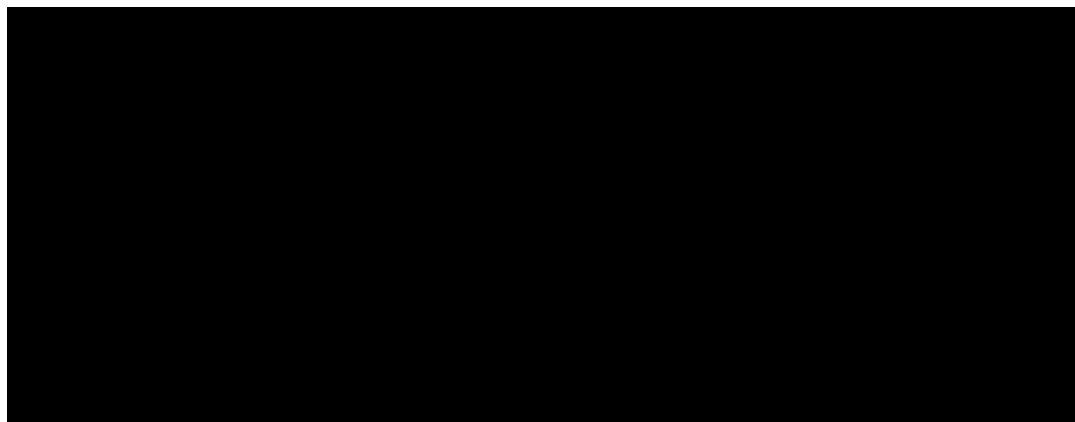


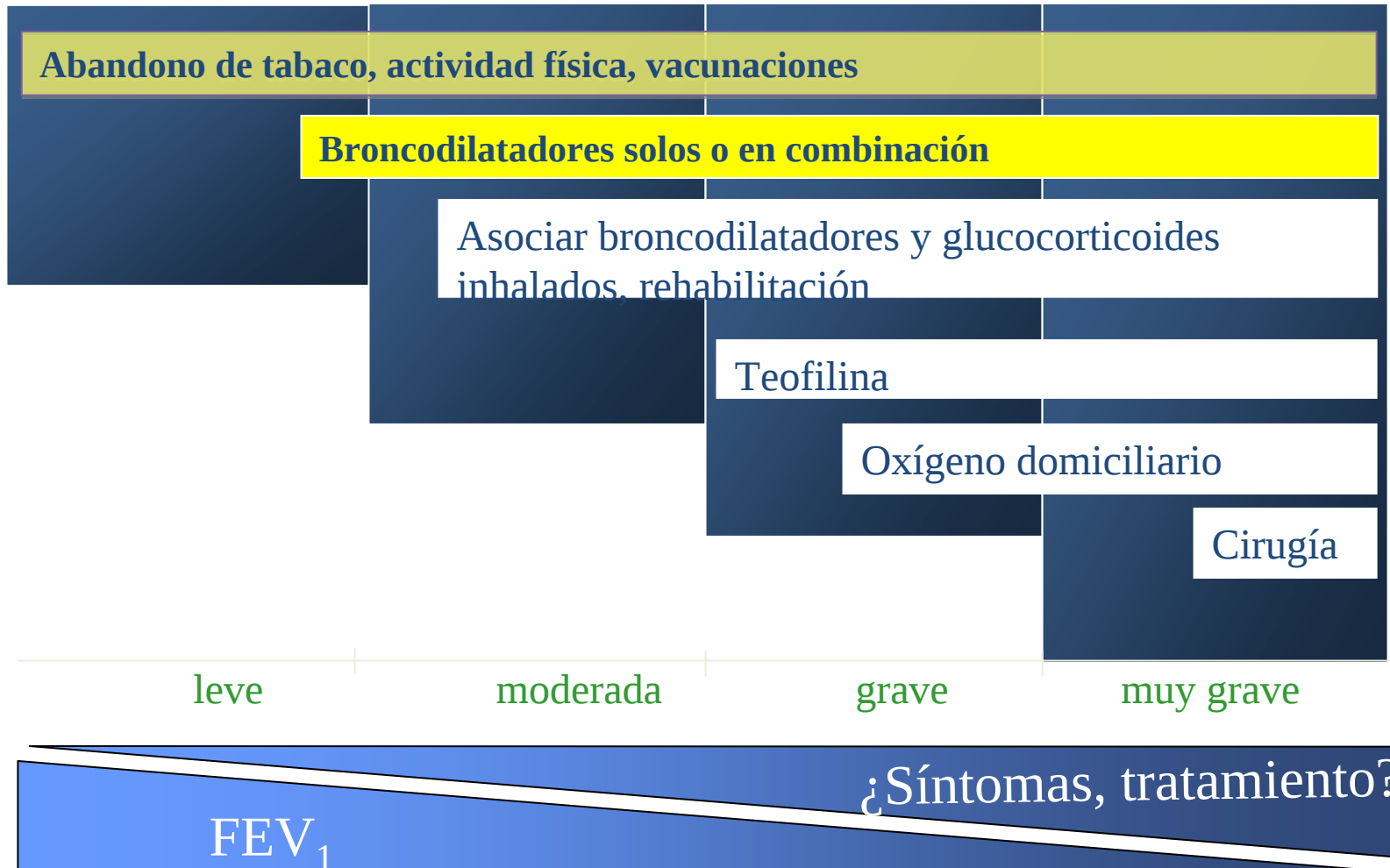


Jose Luis Izquierdo Alonso

Hospital Universitario de Guadalajara,

SEPAR-ALAT 2007

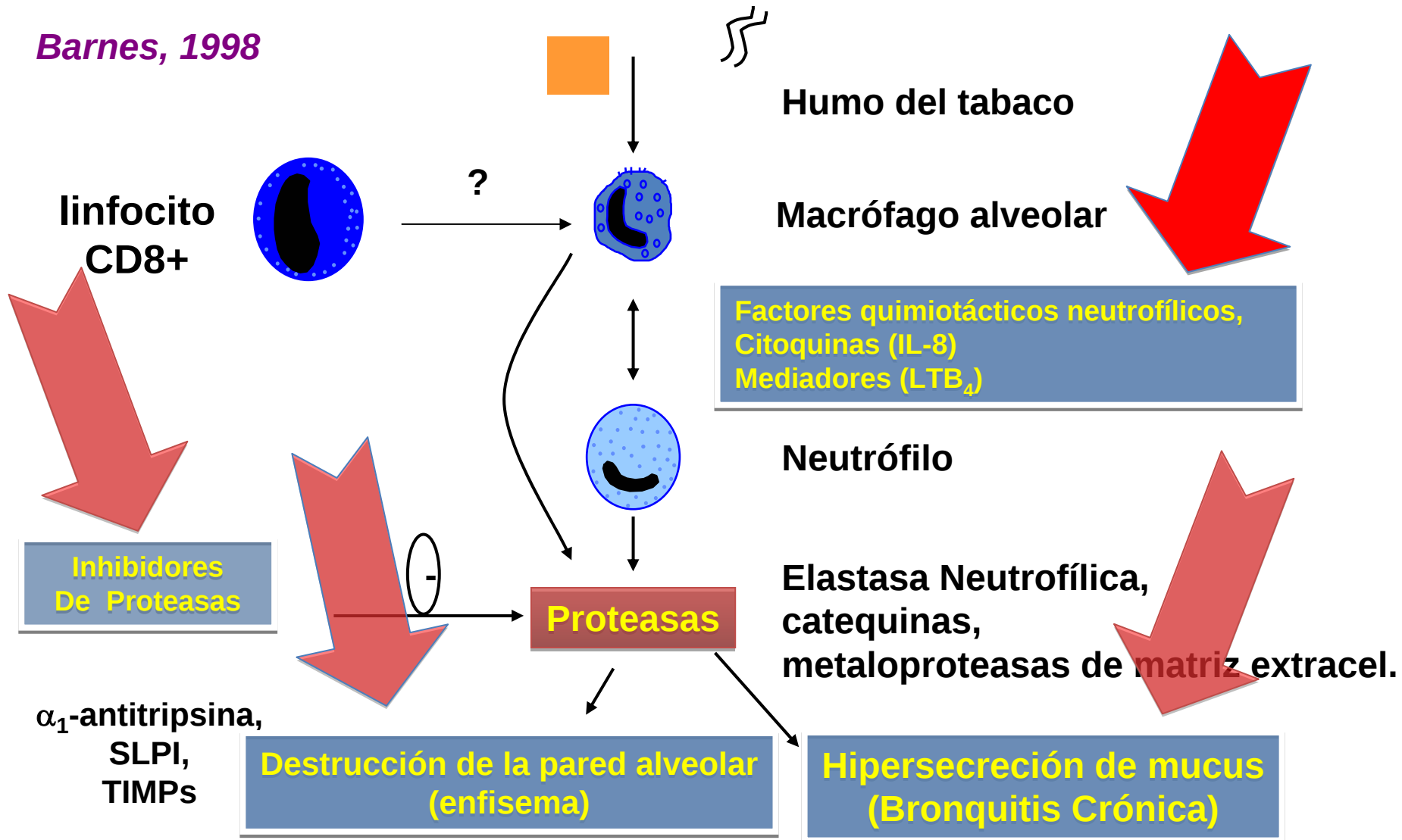
EP_OC



Mecanismos Patogénicos en la EPOC

¿Donde están las dianas terapéuticas?

