paralelos	Con grupos paralelos	Cruzado 4 x 4	Cruzado 4 x 4	Cruzado 3 x 3
Duración	48 semanas	48 semanas	6 semanas	6 semanas	6 semanas
Olodaterol	5 y 10 µg una vez al día	5 y 10 µg una vez al día	5 y 10 µg una vez al día	5 y 10 µg una vez al día	5 y 10 µg una vez al día
Producto de comparación	• Placebo	• Placebo • Formoterol	• Placebo • Formoterol	• Placebo • Tiotropio (HandiHaler®)	• Placebo
Criterios principales de valoración	• AUC <sub>0-3</sub> FEV <sub>1</sub> • FEV <sub>1</sub> valle	• AUC <sub>0-3</sub> FEV <sub>1</sub> • FEV <sub>1</sub> valle • TDI	• AUC <sub>0-12</sub> FEV <sub>1</sub> • AUC <sub>12-24</sub> FEV <sub>1</sub>	• AUC <sub>0-12</sub> FEV <sub>1</sub> • AUC <sub>12-24</sub> FEV <sub>1</sub>	• Tiempo de resistencia al esfuerzo
Criterios secundarios de valoración		• SGRQ	• AUC <sub>0-24</sub> FEV <sub>1</sub>	• AUC <sub>0-24</sub> FEV <sub>1</sub>	• CI • Malestar al respirar (escala de Borg)

\*NCT00782210 / NCT00782509 +NCT00782210 / NCT00782509 \*\*NCT00931385 / NCT00932646 \*\*\*NCT01040689 / NCT01040728 \*\*\*\* NCT01040130 / NCT01040793

<http://clinicaltrials.gov/>



# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

## Perfil de eficacia de odolaterol





### FEV<sub>1</sub> valle en sem12

### Cambio respecto al basal vs placebo





**XXXV**  
**Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**

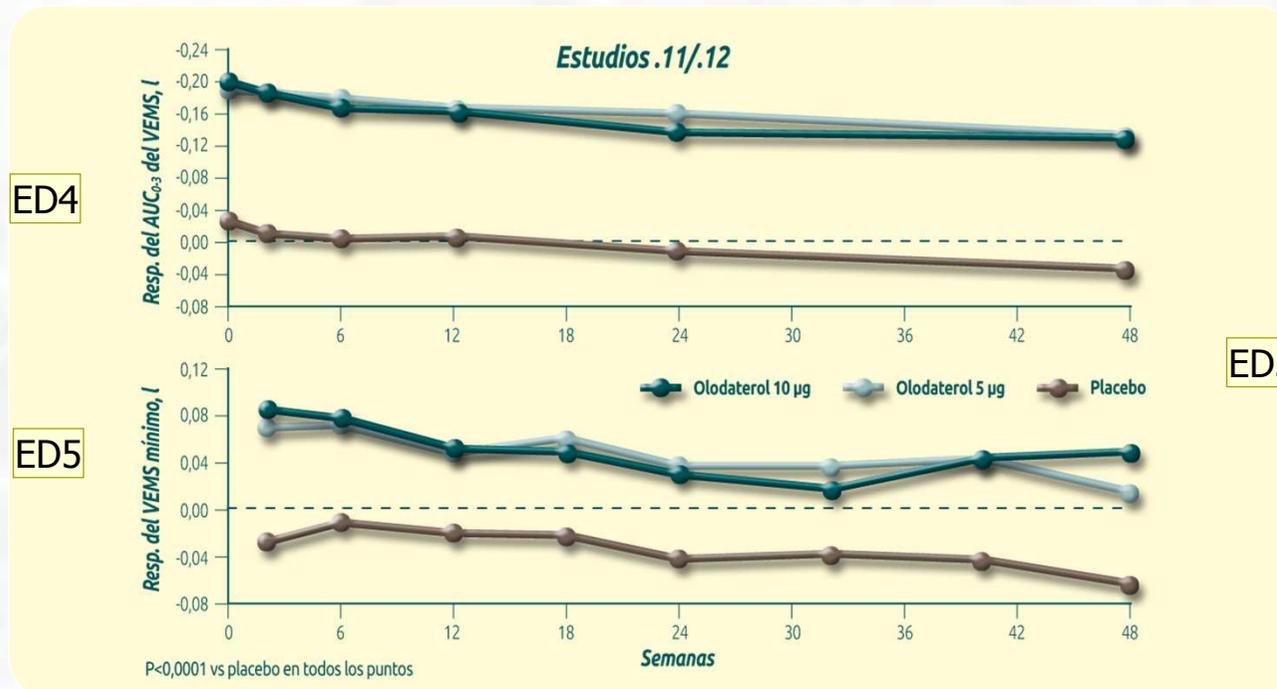
IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
 II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
 Murcia

# Efecto broncodilatador sostenido

## Mejora de la $AUC_{0-3h}$ del $FEV_1$ y el $FEV_1$ valle durante 48 semanas



## Diapositiva 18

---

- ED3** Poner la leyenda en una esquina, no tan en medio de la gráfica  
Esther Donado; 15/10/2014
- ED4** Poner FEV1 AUC0-3 (l)  
Esther Donado; 15/10/2014
- ED5** Poner FEV1 valle (l)  
Esther Donado; 15/10/2014

