



IX Reunión **EPOC**

13 y 14 de Marzo del 2014

MESA REDONDA: tratamiento II

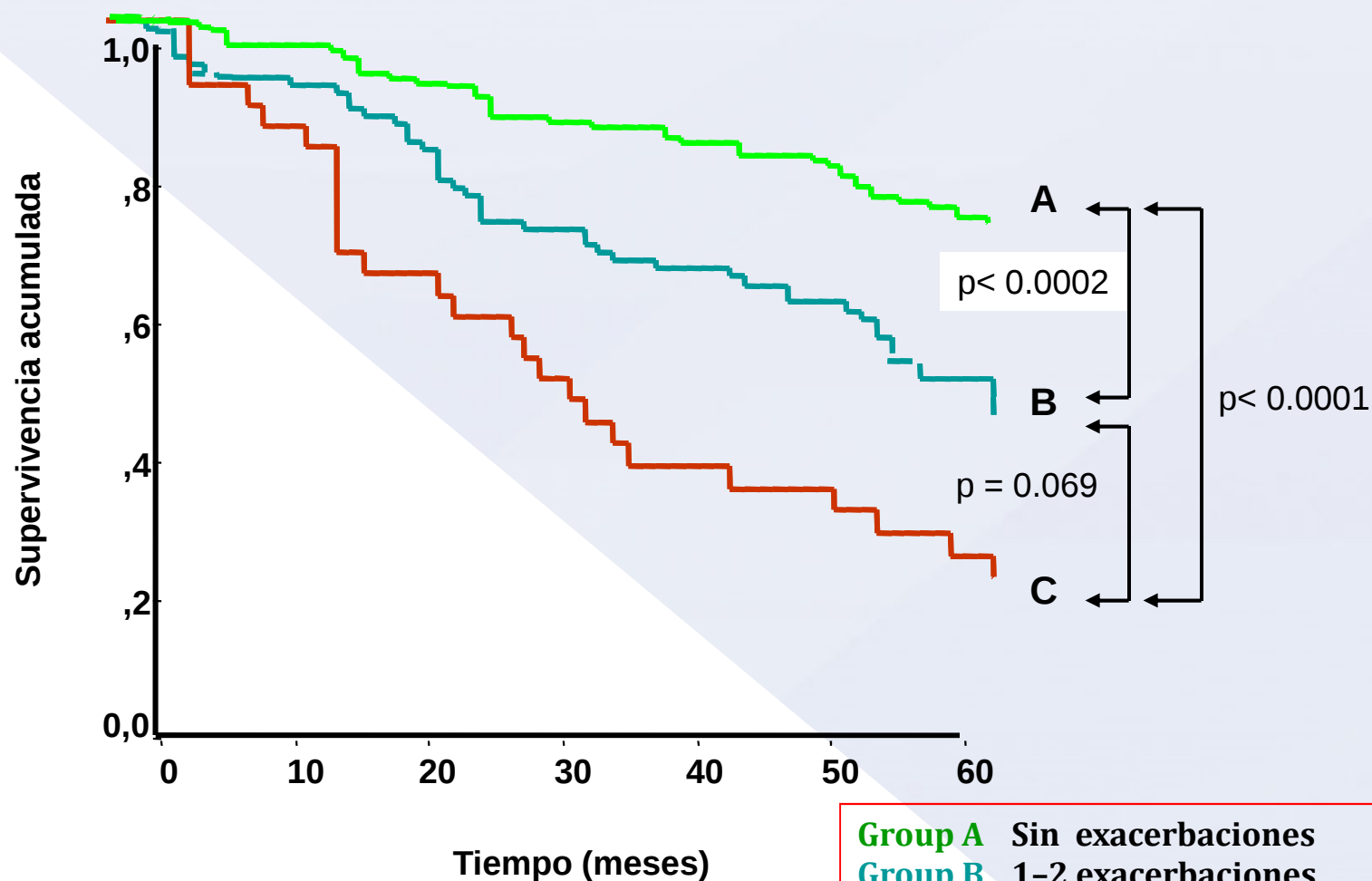
JC Martín Escudero



Inhibidores de la Fosfodiesterasa IV: ROFLUMILAST.