Barnes, 1998



“Me too”: OTROS TRATAMIENTOS BRONCODILATADORES EN DESARROLLO

M₃ receptor antagonists in clinical development

Compound ID	Company	Clinical phase	Comment
LAS34273	Forrest/Almirall	Phase III	Recent licensing deal
NVA237	Novartis/Sosei-Vectura	Phase II	Recent licensing deal Data released at ATS2006
GSK656398	GSK	Phase II	Joint venture with Theravance
GSK233705	GSK	Phase II	
LAS35201	Almirall	Phase II	
QAT370	Novartis	Phase I	

TABLE 3

β₂ adrenoceptor agonists in clinical development

Compound ID	Company	Clinical phase	Comment
Arformoterol	Sepracor	Registered	Single isomer of racemic formoterol (nebulizer)
Indacaterol	Novartis	Phase II	Combination with NVD237 in preclinical phase
Carmoterol	Chiesi	Phase II	Licensed from Tanabe in 2002
GSK159797, GSK59790, GSK159802, GSK642444, GSK678007, GSK96108	GSK	Phase II	In combination with a corticosteroid (GSK685698 and GSK799943) as part of ‘Super Advair’ strategy

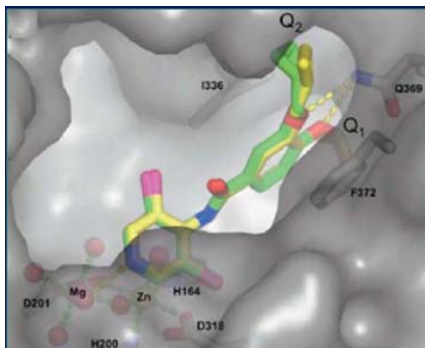
TRATAMIENTOS ANTIINFLAMATORIOS EN LA EPOC

Inhibidores/antagonistas de mediadores específicos:

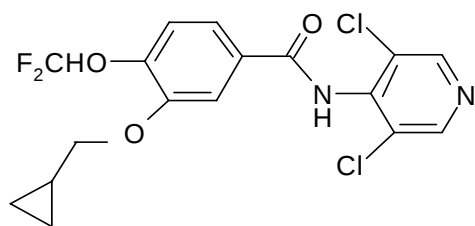
- Anti-TNF: No eficaz
- Anti-IL8: No eficaz
- Antagonistas LTB4: No eficaz
- **Antagonistas CXCR2: En desarrollo clínico**

Tratamientos antiinflamatorios de amplio espectro:

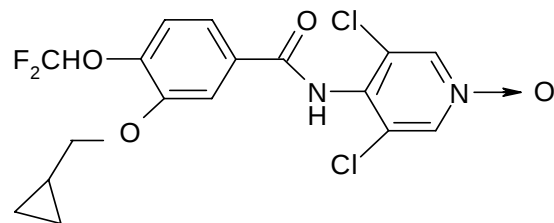
- **Inhibidores de la PDE4: roflumilast (eficaz)**
- **Inhibidores de p38 MAP kinasa: en desarrollo clínico**
- Inhibidores JAK: en desarrollo clínico
- Inhibidores del NF-kB: No eficaz y tóxico



Roflumilast

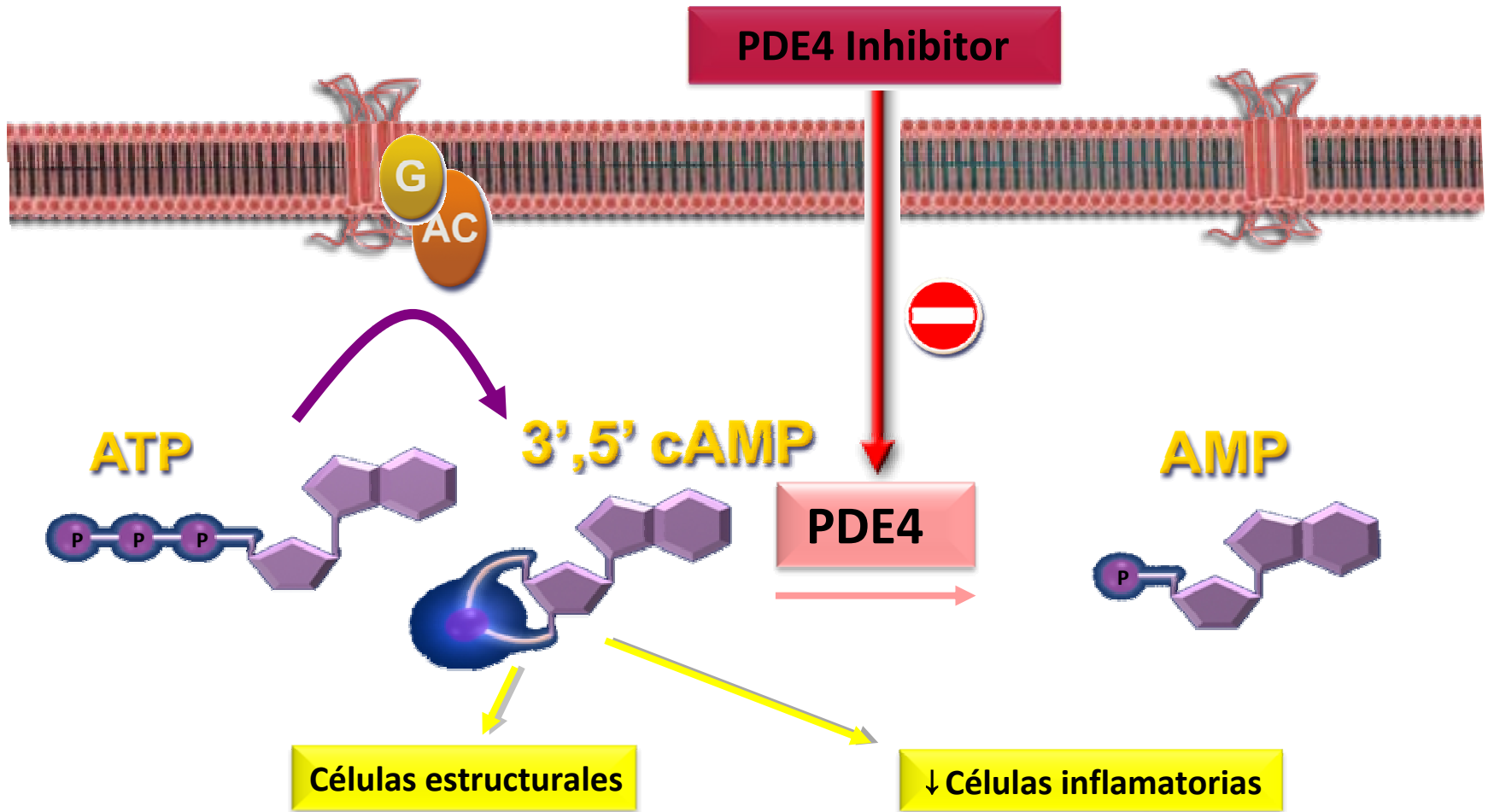


roflumilast



Roflumilast N-oxide

Inhibición de la PDE4



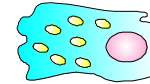


Mastocyte/ Basophil



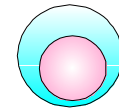
LTC₄; PGD₂; histamine;
citocines (IL-4, -5, -13)
MIP-1α; GM-CSF

**Macrophage /
Dendritic Cells**



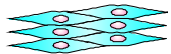
TNF_α; ROS

Linfocyte T



proliferation; citocines
(IL-2, -4, -5, -13, IFN_γ)

Smooth muscle cells



proliferation; GM-CSF;
Rantes; **relaxation**↑

Endotelial Cells



permeability
E-selectin; VCAM-1

Monocyte



TNF_α; IL-10↑; LTB₄

Neutrophil



PAF; LTB₄;
ROS;; CD11b

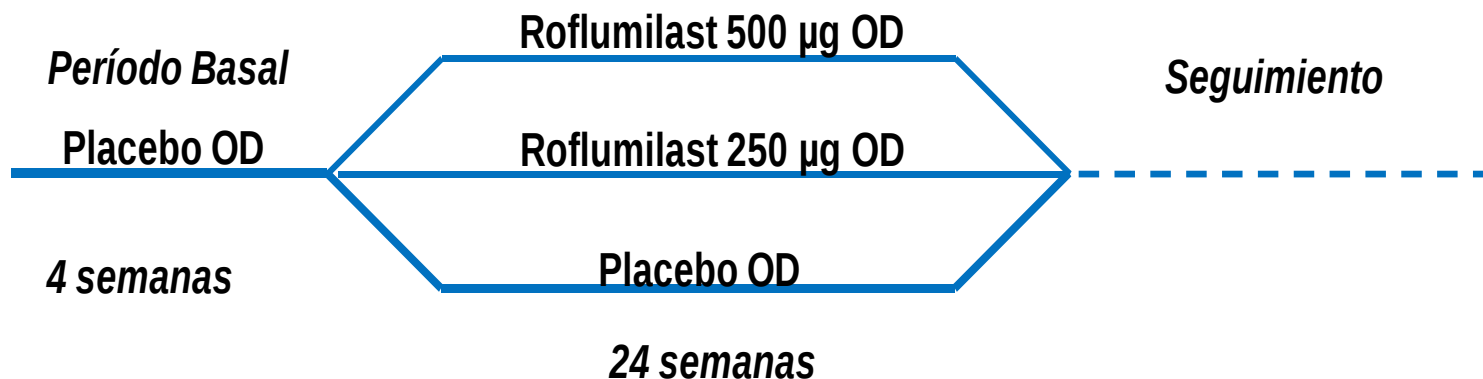
Eosinophils



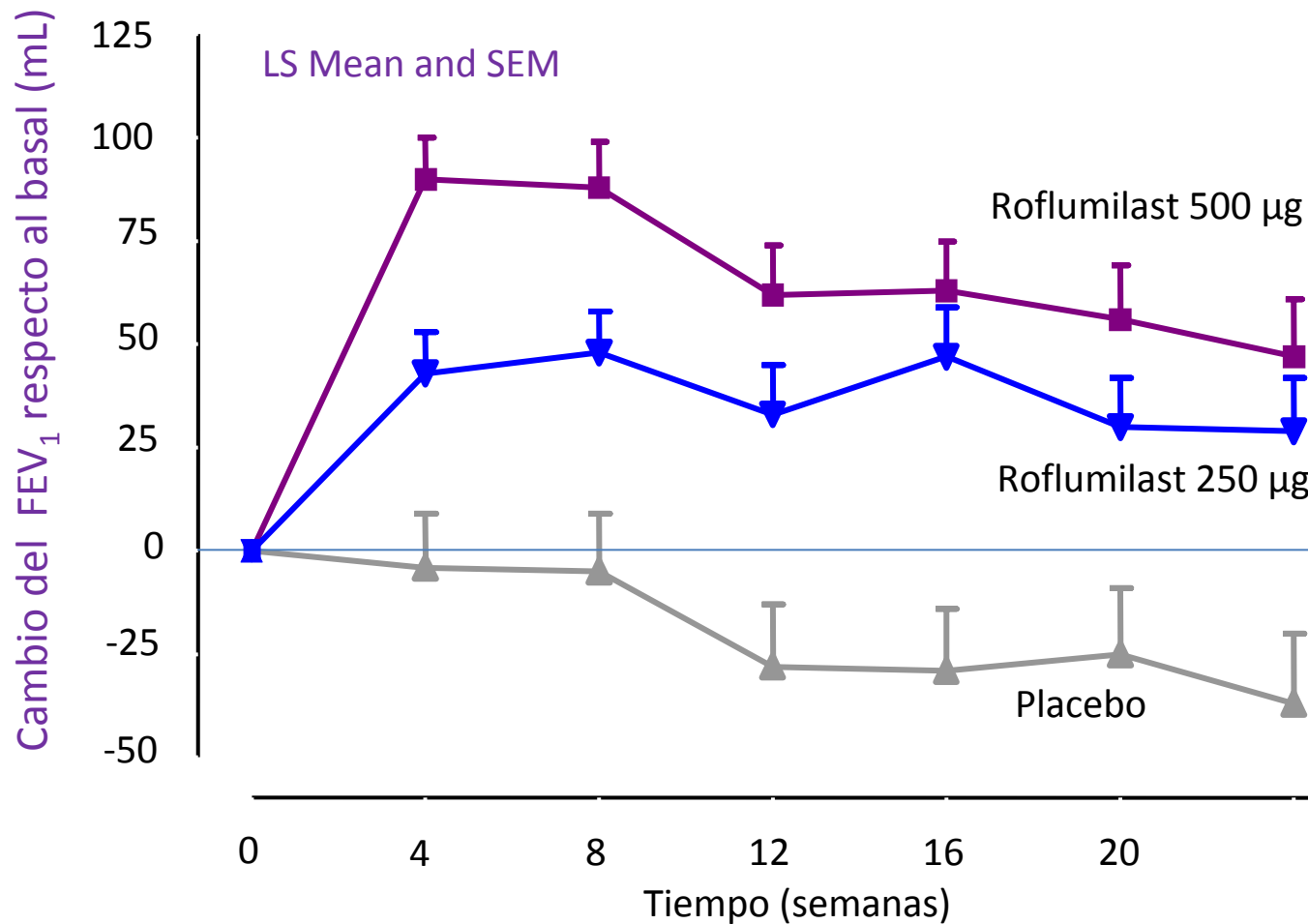
IL-5; LTC₄; ROS; CD11b

Roflumilast en EPOC moderada-grave: Estudio M2-107 (RECORD)