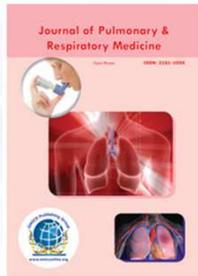


# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

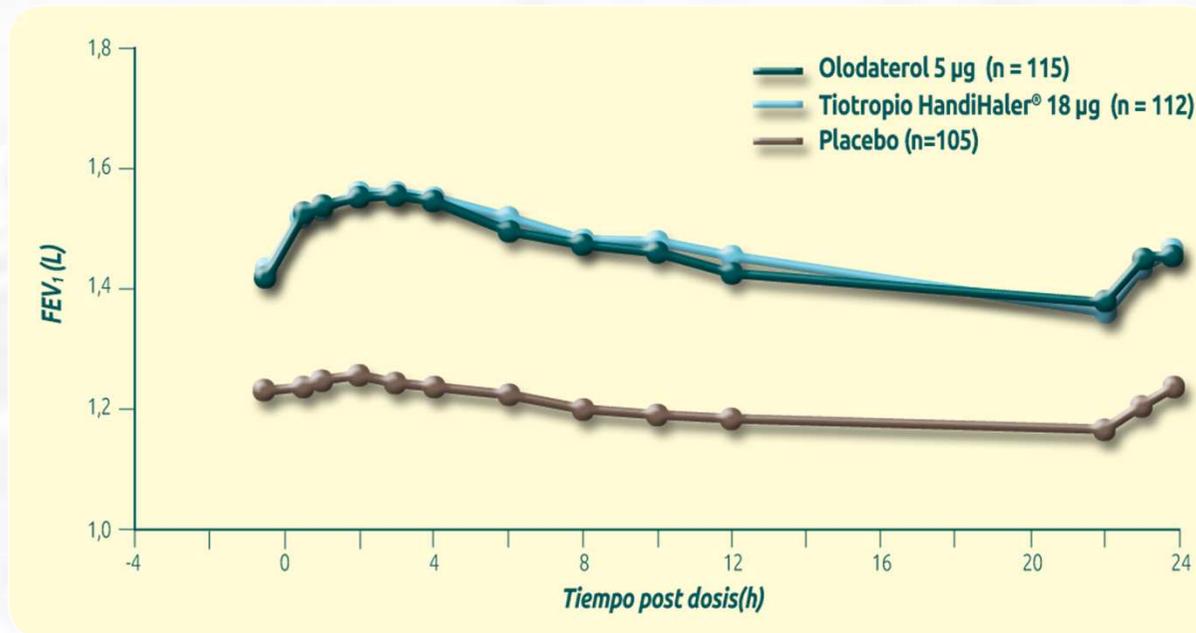
IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia



## Eficacia broncodilatadora comparable a tiotropio



Lange et al. J Pulm Respir Med 2014

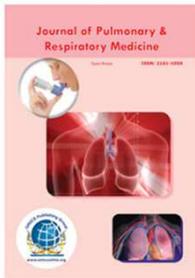


# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

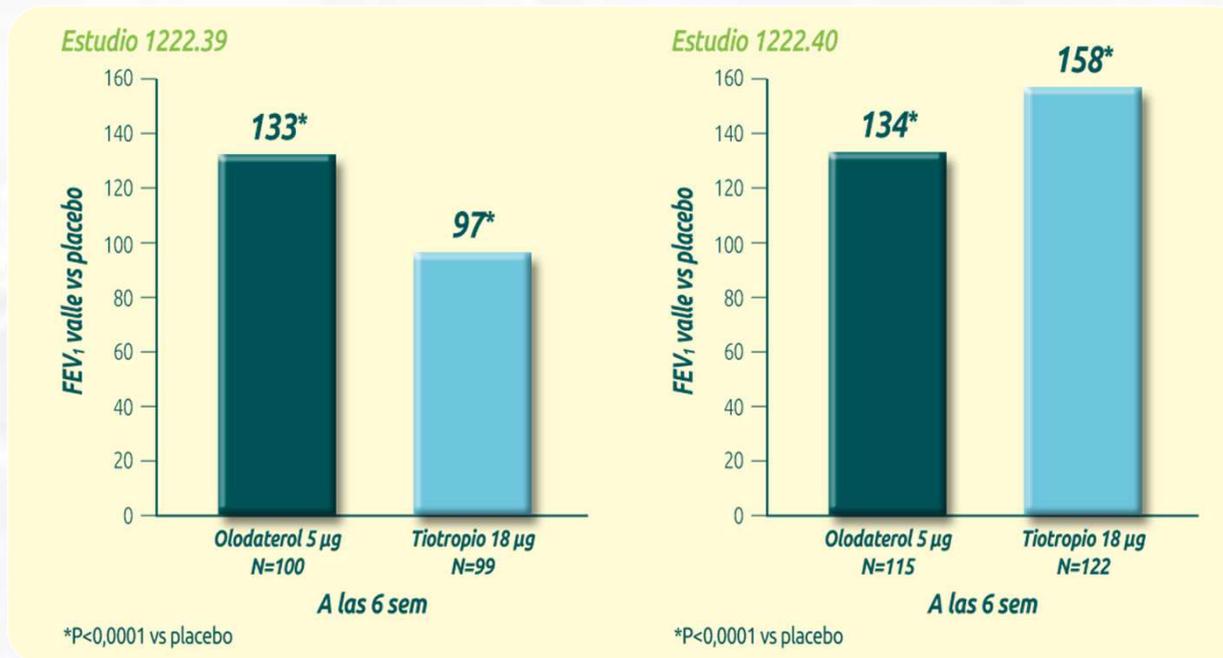
IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia