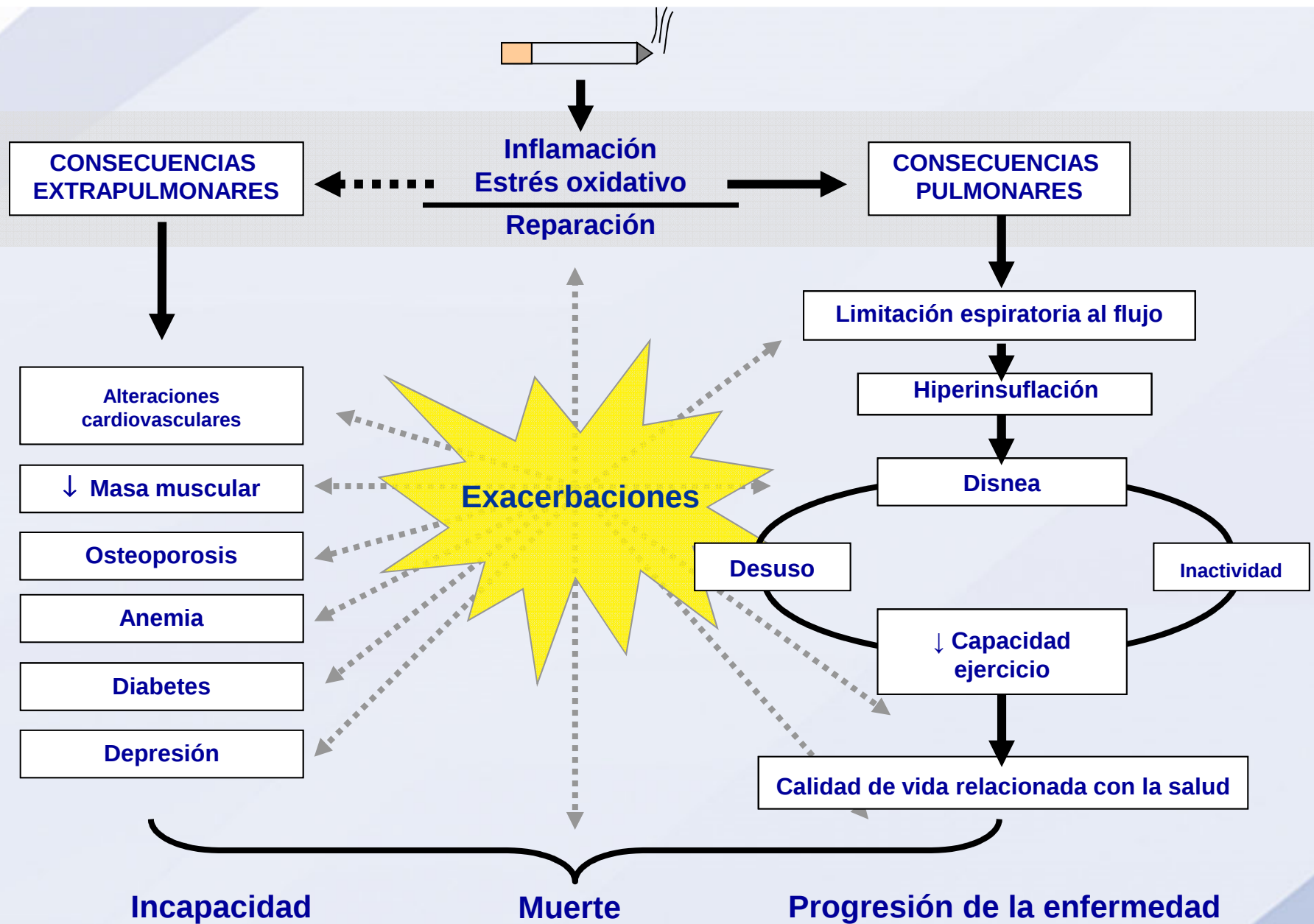
JC Martín Escudero

CONSECUENCIAS de las EXACERBACIONES: MORTALIDAD



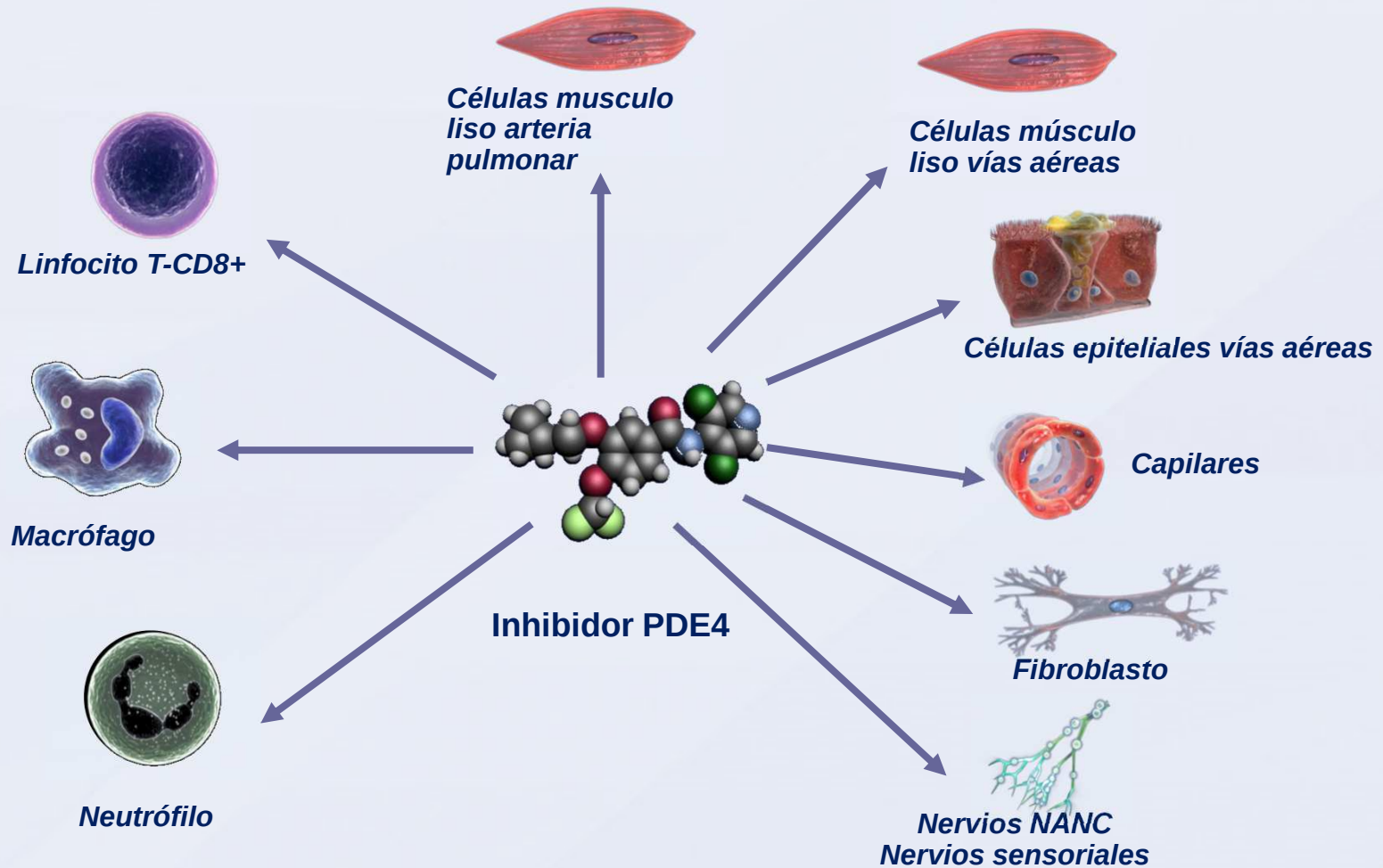
Soler-Cataluña JJ, et al. *Thorax*. 2005;60:925-931.

