

XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

II Congreso Ibérico de Medicina Interna

OVIEDO

17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos
"Príncipe Felipe"

VII Congreso de la Sociedad
Asturiana de Medicina Interna

MESA REDONDA: EPOC



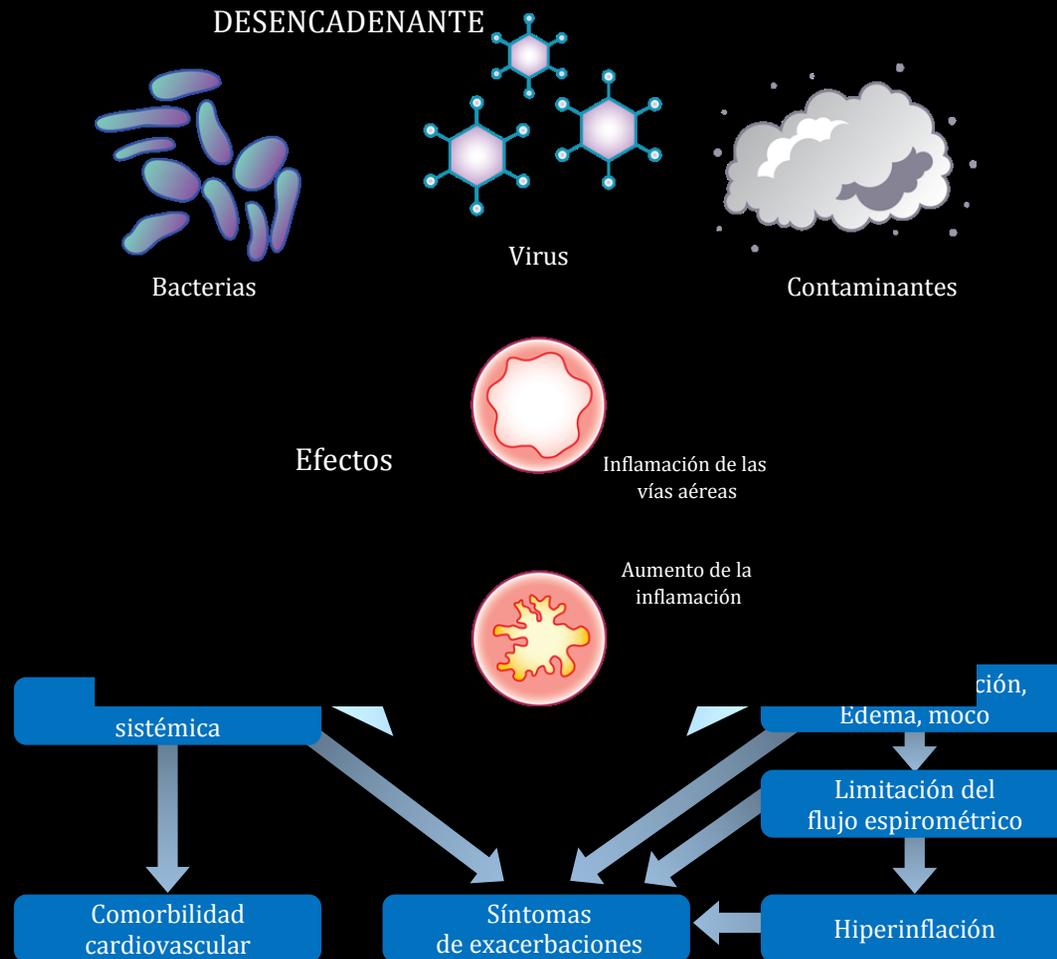
HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

Inhibidores de la Fosfodiesterasa IV: una nueva clase terapéutica para el tratamiento de la EPOC.