## Eficacia broncodilatadora comparable a tiotropio



Lange et al. J Pulm Respir Med 2014

Olodaterol ha sido aprobado por la EMA y está pendiente de precio y reembolso en España



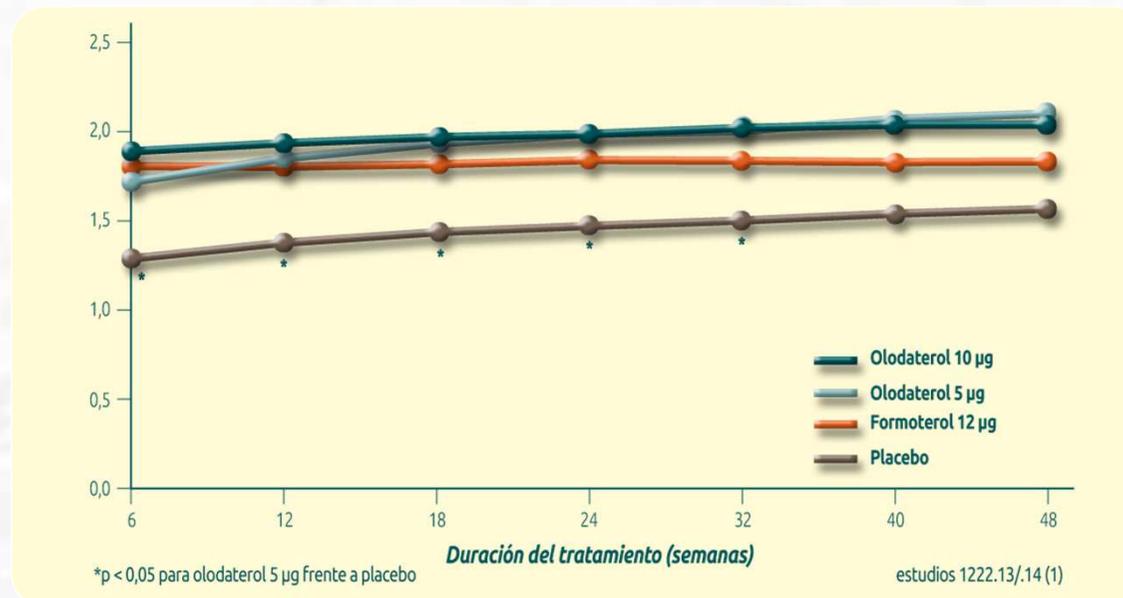
# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

## Disnea: Mejora la puntuación combinada del TDI vs placebo



TDI, *Transitional Dyspnoea Index* (Índice de Disnea Transicional)

estudios 1222.13/.14 (1)

Koch A et al. International Journal of COPD 2014



# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

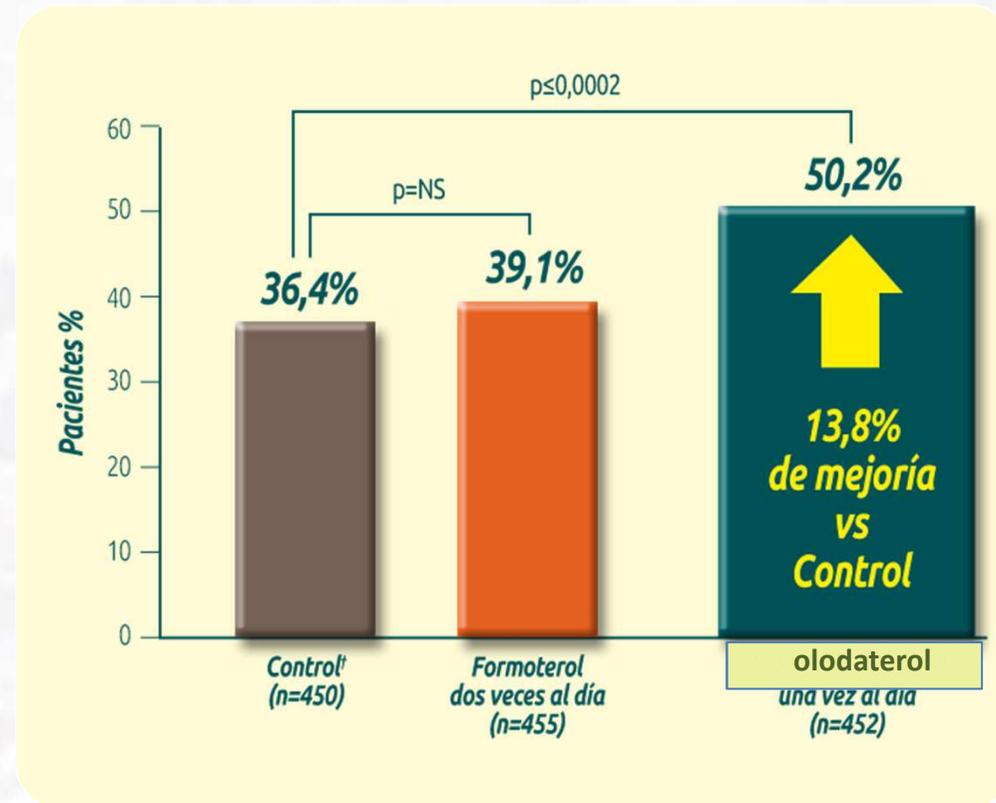
IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