Group A Sin exacerbaciones
Group B 1-2 exacerbaciones
requieren
hospitalización
Group C >3 exacerbaciones
requieren
hospitalización

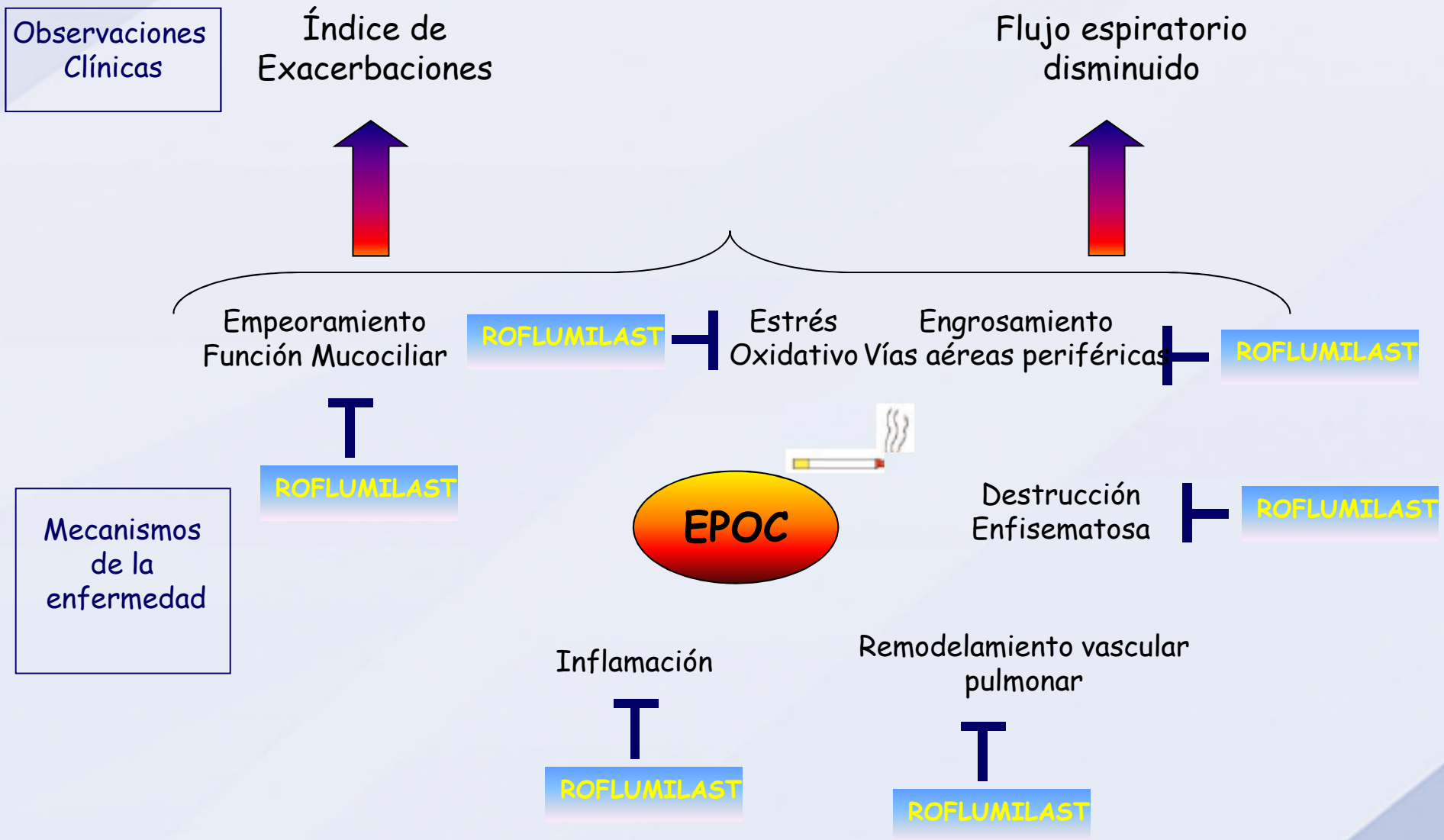


INHIBIDOR DE LA PDE4
ROFLUMILAST

LOS INHIBIDORES DE LA PDE4 POSEEN MÚLTIPLES ACCIONES EN LA EPOC



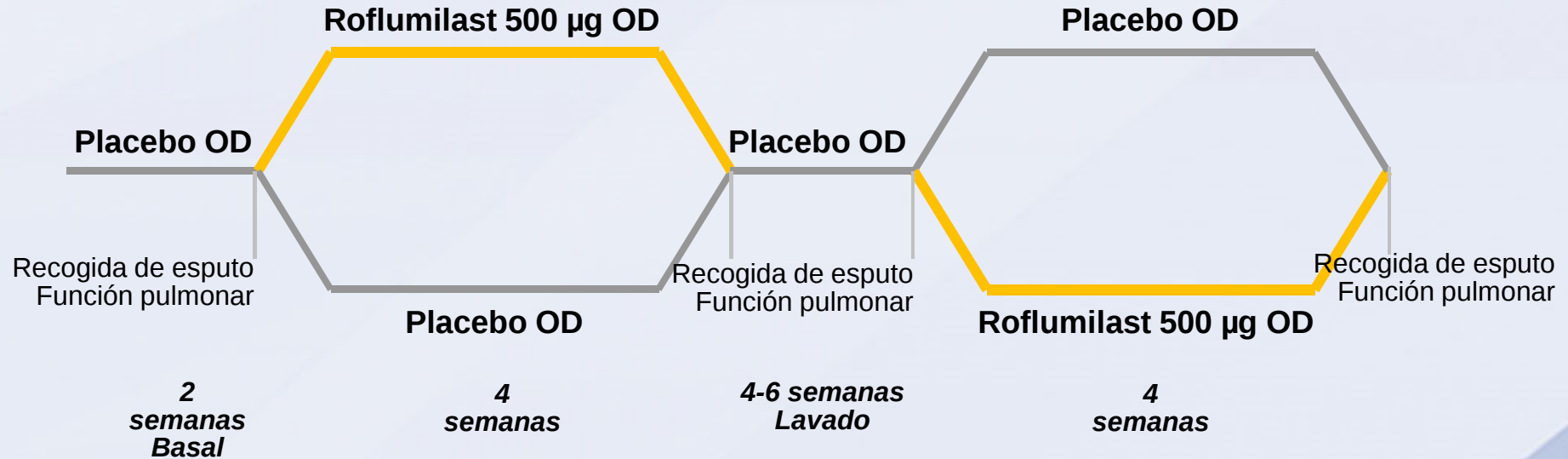
ROFLUMILAST en EPOC: Mecanismo de Acción