- Estudio Fase III, multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo
- 1,411 pacientes con EPOC tratados durante 24 semanas
- Pacientes
 - EPOC ≥ 12 meses; ≥ 40 años
 - Post-broncodilatador $FEV_1/FVC \leq 70\%$ y FEV_1 30-80% del teórico
 - Historia tabáquica (≥ 10 pack years); fumador actual o ex-fumador



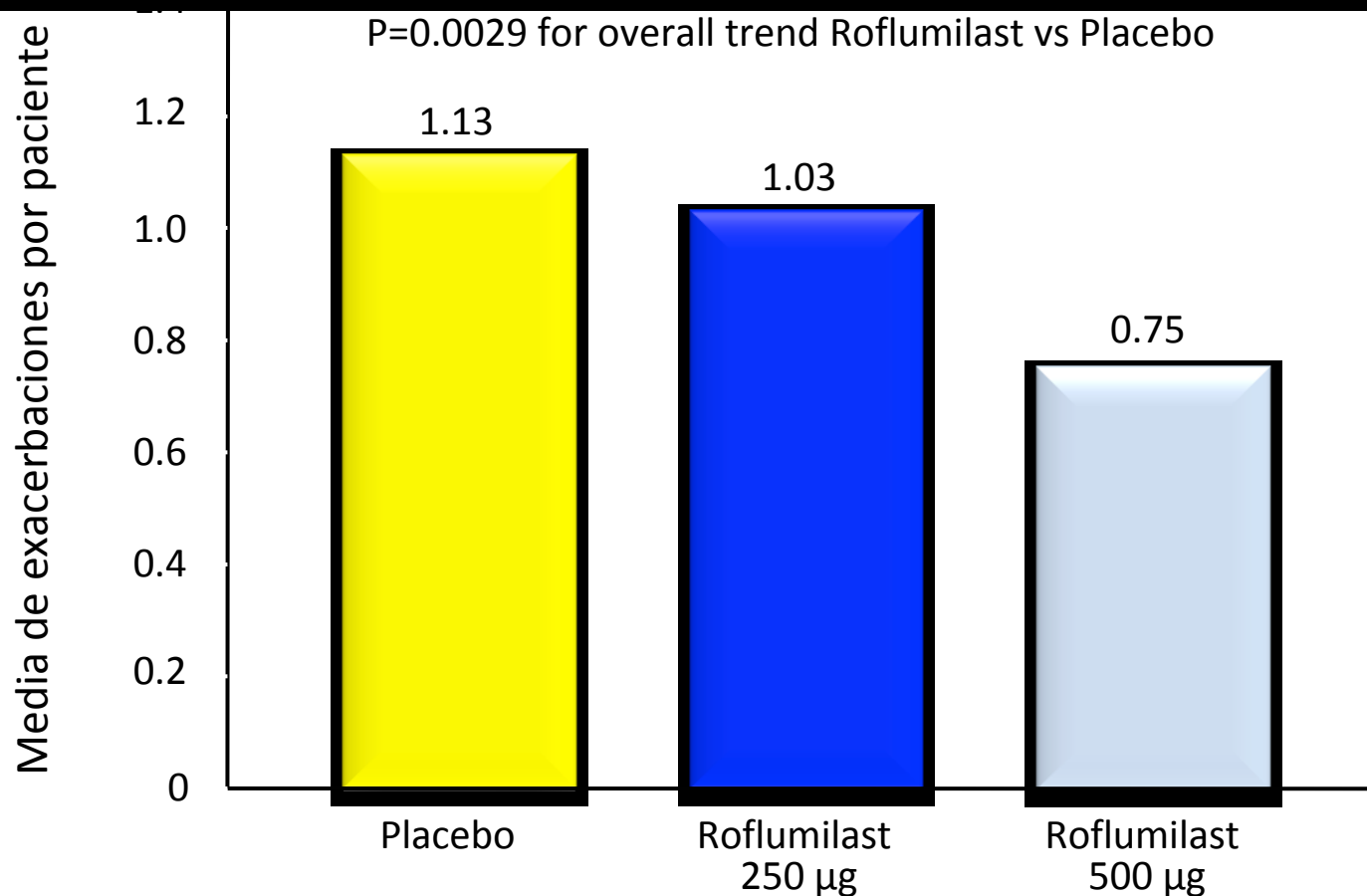
Roflumilast mejora el FEV₁ en pacientes con EPOC



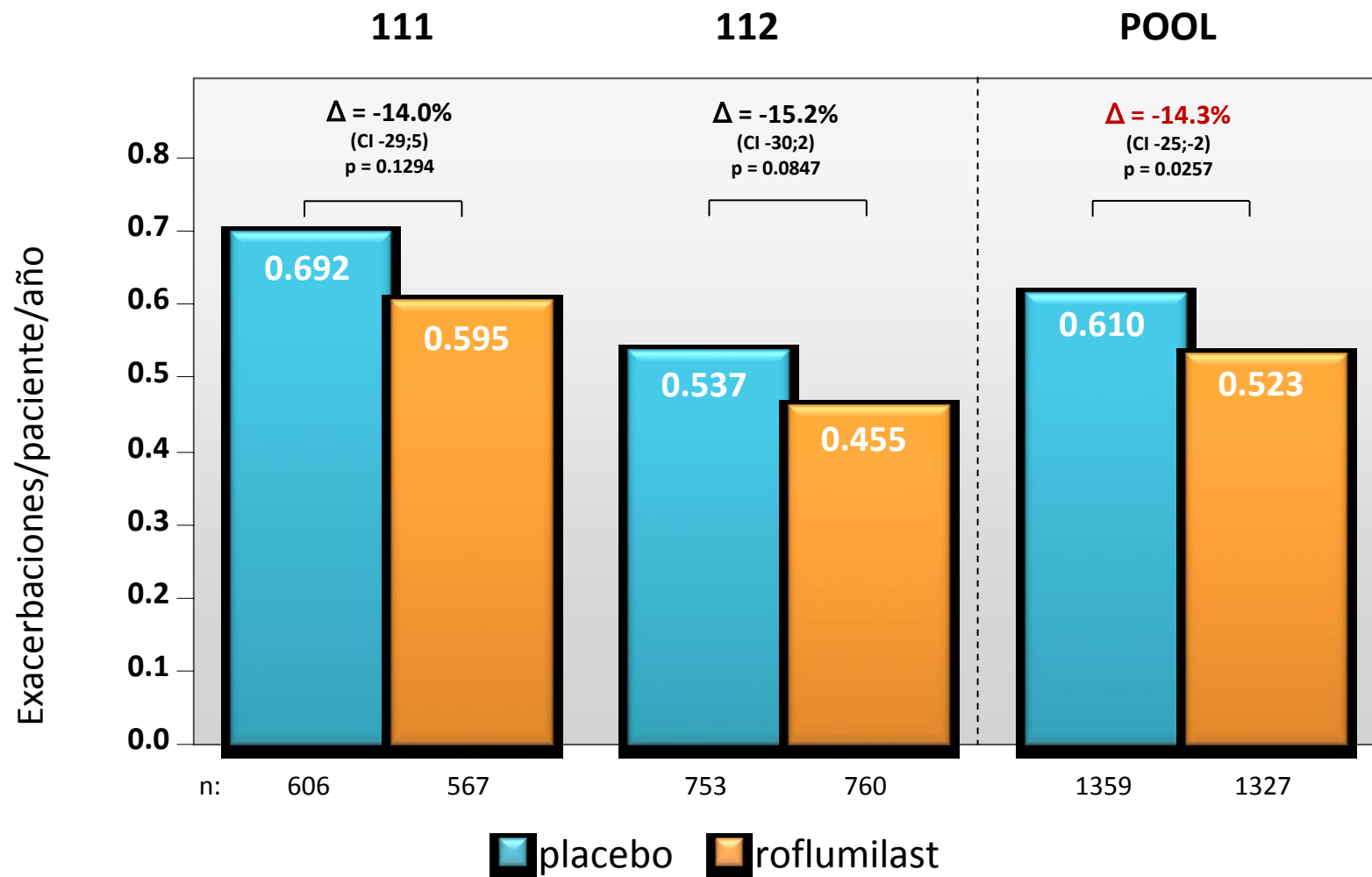
* P<0.05 versus baseline

Rabe et al. *Lancet*. 2005;366:563-571.