## Efecto sobre calidad de vida

Eficacia demostrada  
en estudios que  
incluyeron pacientes  
con EPOC de  
moderada a grave  
con múltiples  
medicaciones  
concomitantes



Control= Placebo + medicación concomitante de base  
\*Definido como una disminución en la puntuación total del SGRQ desde el inicio ≥4 unidades

Control= Placebo + medicación concomitante de base

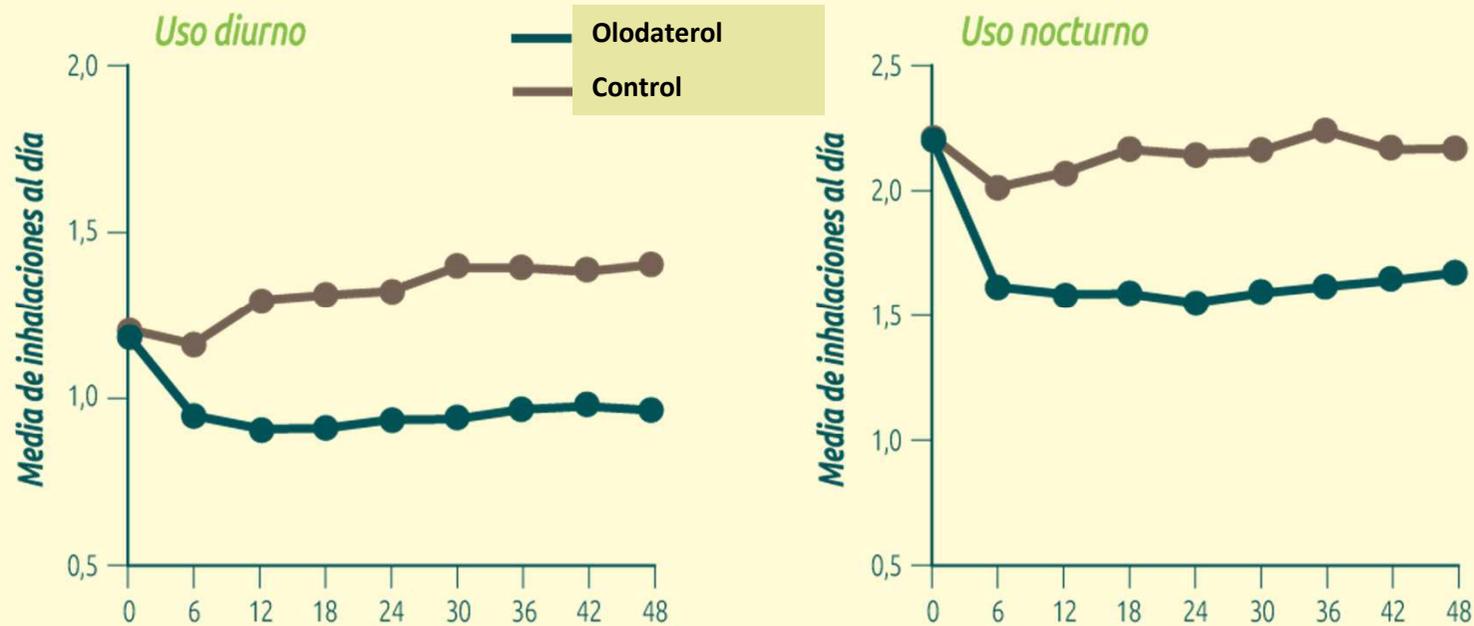
\*Definido como una disminución en la puntuación total del SGRQ desde el inicio ≥4 unidades

Datos de archivo EC BI



## Reducción medicación de rescate

### Reducción del uso diurno y nocturno de medicación de rescate durante las 48 semanas



Estudios 1222.11/.12 (conjunto de datos combinado)