Roflumilast:

efectos antiinflamatorios en esputo

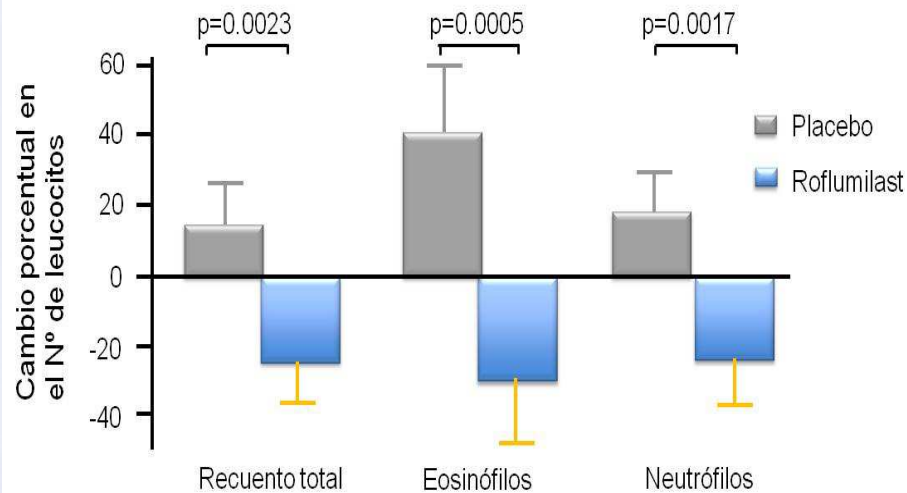
- Estudio doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado (2 períodos)
- 38 pacientes
 - EPOC durante ≥ 12 meses; 45-75 años
 - FEV_1/FVC Post-broncodilatador $\leq 70\%$ y FEV_1 35-75% del previsto



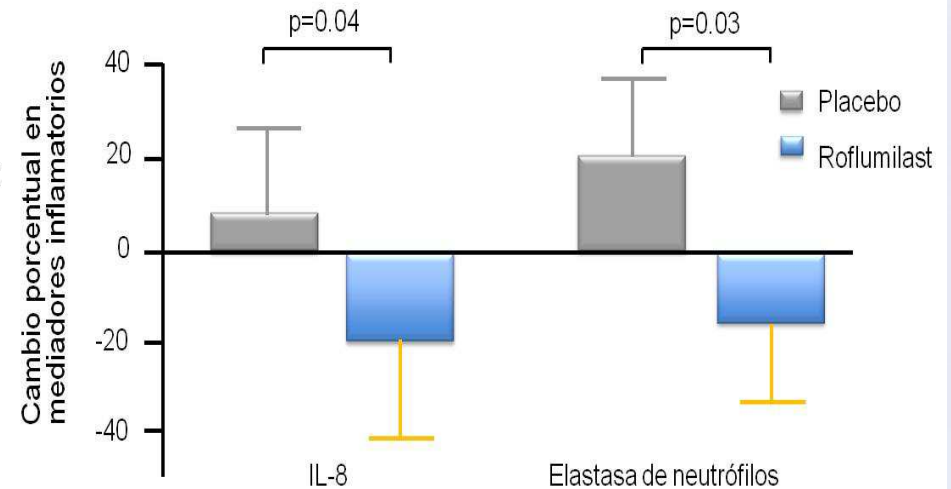
Grootendorst DC, et al. Thorax. 2007;62:1081-1087.