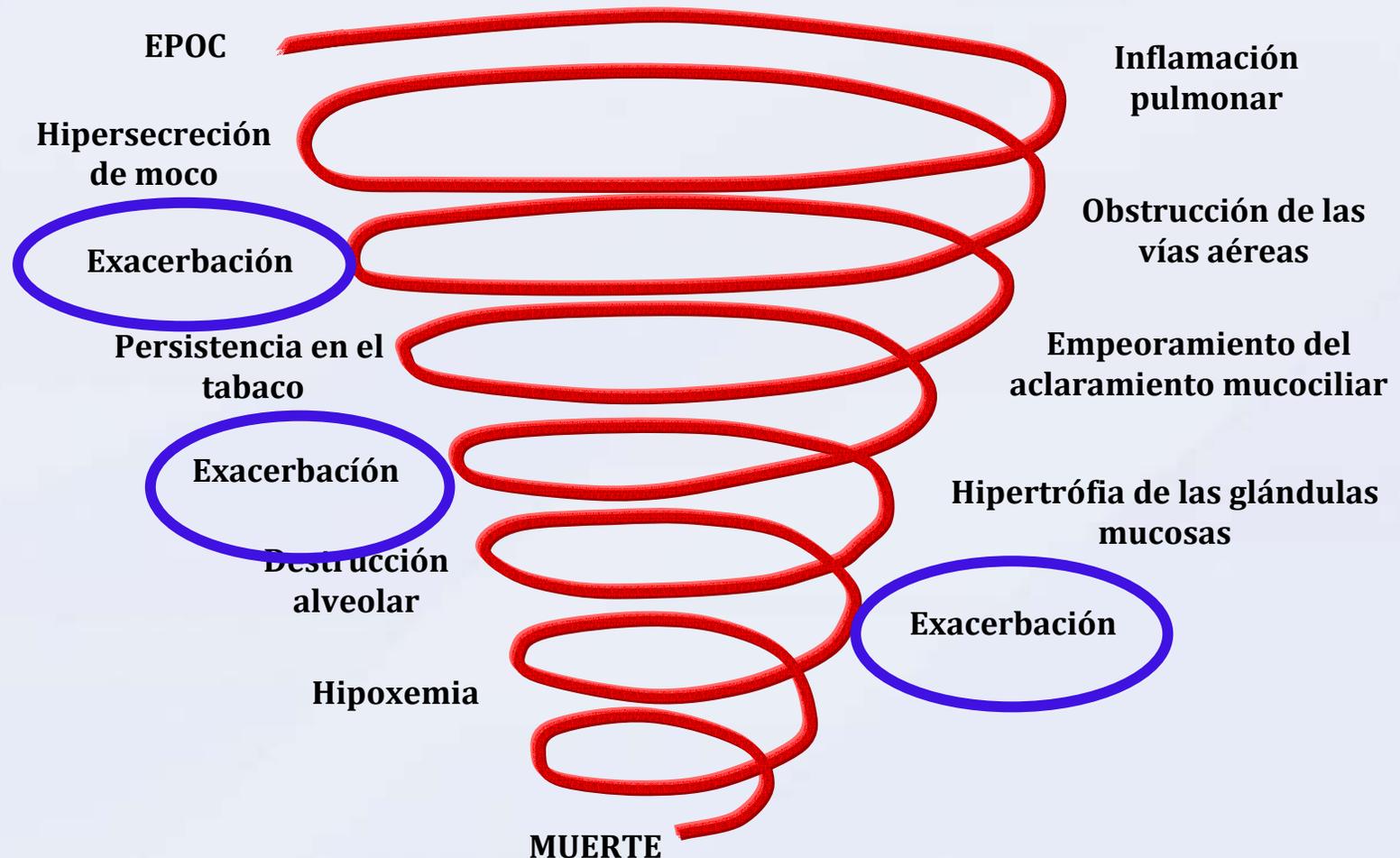
JC Martín Escudero

IMPORTANCIA DE LAS EXACERBACIONES.