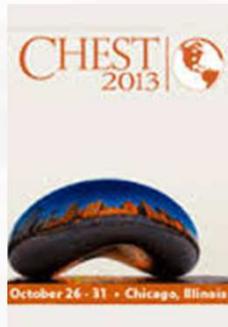


# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

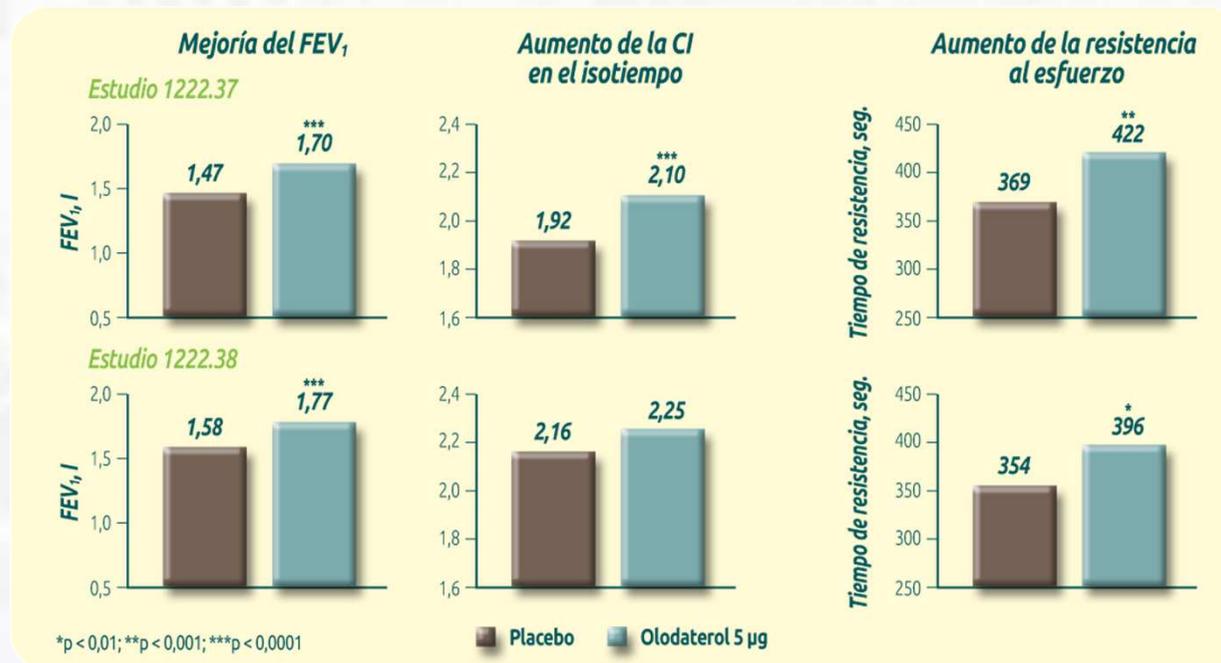
IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia



## Mayor tolerancia al esfuerzo



Chest 2013, 79th Ann Mtg of the American College of Chest Physicians,



## Efectos adversos y mortalidad: Estudios en EPOC tras 48 semanas

	Placebo (n = 885)	Olodaterol 5 µg (n = 876)	Olodaterol 10 µg (n = 883)
Pacientes con cualquier AA, %	70,8	71,0	72,7
AA graves	13,2	12,4	13,5
AA relacionados con el tratamiento definidos por el investigador	8,9	7,2	5,9
AAG	16,4	15,8	16,6
Mortales (durante el tratamiento), % (n)	1,5 (13)	1,5 (13)	1,9 (17)
Potencialmente mortales de forma inmediata	1,0	0,7	1,0
Discapacidad/incapacidad	0,1	0,1	0,5
Con necesidad de hospitalización	14,5	13,9	14,9
Que prolongan la hospitalización	0,6	0,5	1,0
Otros	1,5	1,3	1,1

AA, acontecimiento adverso; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AAG, acontecimiento adverso grave

AA, acontecimiento adverso; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AAG, acontecimiento adverso grave

McGarvey L, et al. *Poster P3633*, ERS 2013;  
 Datos de archivo: IEC: 1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14



**XXXV**  
**Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

## **olodaterol**

*En los estudios fase III, la mejora en la función pulmonar...*

**Ocurre a los 5' de la inhalación** ✓

**Se mantiene durante 24 horas** ✓

**Se mantiene durante las 48 semanas** ✓

**Es comparable a tiotropio** ✓

**Administrado con Respimat** ✓



# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

## Respimat<sup>®</sup> es una nueva generación de inhaladores

- El Respimat<sup>®</sup> SMI es un inhalador de última generación sin propelentes desarrollado por Boehringer Ingelheim que constituye una innovación en el tratamiento de inhalación
- Administra una dosis exacta de medicamento en forma de vapor suave
- Diseñado para resolver problemas tales como:
  - Depósito pulmonar del fármaco limitado
  - Tener que contar con una coordinación adecuada del paciente para que la inhalación sea eficaz
- La dosis recomendada es dos inhalaciones del nebulizador una vez al día



[www.respimat.com](http://www.respimat.com)

SMI, Soft Mist<sup>™</sup> Inhaler (Inhalador Soft Mist<sup>™</sup>)



# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

## Respimat® es una nueva generación de inhaladores



- Minimiza el impacto orofaríngeo ✓
- Independiente del Flujo Inspiratorio ✓
- Mayor depósito pulmonar ✓
- Facilita la coordinación durante la inhalación ✓
- El preferido por sus pacientes ✓

J of Aerosol Medicine, 2005;18(3):264-72.

.Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary drug delivery, 2014.

J Aerosol Med. 2005; 18:273-282.