Efectos antiinflamatorios en esputo

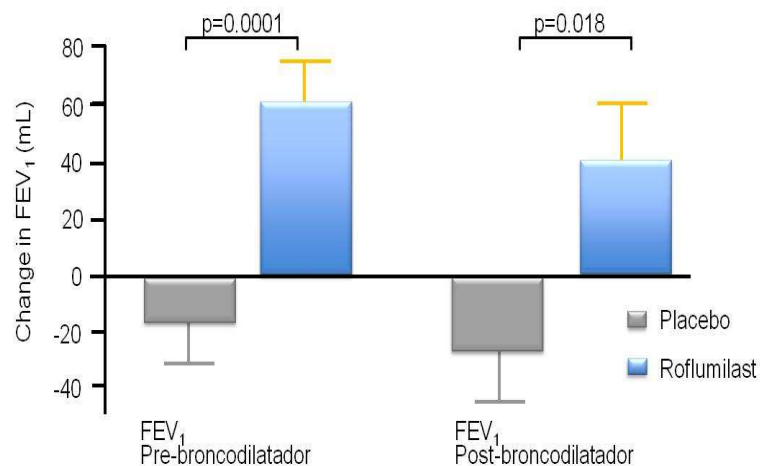
RECuento DE LEUCOCITOS EN ESPUTO



MEDIADORES INFLAMATORIOS EN ESPUTO



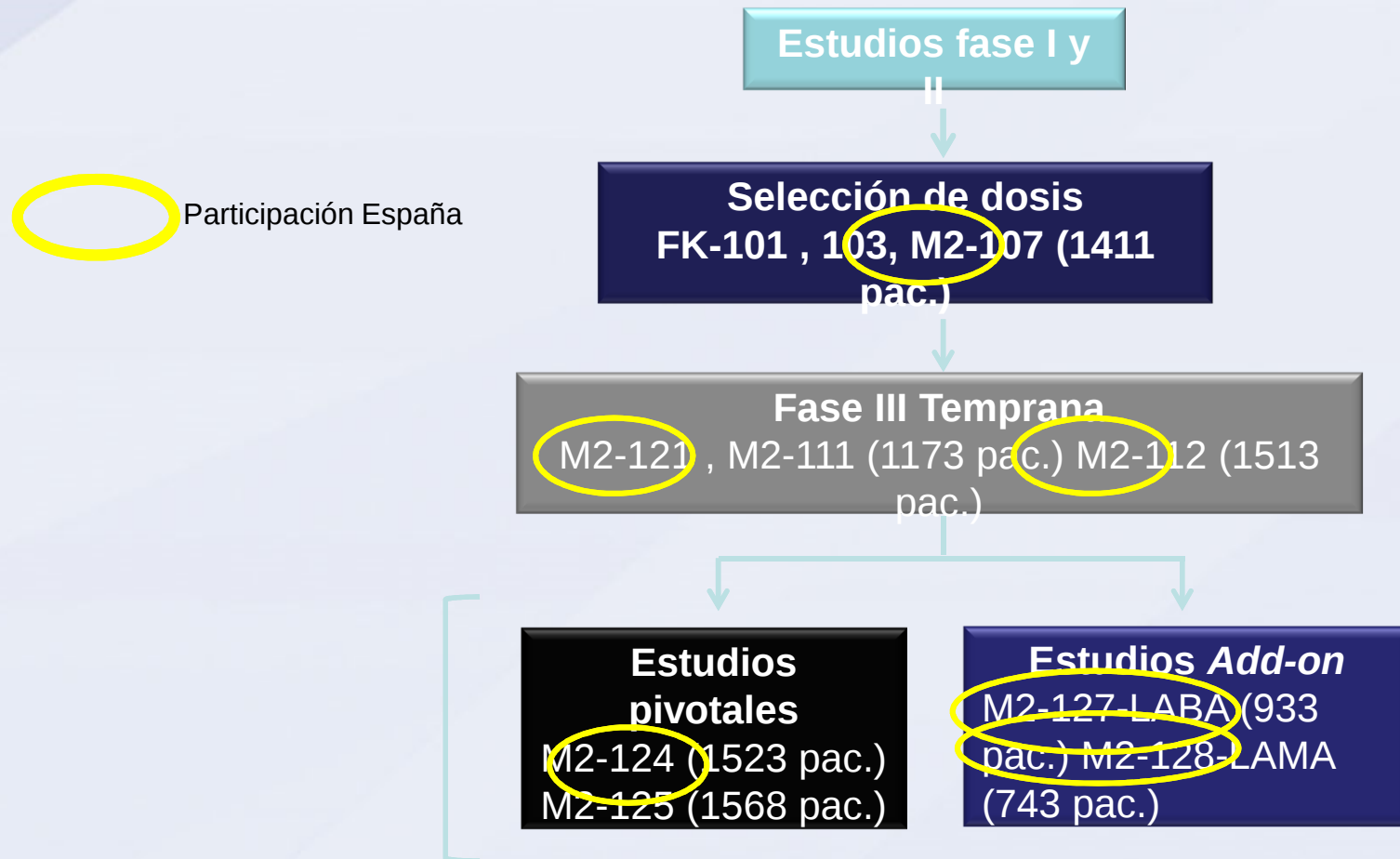
FUNCIÓN PULMONAR



DESARROLLO CLÍNICO DE ROFLUMILAST

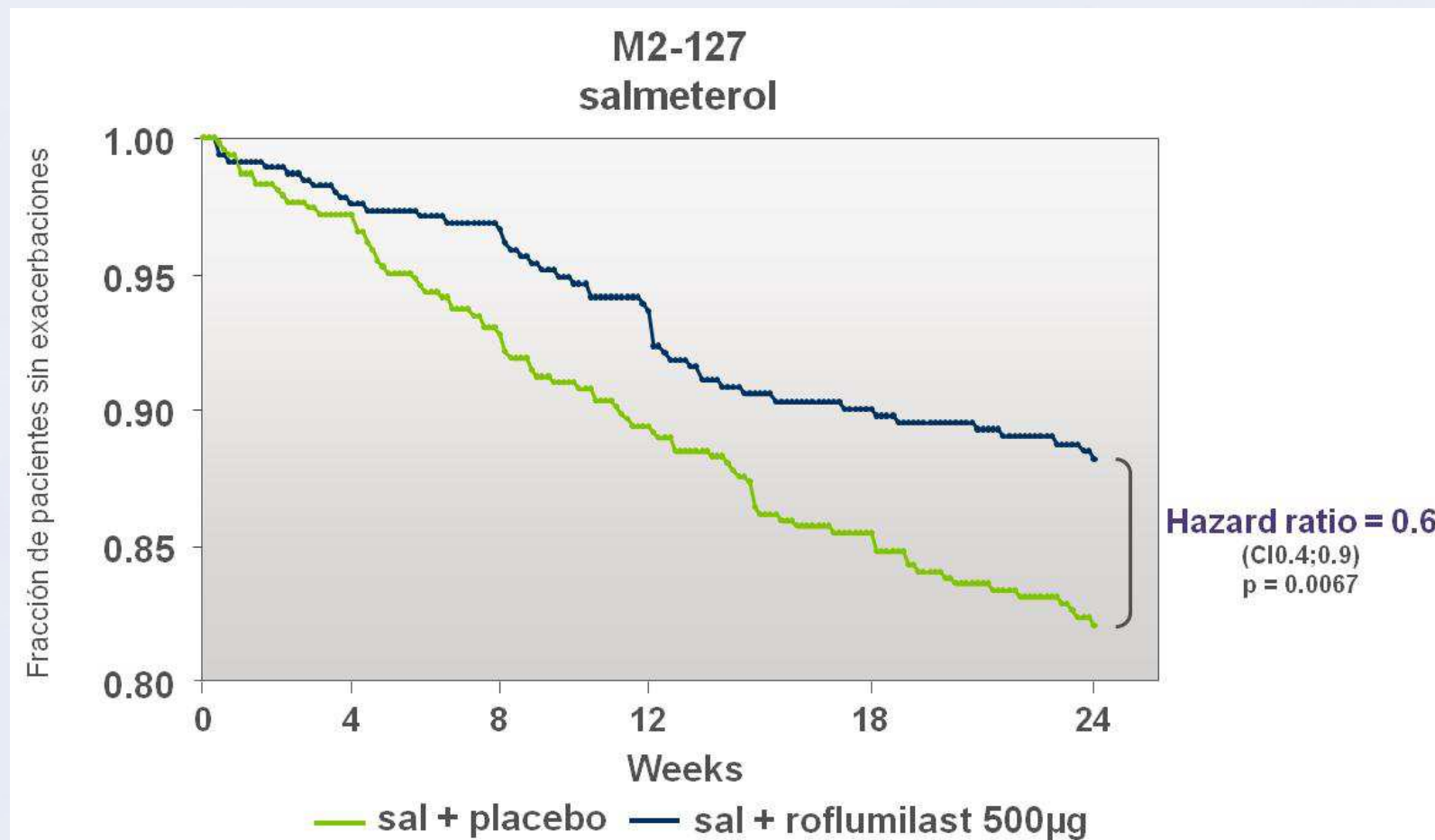