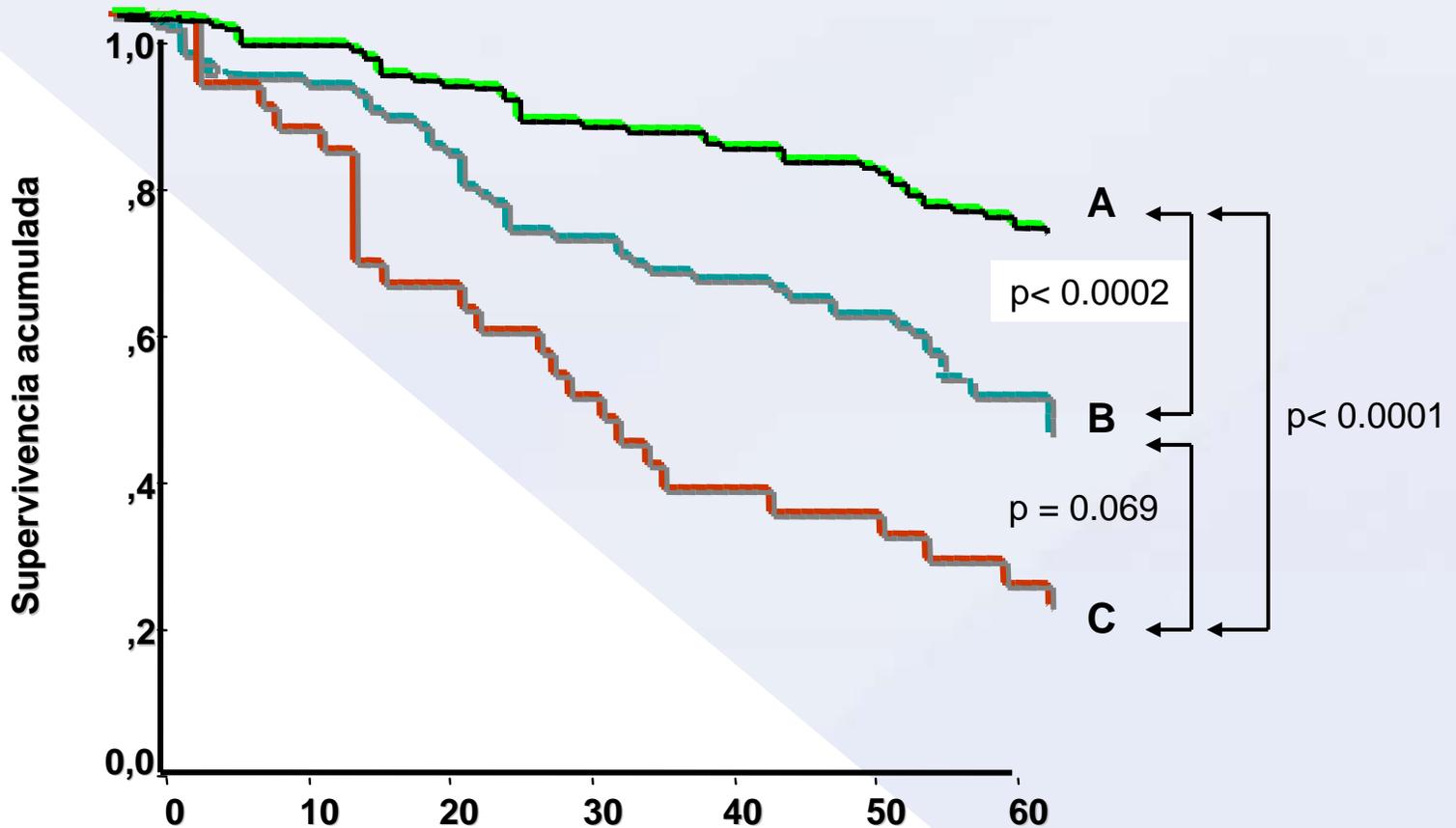
Exacerbaciones



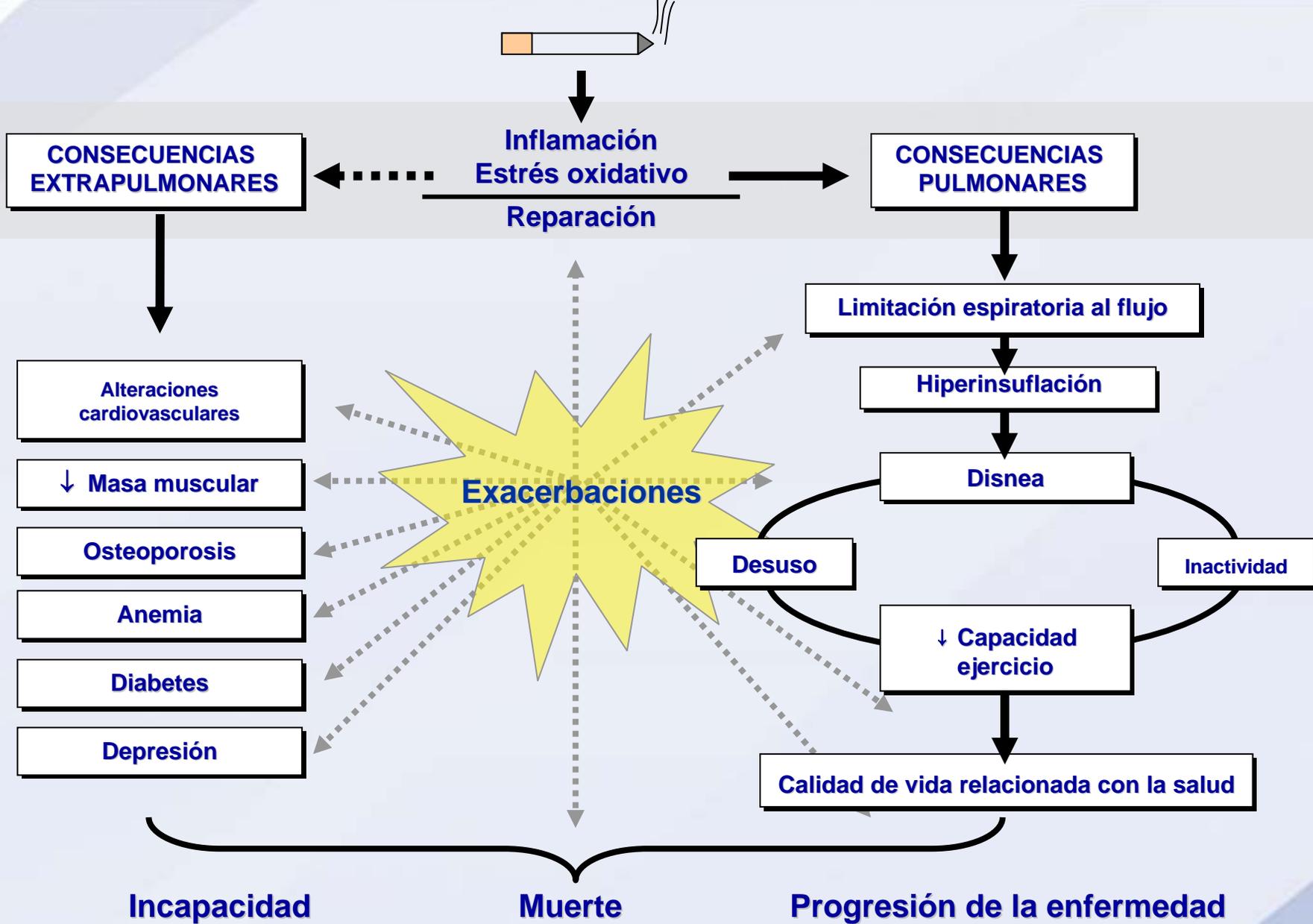
La espiral descendente de la EPOC