.International Journal of COP D 2009;4 381-390 .



# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia

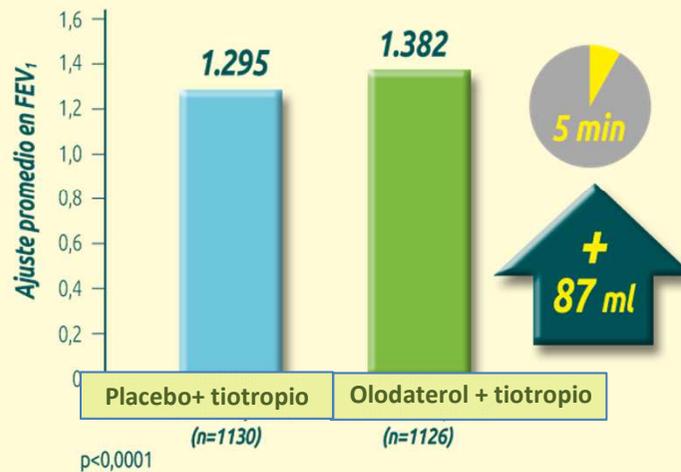


19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

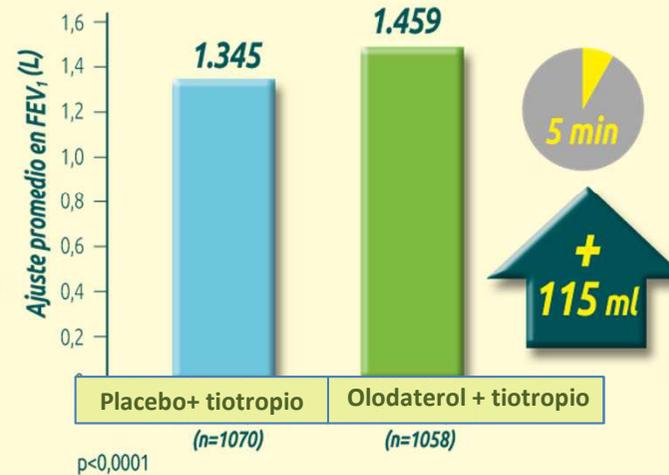


## Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat<sup>®</sup> and tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies

*Mejoría significativa en el FEV<sub>1</sub>  
a los 5 minutos postdosis al día 1*