Estudios clínicos de Roflumilast

Desarrollo clínico



Tiempo hasta 1ª exacerbación de EPOC

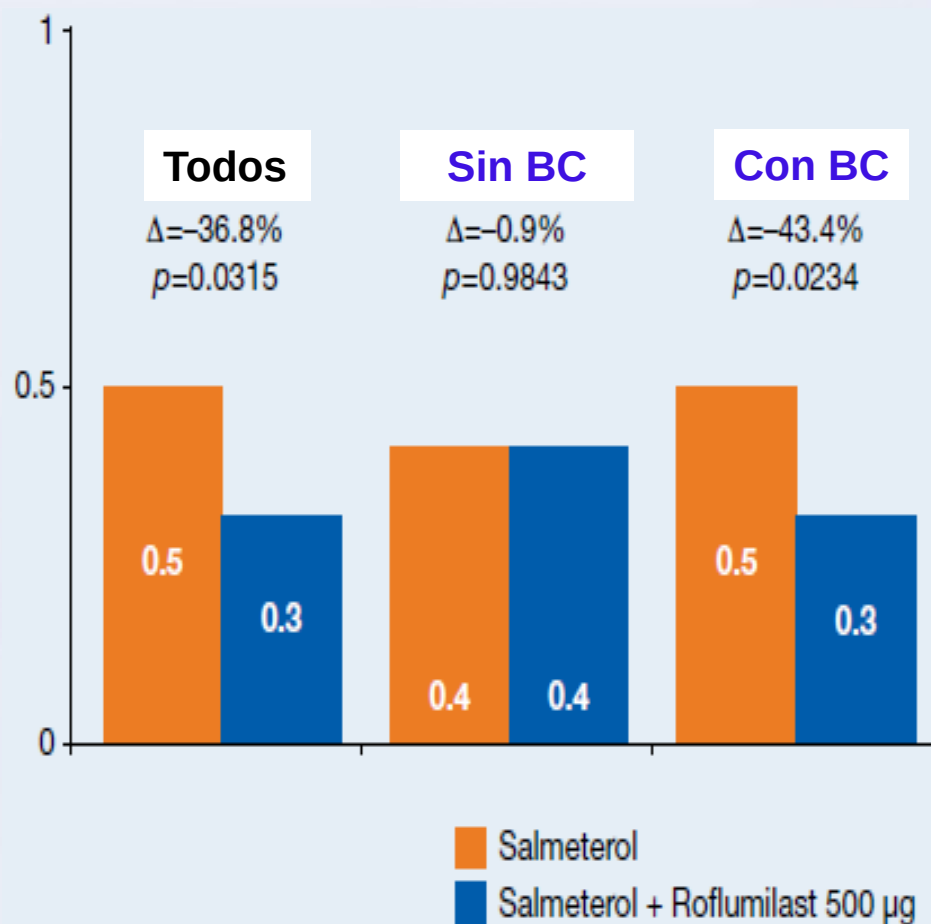
Gravedad de la exacerbación: moderada y grave



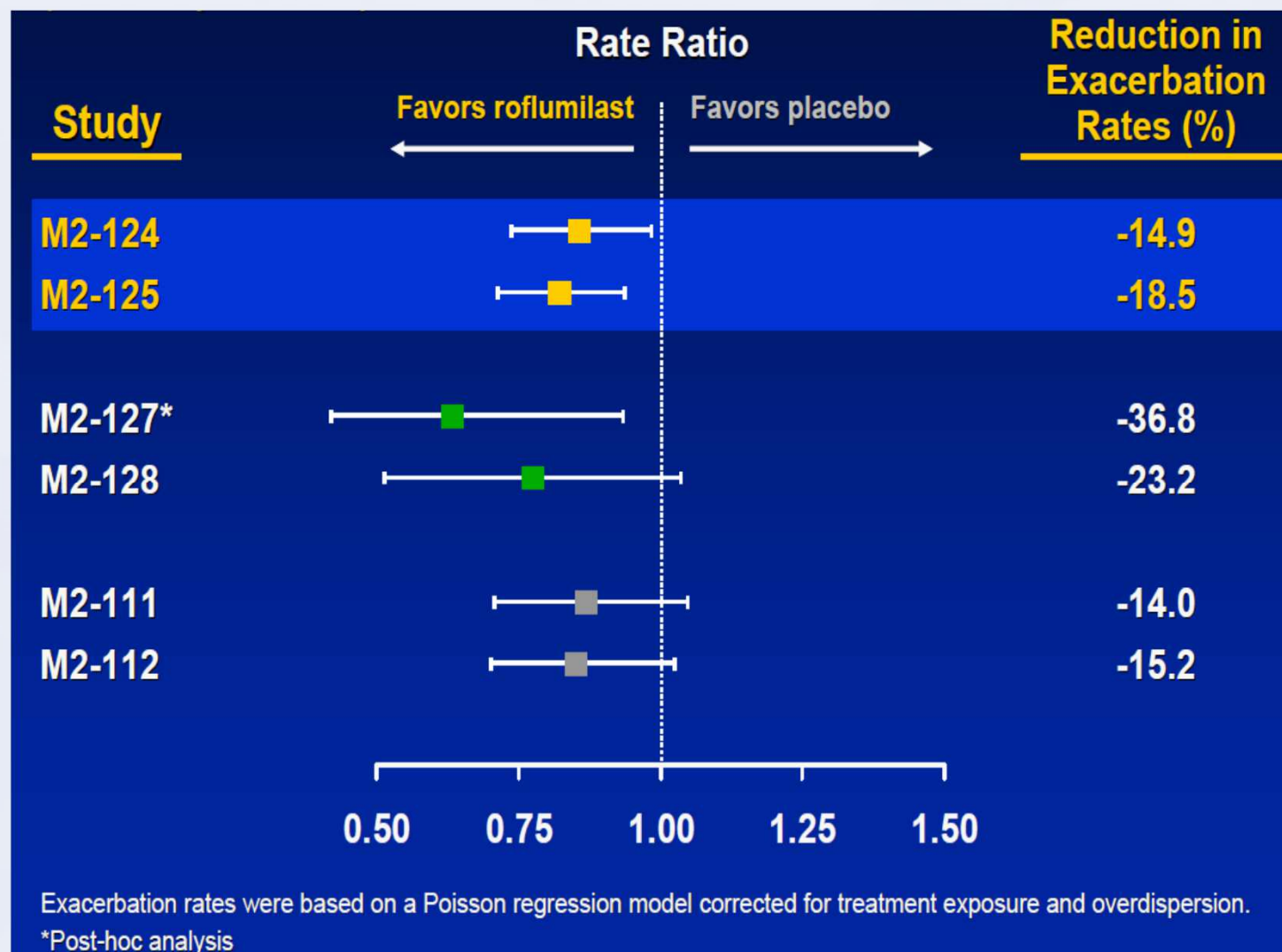
Un hazard ratio < 1 significa un menor riesgo para el tratamiento activo