CONSECUENCIAS de las EXACERBACIONES: MORTALIDAD



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

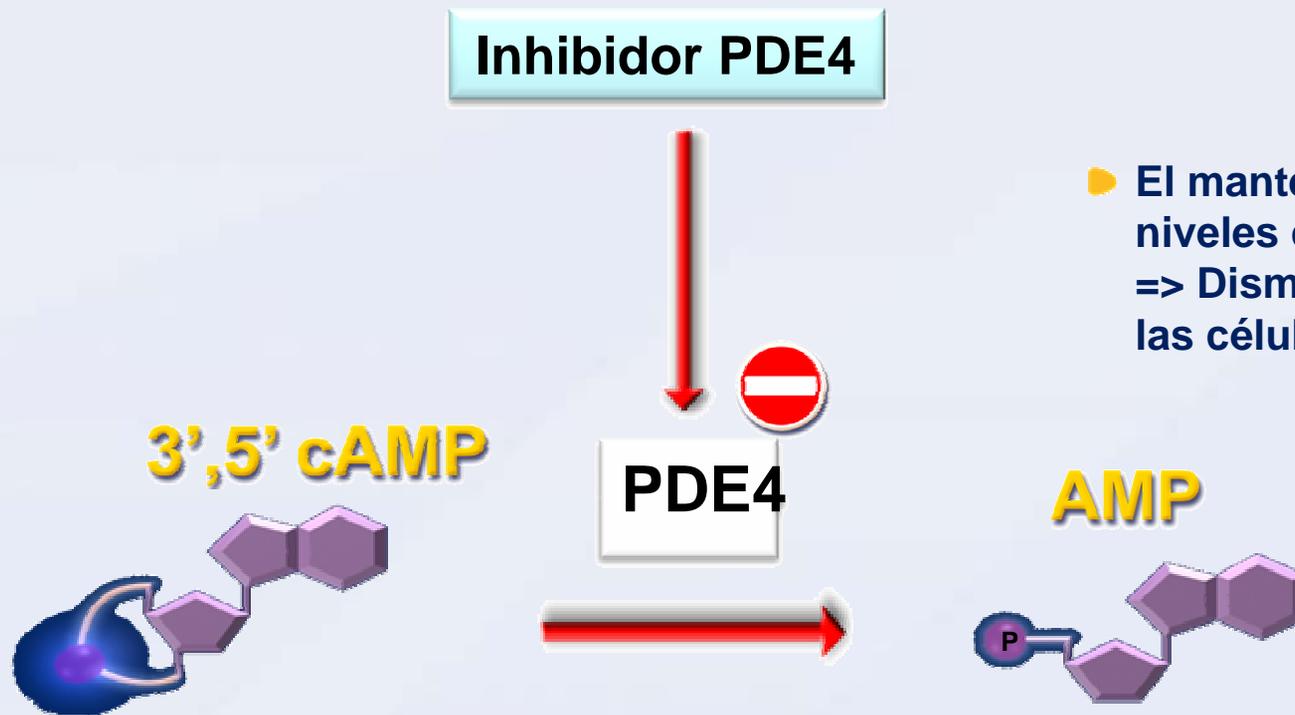