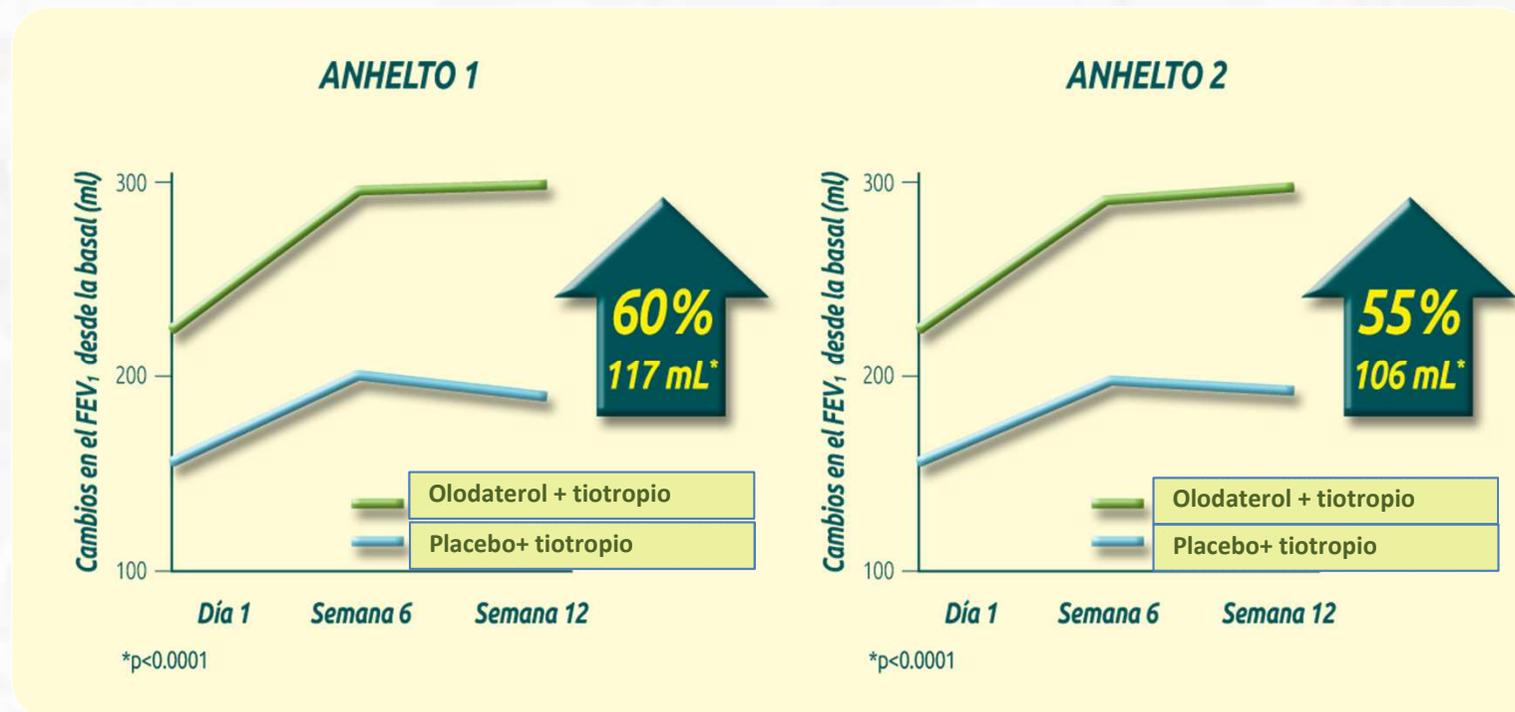


*Mejoría significativa en el FEV<sub>1</sub>  
a los 5 minutos postdosis a la semana 12*





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





**XXXV**  
**Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
 II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia

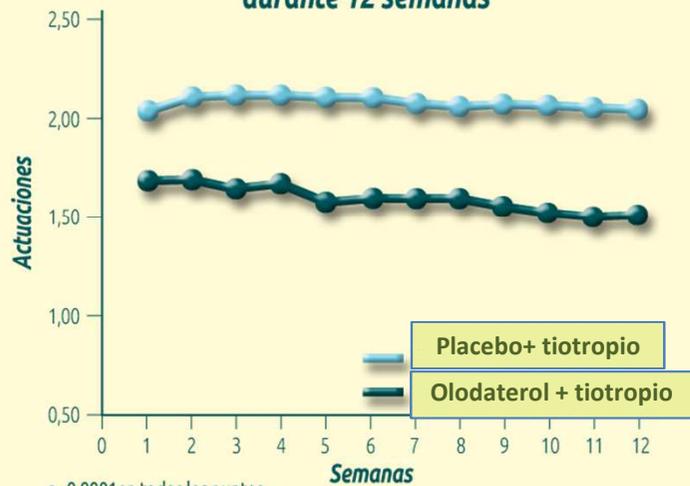


19-21 Noviembre 2014  
 Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
 Murcia

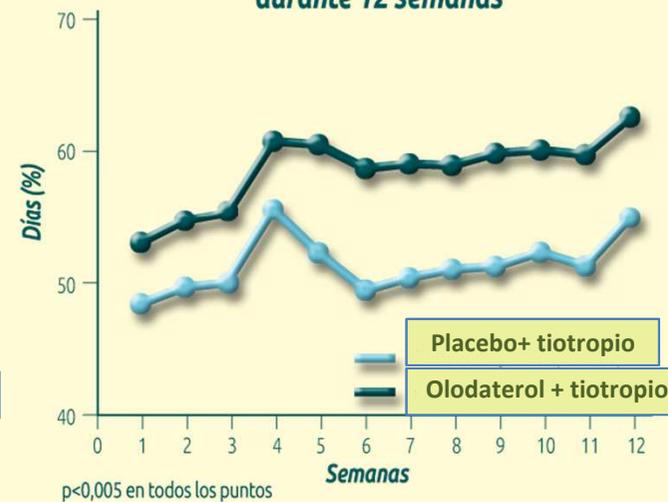


**Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies**

*Uso de broncodilatadores de acción corta durante 12 semanas*



*Días sin broncodilatadores de acción corta durante 12 semanas*





# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

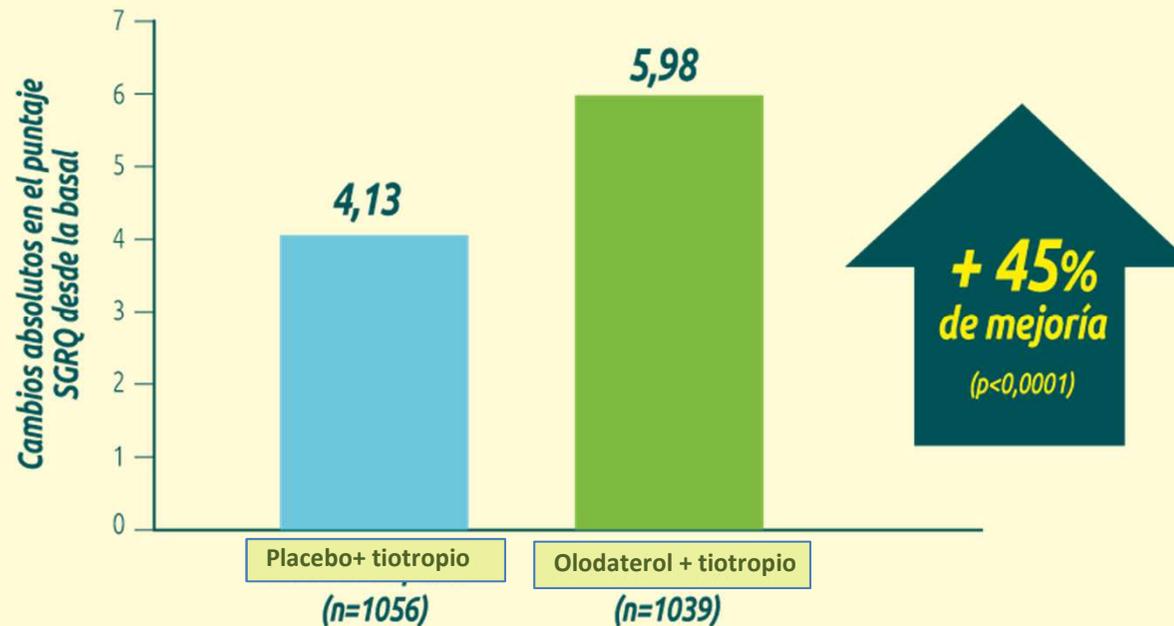
IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia



## Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat<sup>®</sup> and tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies



# Programa de ensayos clínicos de fase III de tiotropio + olodaterol

# Programa de ensayos clínicos de fase IIIa de tiotropio + olodaterol: TOviTO™

Estudio	Eficacia y seguridad		Función pulmonar durante 24 horas	Esfuerzo	
	TONADO 1+2		VIVACITO	MORACTO	TORRACTO
	1237.5 / 6 NCT01431274 / NCT01431287	1237.22 Estudio japonés NCT01536262	1237.20 NCT01559116	1237.13 / 14 NCT01533922/ NCT01533935	1237.15 NCT01525615
Diseño	Con grupos paralelos	Con grupos paralelos	Cruzado incompleto 4 x 4	Cruzado incompleto 4 x 4	Con grupos paralelos
Duración	52 semanas	52 semanas	6 semanas	6 semanas	12 semanas
ADF de tiotropio + olodaterol una vez al día	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 / 5 µg</li> <li>• 5 / 5 µg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 / 5 µg</li> <li>• 5 / 5 µg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 / 5 µg</li> <li>• 5 / 5 µg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 / 5 µg</li> <li>• 5 / 5 µg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 / 5 µg</li> <li>• 5 / 5 µg</li> </ul>
Producto de comparación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropio 2,5 y 5 µg</li> <li>• Olodaterol 5 µg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> <li>• Olodaterol 5 µg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> <li>• Olodaterol 5 µg</li> <li>• Tiotropio 2,5 y 5 µg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> <li>• Olodaterol 5 µg</li> <li>• Tiotropio 5 µg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> </ul>
Criterios principales de valoración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC<sub>0-3</sub> del VEMS</li> <li>• VEMS mínimo</li> <li>• SGRQ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguridad a largo plazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC<sub>0-24</sub> del VEMS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CI</li> <li>• Tiempo de resistencia al esfuerzo (CEACC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de resistencia al esfuerzo (CEACC)</li> </ul>
Criterios secundarios de valoración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TDI</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC<sub>0-12</sub> del VEMS</li> <li>• AUC<sub>12-24</sub> del VEMS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malestar al respirar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ESWT</li> </ul>

AUC<sub>0-3h</sub>, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de 0 a 3 horas; AUC<sub>0-24h</sub>, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de 0 a 24 horas; AUC<sub>12-24h</sub>, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de 12 a 24 horas; CEACC, cicloergometría a carga constante; ESWT, *endurance shuttle walk test* (prueba de marcha constante de lanzadera); VEMS, volumen espiratorio máximo en el primer segundo; CI, capacidad inspiratoria; NCT, *National Clinical Trial* (Ensayo Clínico Nacional estadounidense); SGRQ, *St. George's Respiratory Questionnaire* (Cuestionario Respiratorio del Hospital St. George)

# Programa de ensayos clínicos de fase IIIb de tiotropio + olodaterol: TOviTO™

Estudio	Reagudización	Seretide®	Actividad	VEMS / SGRQ
	DYNAGITO™	ENERGITO™	PHYSACTO™	OTEMTO™
	1237.19/21	1237.11	1237.16	1237.25/26
Diseño	Con grupos paralelos	Cruzado	Con grupos paralelos	Con grupos paralelos
Duración	64-72 semanas	6 semanas	12/24 semanas	12 semanas
ADF de tiotropio + olodaterol una vez al día	1 dosis	2 dosis	1 dosis	2 dosis
Producto de comparación	Tiotropio 5 µg	Seretide 250/50, Seretide 500/50,	Tiotropio 5 µg, Placebo	Tiotropio 5 µg, Placebo
Criterios principales de valoración	Tiempo hasta la primera reagudización	AUC <sub>0-12h</sub> del VEMS	Tiempo de resistencia (ESWT)	VEMS / SGRQ
Criterios secundarios de valoración	Número de pacientes con ≥ 1 reagudización Mortalidad por cualquier causa	AUC <sub>0-24h</sub> del VEMS	Actividad Función pulmonar	Por determinar

AUC<sub>0-12h</sub>, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de 0 a 12 horas; AUC<sub>0-24h</sub>, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de 0 a 24 horas; ESWT, *endurance shuttle walk test* (prueba de marcha constante de lanzadera); ADF, asociación en dosis fijas; VEMS, volumen espiratorio máximo en el primer segundo; SGRQ, *St. George's Respiratory Questionnaire* (Cuestionario Respiratorio del Hospital St. George)



# XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna  
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014  
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas  
Murcia

# GRACIAS POR SU ATENCIÓN