Roflumilast reduce el número de exacerbaciones en pacientes con EPOC



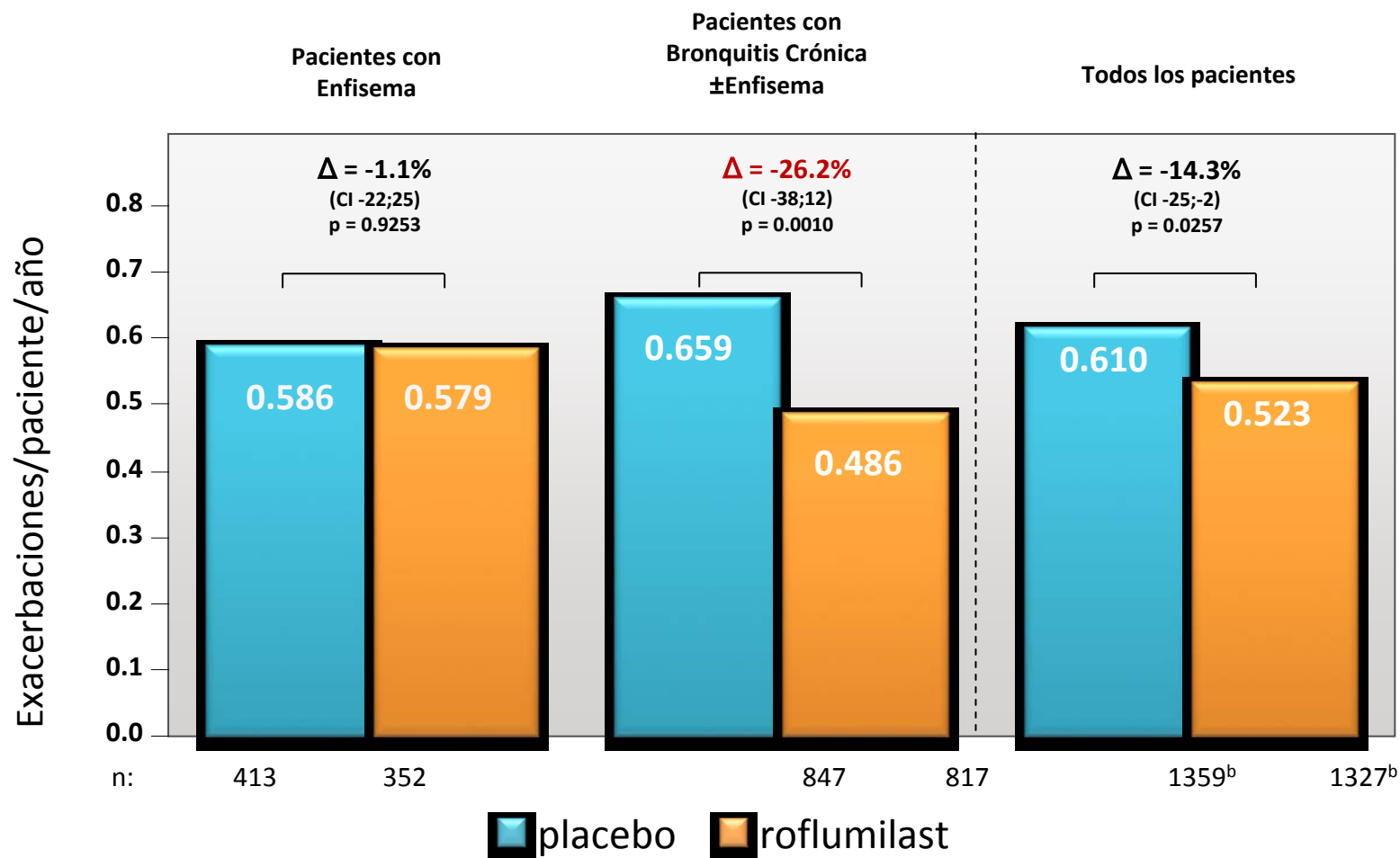
TASAS DE EXACERBACIONES MODERADAS O GRAVES *



*exacerbaciones tratadas con esteroides sistémicos o que lleven a hospitalización o muerte

TASAS DE EXACERBACIONES MODERADAS O GRAVES* - POR FENOTIPO

M2-111 & M2-112 – análisis conjunto



*exacerbaciones tratadas con esteroides sistémicos o que lleven a hospitalización o muerte



Roflumilast Enhanced Programme in COPD

FEV₁ (post-bronchodilator) ≤ 50% of predicted



[M2-124]



[M2-125]

- 1 year pivotal trials
 - Placebo controlled
 - Exacerbation Reduction
 - Severe/ very severe patients
 - Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM, *et al. Lancet* 2009;374:685–694



[M2-127]



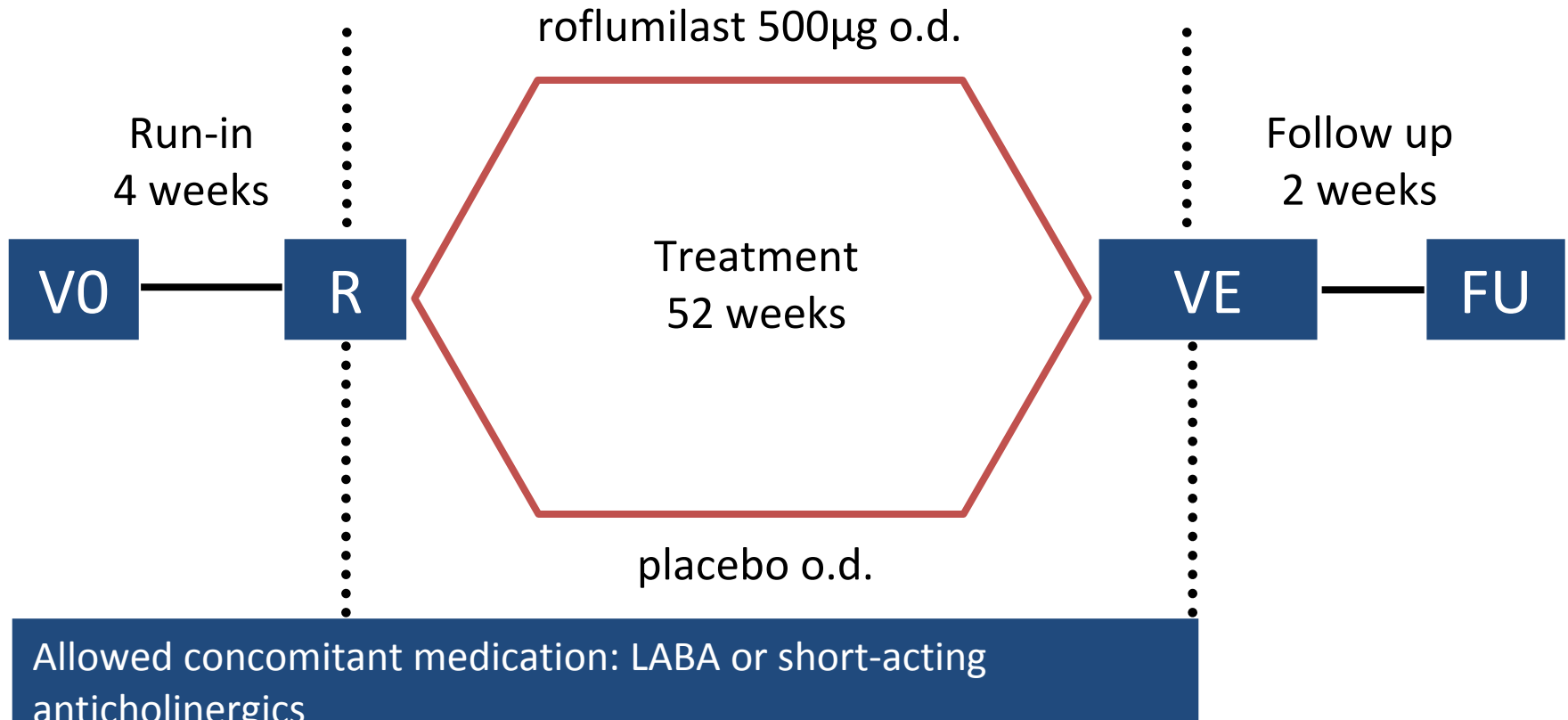
[M2-128]

- 6-month trials
 - Concomitant treatment with bronchodilator
 - [salmeterol: M2-127; tiotropium: M2-128]
 - Moderate/severe/very severe patients
 - Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo JL, *et al. Lancet* 2009;374:695–703

Study Design

Single-blind

Double-blind, randomised, parallel group



Participating Countries: Australia, Austria, Canada, France, Germany, Hungary, Italy, India, Russia, Romania, South Africa, Spain, Poland, United Kingdom, USA