Exacerbaciones moderadas y graves:

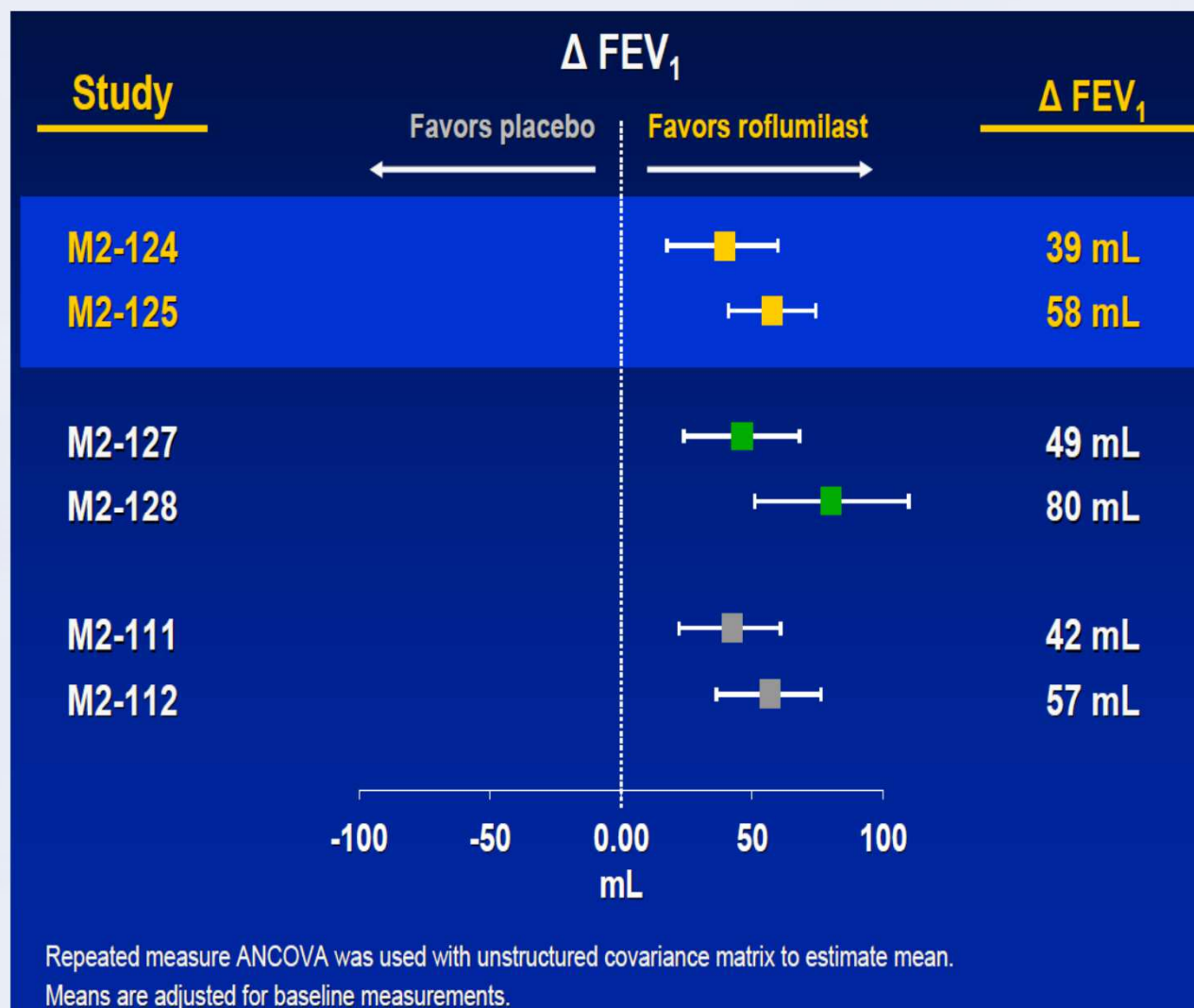
Población total y con/sin Bronquitis Crónica (BC)



Reducción consistente entre estudios de Exacerbaciones moderadas-graves



Mejorías consistentes y significativas en el FEV_1 pre-broncodilatador



Resumen Eficacia Clínica

- ▶ Más de 5.700 pacientes con la dosis de 500 µg/día.
- ▶ Resultados consistentes entre los estudios en reducción de exacerbaciones y mejoría de la función pulmonar (FEV1)
 - ▶ Los estudios M2-124 y M2-125 frente a placebo
 - ▶ Los estudios M2-127/M2-128 añadido a terapia con Salmeterol y Tiotropio.
- ▶ Demostración consistente de eficacia en pacientes bien caracterizados con EPOC y síntomas de bronquitis crónica