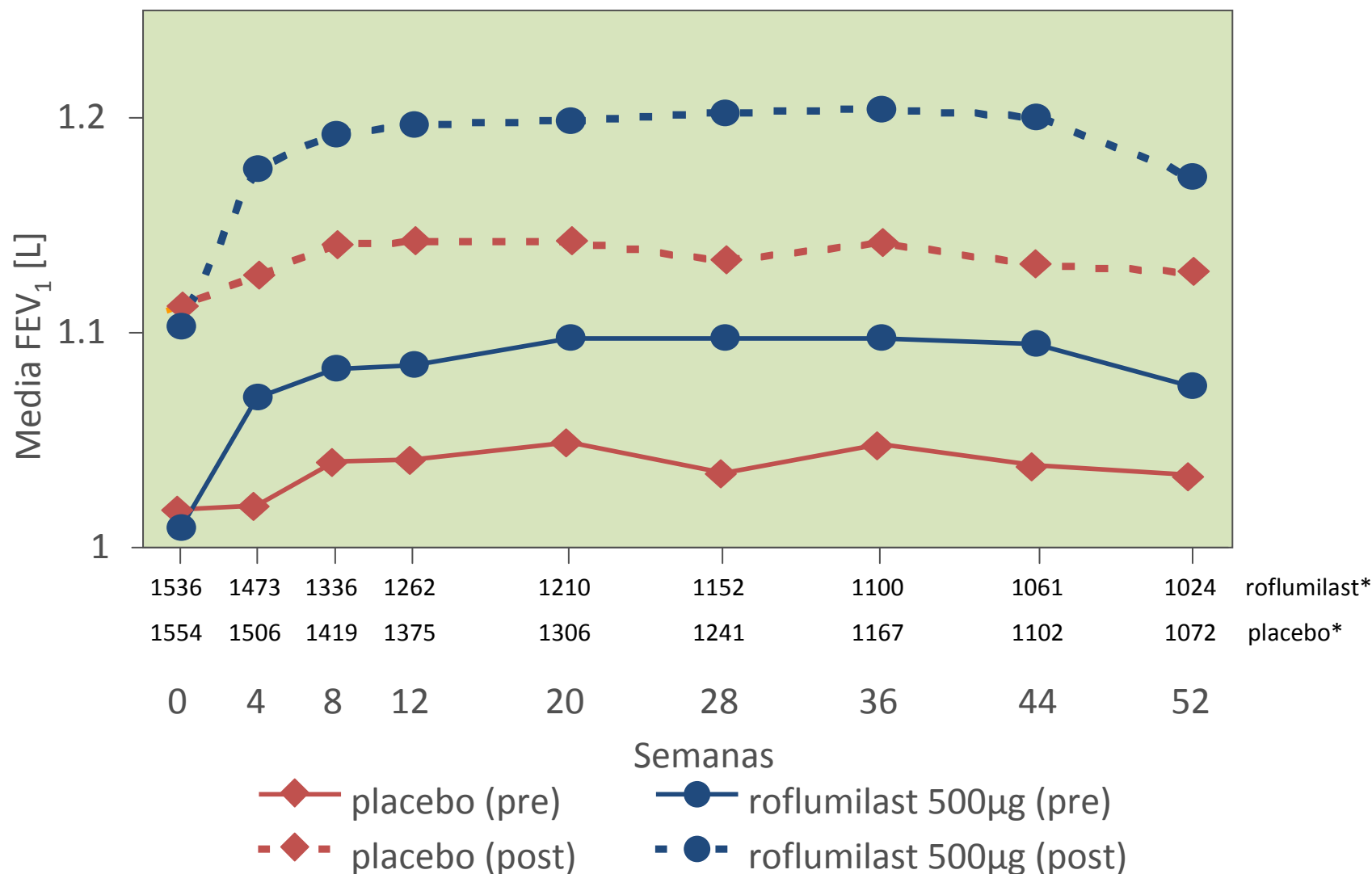
V0: Visit 0

R: Randomization

VE: Visit end

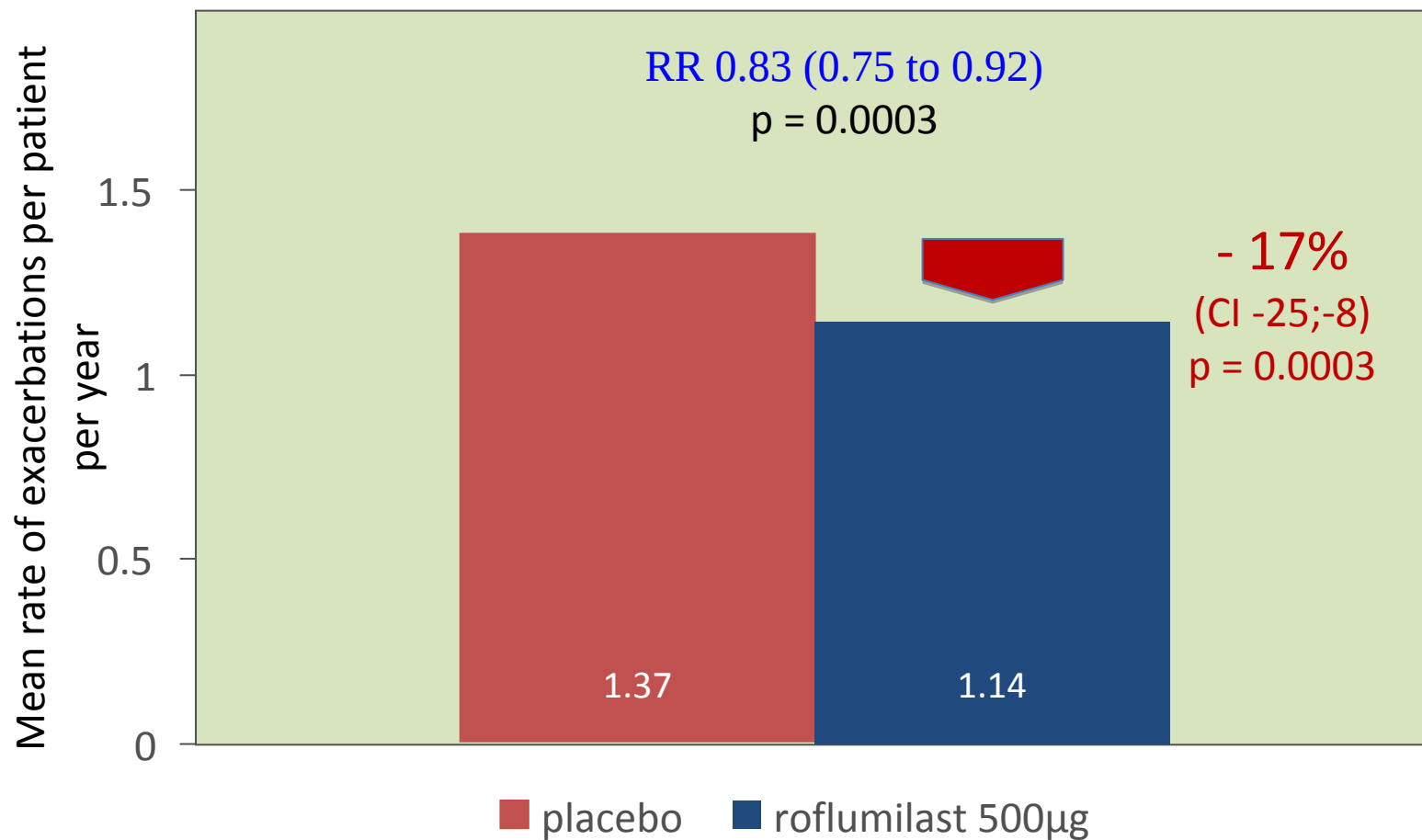
FU: Follow

FEV₁ Pre- & Post-Broncodilatador (pooled analysis)



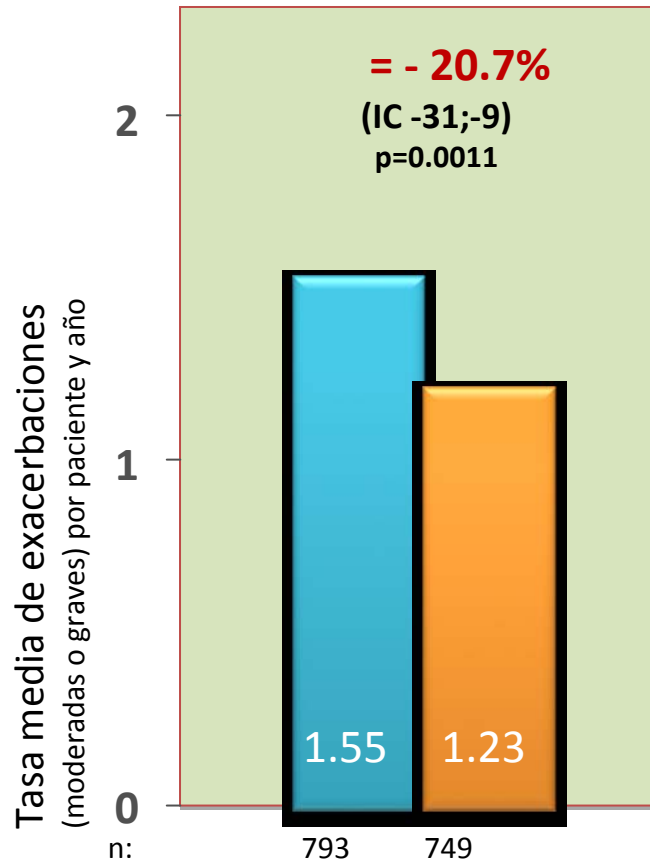
EPOC: Exacerbaciones

(Moderadas o graves, *pooled analysis*)



EXACERBACIONES DE LA EPOC MODERADAS O GRAVES - SUBGRUPO LABA

M2-124 & M2-125 – análisis conjunto



Reduction Absoluta = 0.32



NNT* = 3

■ LABA+placebo

■ LABA+roflumilast

* NNT = Nº de sujetos a tratar para evitar una exacerbación moderada o grave

Roflumilast Enhanced Programme in COPD



[M2-124]

1 year pivotal trials

- Placebo controlled
- Exacerbation reduction
- Severe/very severe patients
- Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM, *et al. Lancet* 2009;374:685–694



[M2-125]



[M2-127]

FEV₁ (post-bronchodilator) between $\geq 40\%$ and $\leq 70\%$

6 month trials

- Concomitant treatment with bronchodilator
[salmeterol: M2-127; tiotropium: M2-128]
- Moderate/severe/patients
- Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo JL, *et al. Lancet* 2009;374:695–703

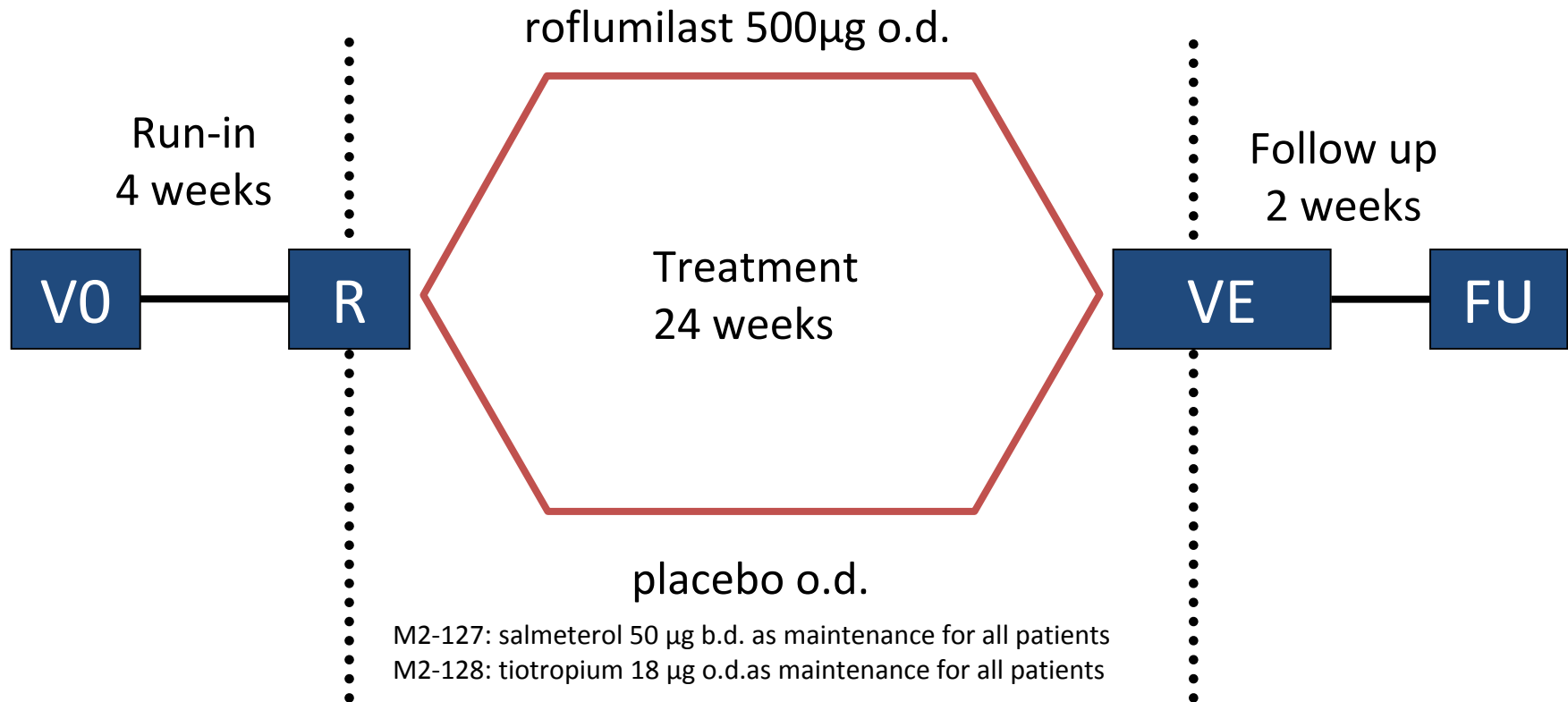


[M2-128]

M2-127 & M2-128 – Study Design

Single-blind

Double-blind, randomised, parallel group



Participating Countries: Austria, Belgium, Canada, France, Germany, Hungary, Italy, South Africa, Spain, The Netherlands, United Kingdom

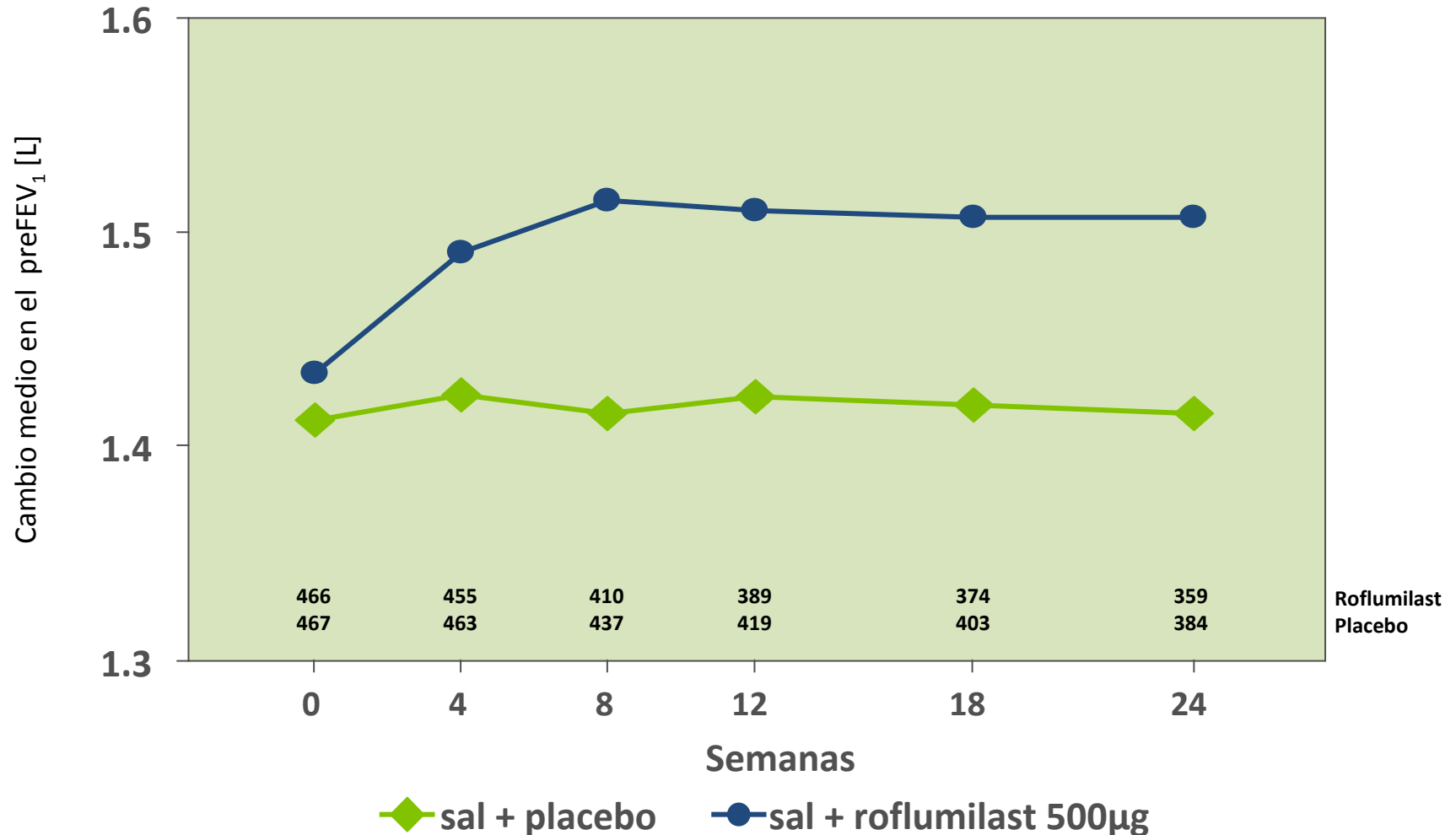
V0: Visit 0

R: Randomization

VE: Visit end
FU: Follow up

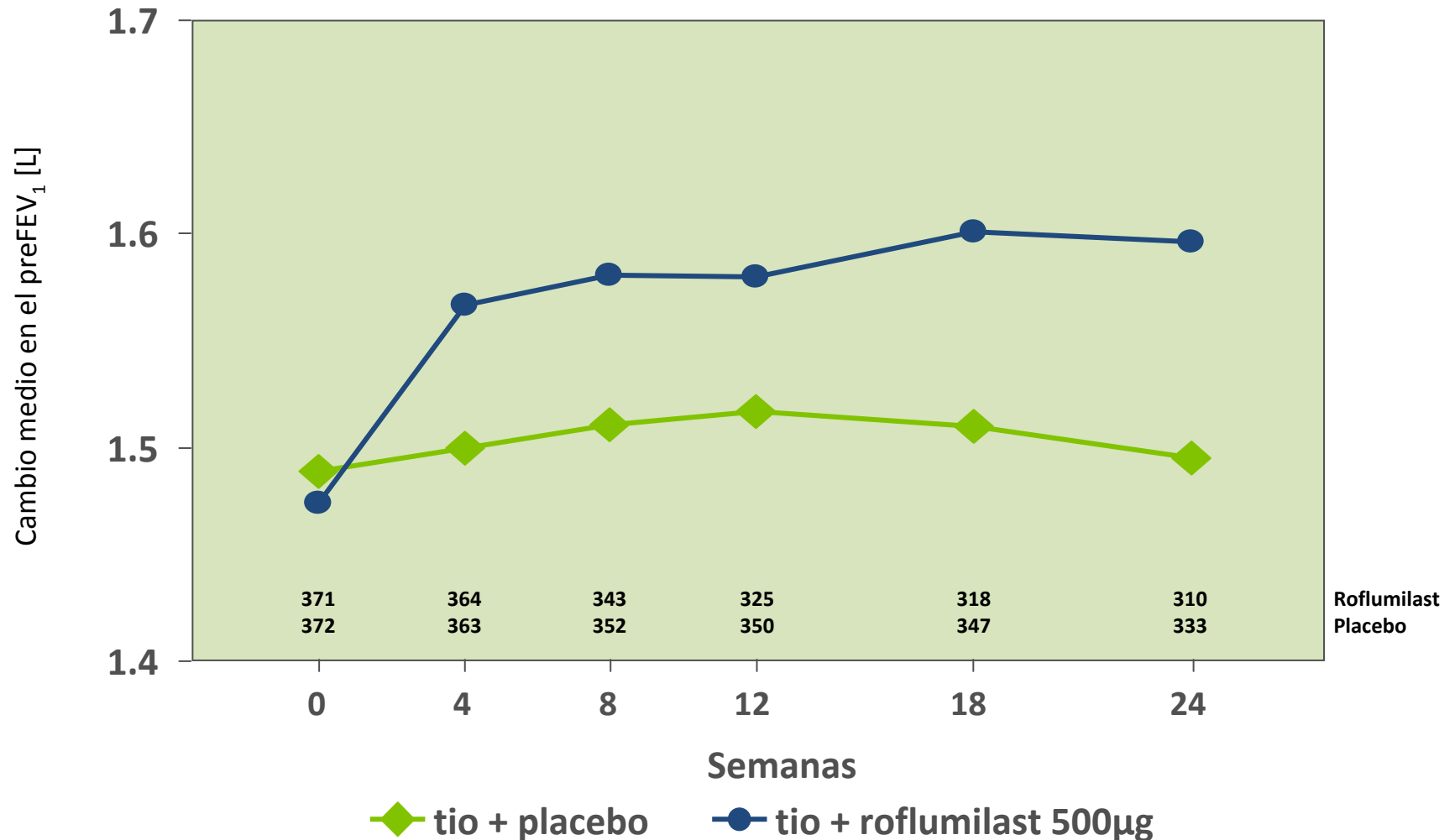
FEV₁ Pre-broncodilatador (time-course)

M2-127
salmeterol

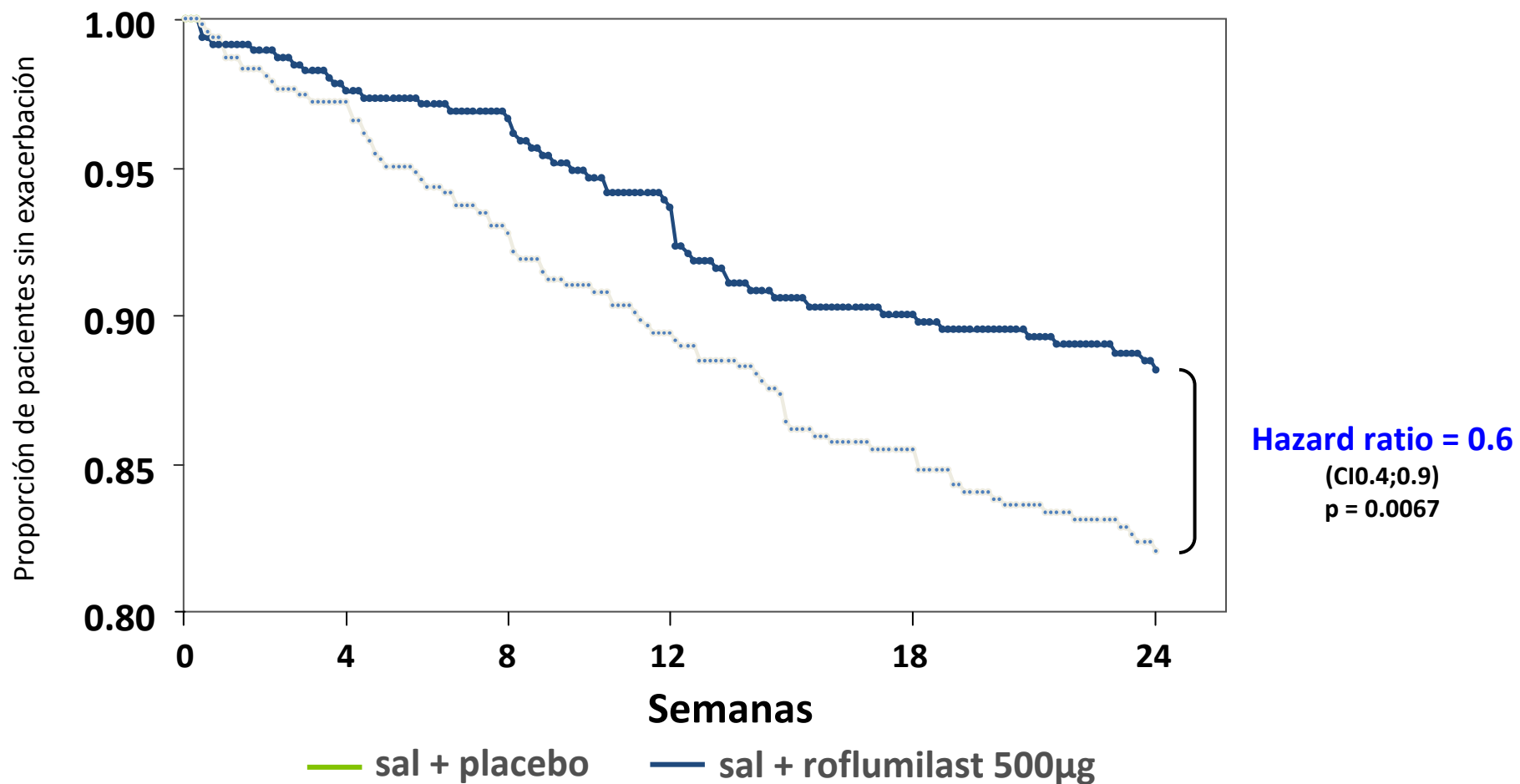


Pre-broncodilatador FEV₁ (time-course)