SEGURIDAD

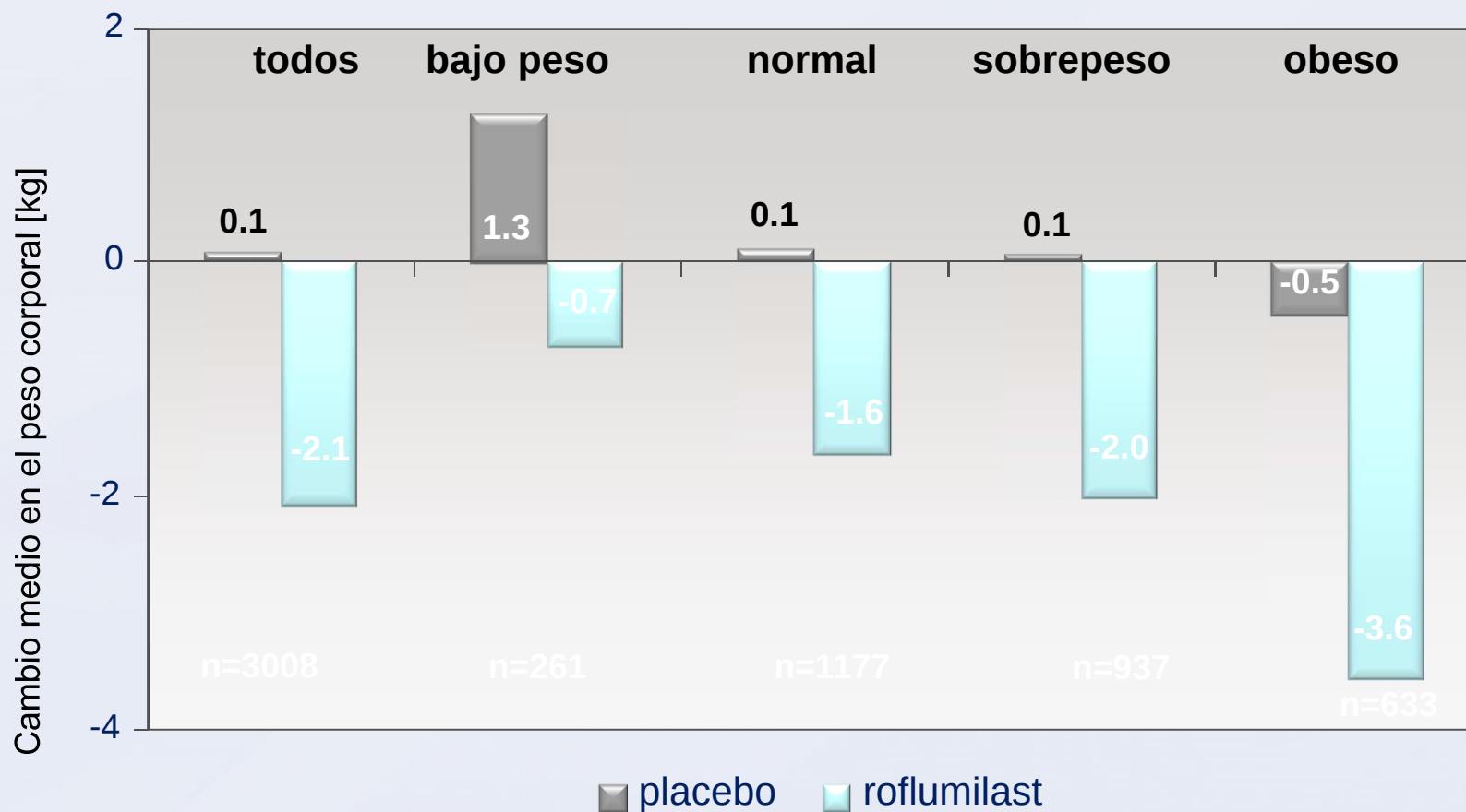
INCIDENCIA de AAs ($\geq 2.5\%$)

	M2-124		M2-125	
	roflumilast 500µg (n=769)	placebo (n=755)	roflumilast 500µg (n=778)	placebo (n=790)
COPD	9%	11%	11%	15%
Diarrea	8%	3%	9%	3%
Pérdida de peso	12%	3%	8%	3%
Nasofaringitis	7%	7%	5%	6%
Infec tracto respiratorio sup	2%	3%	4%	5%
Cefalea	3%	2%	3%	1%
Neumonía	2%	2%	3%	2%
Dolor espalda	4%	3%	3%	2%
Bronquitis	5%	5%	3%	3%
Nauseas	5%	2%	3%	2%
Hipertension Arterial	3%	4%	2%	3%
Insomnio	2%	1%	2%	2%
Descenso Apetito	3%	<1%	2%	<1%
Gripe	4%	2%	2%	3%

Calverley PMA, Rabe KF, et al. Lancet 2009;374:685–694

CAMBIO EN PESO CORPORAL EN FUNCIÓN DEL IMC BASAL

M2-124 & M2-125 – análisis conjunto



Categorías IMC: bajo peso ≤ 18 ; normal, 18 a ≤ 25 ; sobrepeso, 25 a ≤ 30 ; obeso, > 30 kg/m²

GesEPOC: tratamiento

254

M. Miravittles et al / Arch Bronconeumol. 2012;48(7):247-257

Tabla 3

Tratamiento farmacológico de la EPOC según fenotipos y niveles de gravedad (I-IV)

Fenotipo	Estadio de gravedad			
	I	II	III	IV
A No agudizador con enfisema o BC	LAMA o LABA SABA o SAMA ^a	LAMA o LABA LABA + LABA	LAMA + LABA	LAMA + LABA + Teofilina
B Mixto EPOC-asma	LABA + CI	LABA + CI	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina o IPE4 si hay expectoración)
C Agudizador con enfisema	LAMA o LABA	(LAMA o LABA) + CI LABA + LABA LABA o LABA	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina)
D Agudizador con BC	LAMA o LABA	(LAMA o LABA) + (CI o IPE4) LABA + LABA LABA o LABA	LAMA + LABA + (CI o IPE4) (LAMA o LABA) + CI + IPE4 (Valorar añadir carbocisteína)	LAMA + LABA + (CI o IPE4) LABA + LABA + CI + IPE4 (Valorar añadir carbocisteína) (Valorar añadir teofilina) (Valorar añadir antibióticos)

BC: bronquitis crónica; SABA: beta-2 agonista de corta duración; SAMA: anticolinérgico de corta duración; CI: corticosteroide inhalado; LAMA: anticolinérgico de larga duración; LABA: beta-2 agonista de larga duración; IPE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4.

^a En caso de síntomas intermitentes



Roflumilast for the Treatment of COPD in an Asian Population

A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study

Jinping Zheng, MD; Jinghua Yang, MSc; Xiangdong Zhou, MD; Li Zhao, PhD; Fuxin Hui, BSc; Haoyan Wang, MD; Chunxue Bai, MD, PhD, FCCP; Ping Chen, BSc; Huiping Li, PhD, FCCP; Jian Kang, MD, PhD, FCCP; Manja Brose, MSc; Frank Richard, MD; Udo-Michael Goehring, MD; and Nanshan Zhong, MD

- Los estudios de roflumilast estaban hechos en poblaciones europeas y norteamericanas.
- En población china tiene efectos similares.

Benefits and harms of roflumilast in moderate to severe COPD

Tsung Yu, Kevin Fain, Cynthia M Boyd, et al.

Thorax published online December 17, 2013
doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204155

- La probabilidad de que roflumilast proporcione beneficio neto se aproxima a 0 %, para las diferentes categorías de edad, en hombres y mujeres, con diferentes riesgos de exacerbaciones.
- **Sólo en la prevención de las exacerbaciones graves** hubo una probabilidad de >50 % de que roflumilast proporcione beneficio, **si el riesgo inicial de tener al menos una exacerbación severa al año supera el 22%.**
- **Roflumilast sólo proporciona un beneficio neto para los pacientes con alto riesgo de exacerbaciones graves.**