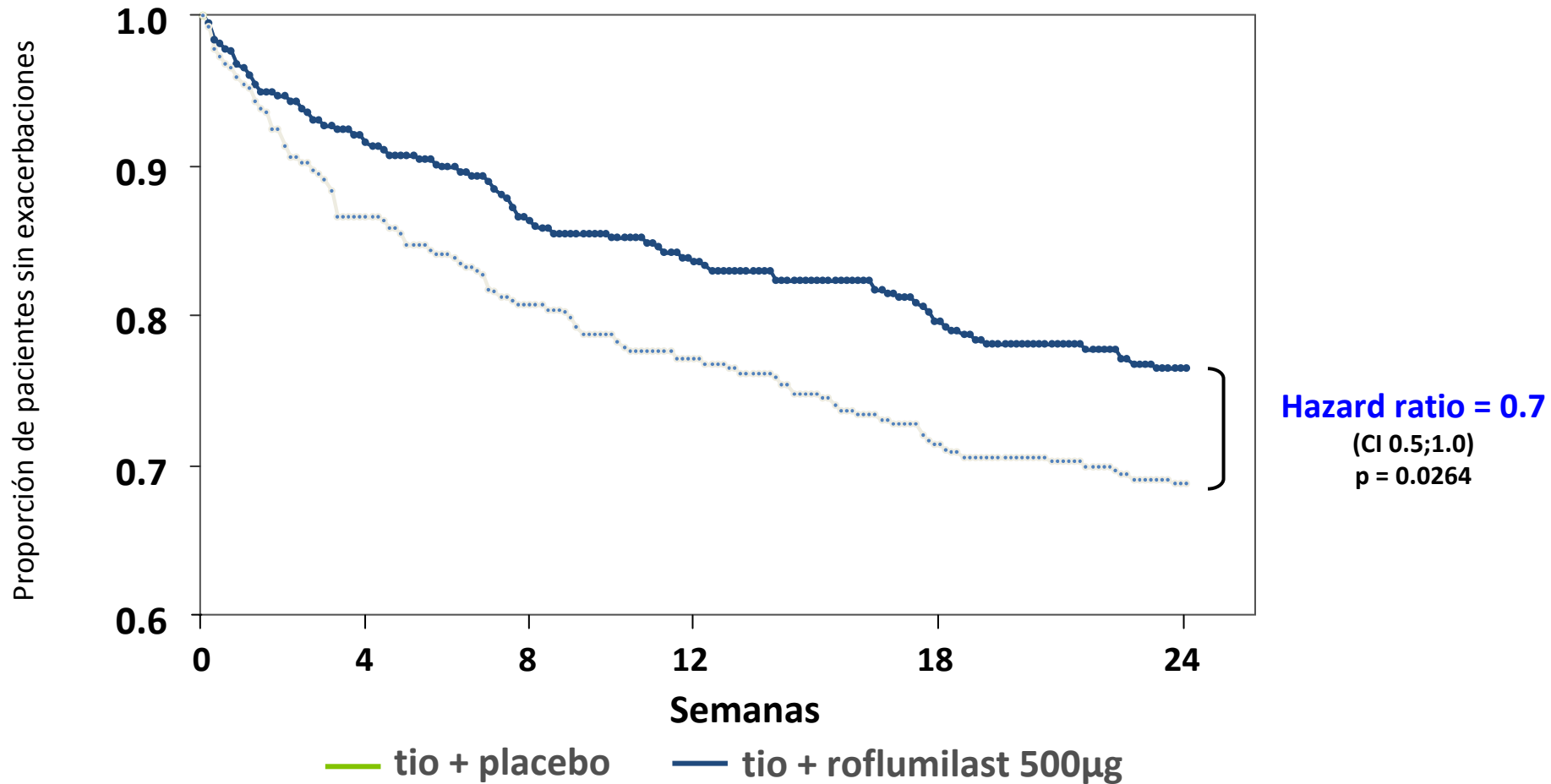
M2-128
tiotropio



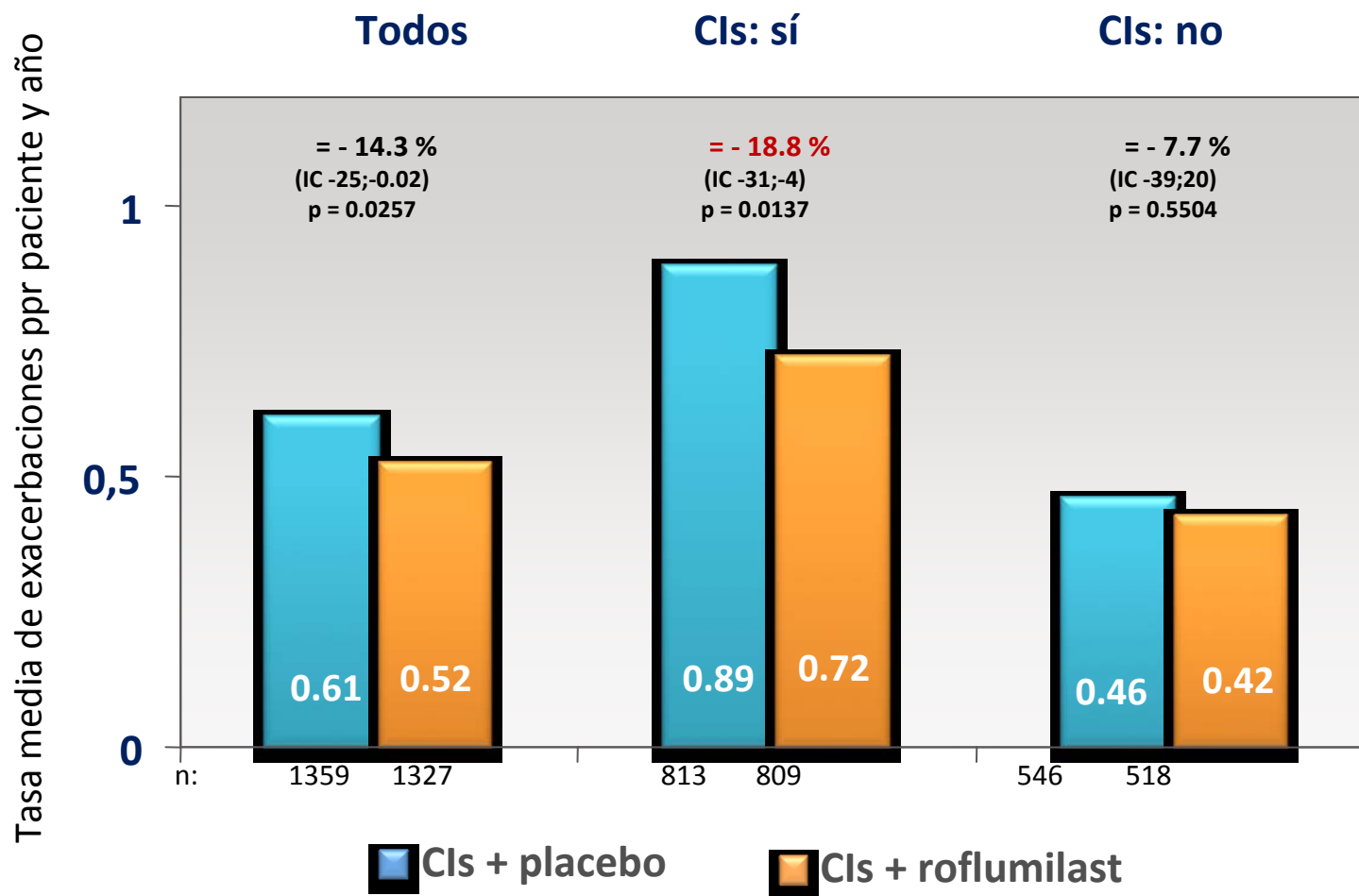
salmeterol



tiotropio



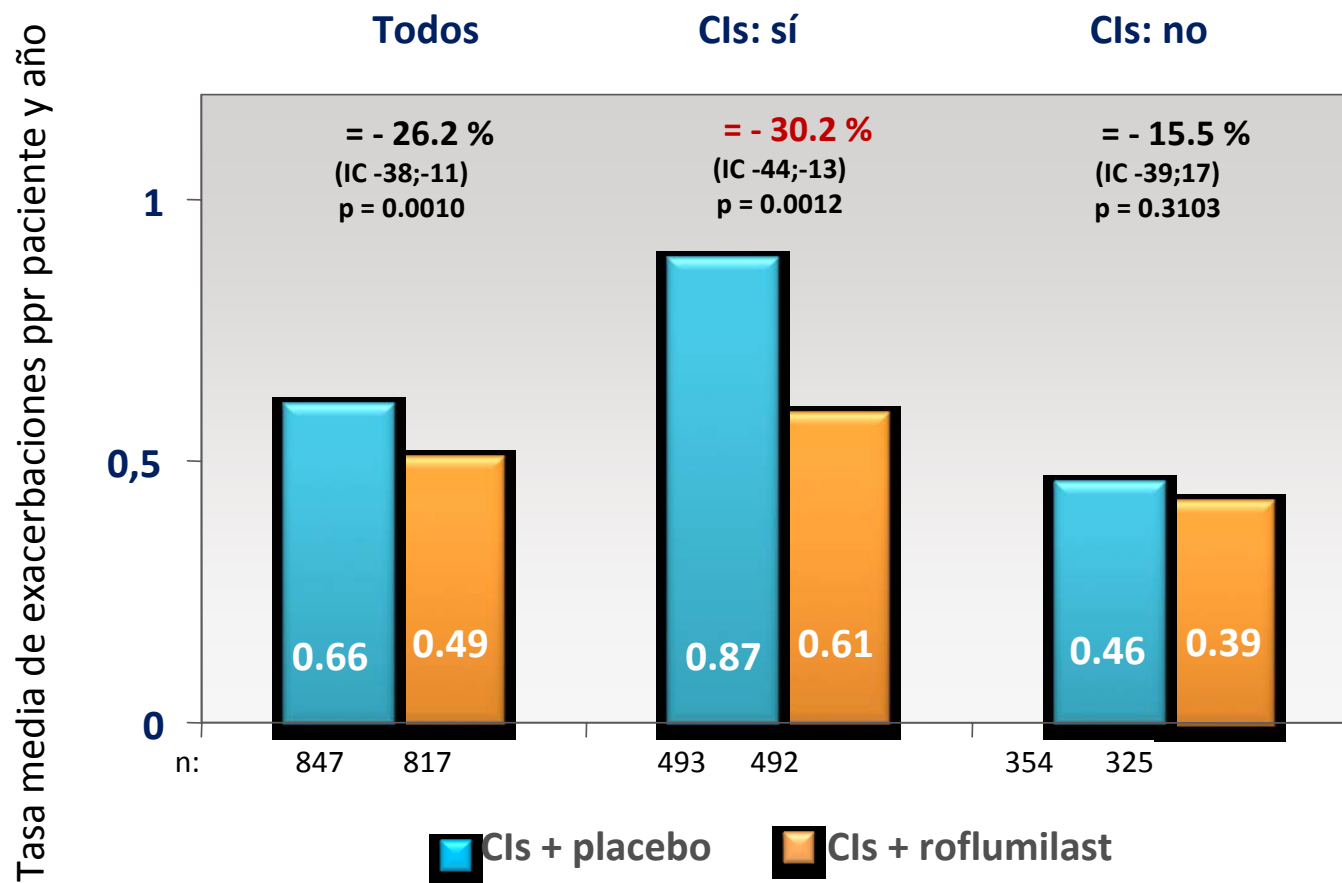
EXACERBACIONES DE LA EPOC MODERADAS O GRAVES*



*exacerbaciones tratadas con esteroides sistémicos o que lleven a hospitalización o muerte

EXACERBACIONES DE LA EPOC MODERADAS O GRAVES*

SUBGRUPO: EPOC ASOCIADA A BRONQUITIS CRÓNICA



*exacerbaciones tratadas con esteroides sistémicos o que lleven a hospitalización o muerte

Comparativa de efecto de DAXAS vs CIs añadidos al broncodilatador

	TRISTAN (CIs + LABA vs LABA)	M 124-125 Daxas + LABA vs LABA	M 127 Daxas + LABA vs LABA
Reducción de exacerbaciones	9%*	21%	36%
	TORCH (3 años) (fluticasona + LABA)	M 124-125 Daxas + LABA	
NNT <i>Reducción de exacerbaciones</i>	8,3	3	
	OPTIMAL (3 años) (combinación +Tiotropio)	M 128 Daxas + tiotropio	
Aumento FEV₁	59 ml	80 ml	
Reducción de exacerbaciones	15%*	23,2%*	
		M 111-112 Daxas + CI+LABA	
Reducción de exacerbaciones	Resultados de terapia añadida a la combinación	30,2%	

Incidencia de AEs ($\geq 2.5\%$)*

	M2-124		M2-125	
	roflumilast 500µg (n=769)	placebo (n=755)	roflumilast 500µg (n=778)	placebo (n=790)
EPOC	9%	11%	11%	15%
Diarrea	8%	3%	9%	3%
Pérdida de peso	12%	3%	8%	3%
Nasofaringitis	7%	7%	5%	6%
Infección tracto respiratorio superior	2%	3%	4%	5%
Cefalea	3%	2%	3%	1%
Neumonía	2%	2%	3%	2%

Cardiovascular Assessment

- **No pre-clinical concerns for cardiac toxicity or conduction abnormalities**
- **TQT at doses up to 1,000 mcg showed no QTc prolongation signal**
- **Holter monitoring did not show any difference between roflumilast and placebo (n=210)**

Serious Adverse Events (SAE)

	COPD Safety Pool	
	placebo (N=5,491) (%)	roflumilone (N=5,766) (%)
All SAEs	14.2	13.5
COPD Exacerbation	7.1	5.8
Pneumonia	1.1	1.1
Atrial Fibrillation	0.2	0.4
Myocardial Infarction	0.4	0.2
Chest Pain	0.3	0.2

Neuropsychiatric Observations – AEs

	COPD Safety Pool	
	placebo (N=5,491) (%)	rof500 (N=5,766) (%)
Psychiatric disorders	3.0	6.0
Insomnia/Sleep disorder	1.1	3.0
Anxiety/Anxiety disorder	0.8	1.4
Depression/Mood change	0.8	1.4
Nervous system disorders	5.5	10.7
Headache	2.0	4.6
Dizziness	1.2	2.4
Tremor	0.3	1.7

What Are The Risks Of Roflumilast Compared To Other Commonly Prescribed Drugs?

Adverse Events (%) occurring with a frequency > 2% (Placebo corrected)

	Roflumilast	Anti-depressants	Anti-epileptics	Anti-diabetics	Smoking Cessation	Analgesic
Diarrhea	7.5	2.0 – 10.0	1.0 – 7.0	3.5 – 41.5	2.0 – 3.0	0.5 – 2.5
Nausea	3.8	7.0 – 14.0	1.0 – 34.0	3.7 – 17.2	5.0 – 14.0	-0.7 – 18.3
Weight Decrease	5.0	1.0 – 3.0	4.0 – 10.0	–	–	–
Insomnia	1.7	5.0 – 16.0	1.0 – 2.0	–	5.0 – 27.0	3.3 – 7.7
Headache	2.6	2.0 – 4.0	10.0 – 10.0	0.9 – 3.1	2.0 – 6.0	-4.4 – 5.2

From
Prescribing
Information

ISS

Zoloft

Prozac

Effexor XR

Clonopin

Topomax

Depakene

Januvia

Precose

Janumet

Glucophage

Zyban

Chantix

Ultram

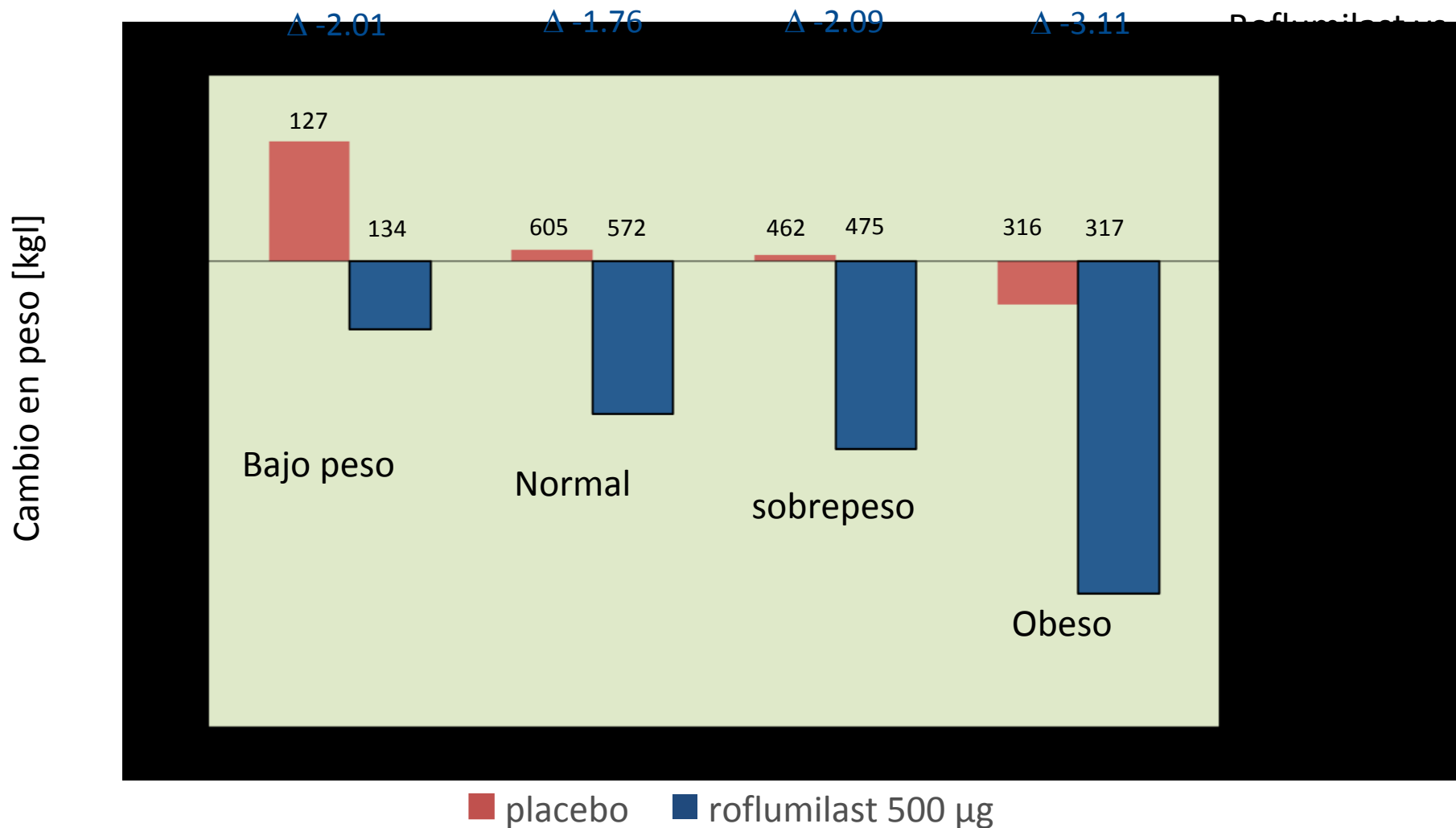
Celebrex

S-334

Fuente: Daxas ® 22-(roflumilast) Tablets NDA 22 522 Pulmonary- Allergy Drugs Advisory Committee Meeting April 7, 2010

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM208712.pdf>

Cambio en peso – IMC (pooled analysis)



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

EPOC: Presentey futuro

- ✓ Terapias antitabaco.
- ✓ Actividad física regular
- ✓ Vacunas
- ✓ **Broncodilatadores inhalados. Tiotropio**
- ✓ **Corticoides inhalados (con LABA). Evitar dosis elevadas de CI**
- ✓ **Roflumilast**
- ✓ Rehabilitación
- ✓ Oxígeno/soporte ventilatorio

Todos

Dejar de fumar

Actividad física regular

Vacunación : antigripal y neumocócica

Tratamiento broncodilatador

Asociar según
fenotipo y
situación
clínica

Bronquitis crónica

- Asociación de broncodilatador y **Roflumilast**
- Valorar mucolíticos (Carbocisteína o NAC)

Hiperreactivo

- Asociación de broncodilatador y corticoide inhalado

Enfisema

- Optimización del tratamiento broncodilatador y rehabilitación
- Alfa 1 AT en sujetos con déficit

Rápido deterioro
clínico y funcional

- Ninguna medida aislada salvo dejar de fumar ha demostrado un claro beneficio sobre la caída del FEV1. Optimizar tratamiento.

Complicaciones
Enfermedades
asociadas

- Identificar y tratar específicamente cada complicación y enfermedad asociada
- Valorar la posibilidad de interacciones medicamentosas.

Casos más graves

Abordaje individualizado. Optimizar tratamiento farmacológico valorando todas las opciones e iniciar estrategias específicas en casos seleccionados (oxigenoterapia, soporte ventilatorio, cirugía, etc.)