INHIBIDOR DE LA PDE4
ROFLUMILAST

ROFLUMILAST

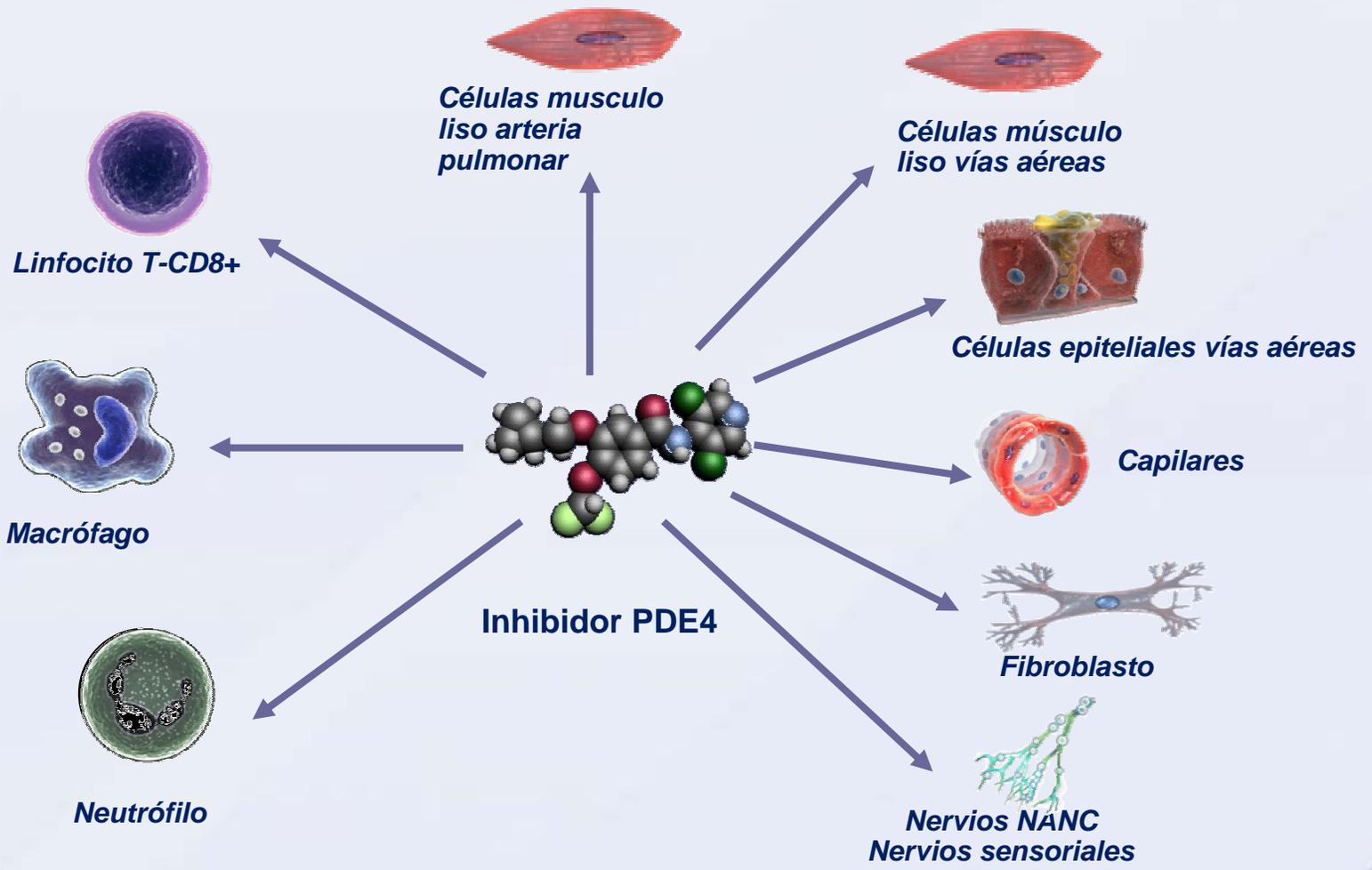
INHIBIDOR DE LA PDE4

IMPIDE LA DEGRADACIÓN DEL AMPc

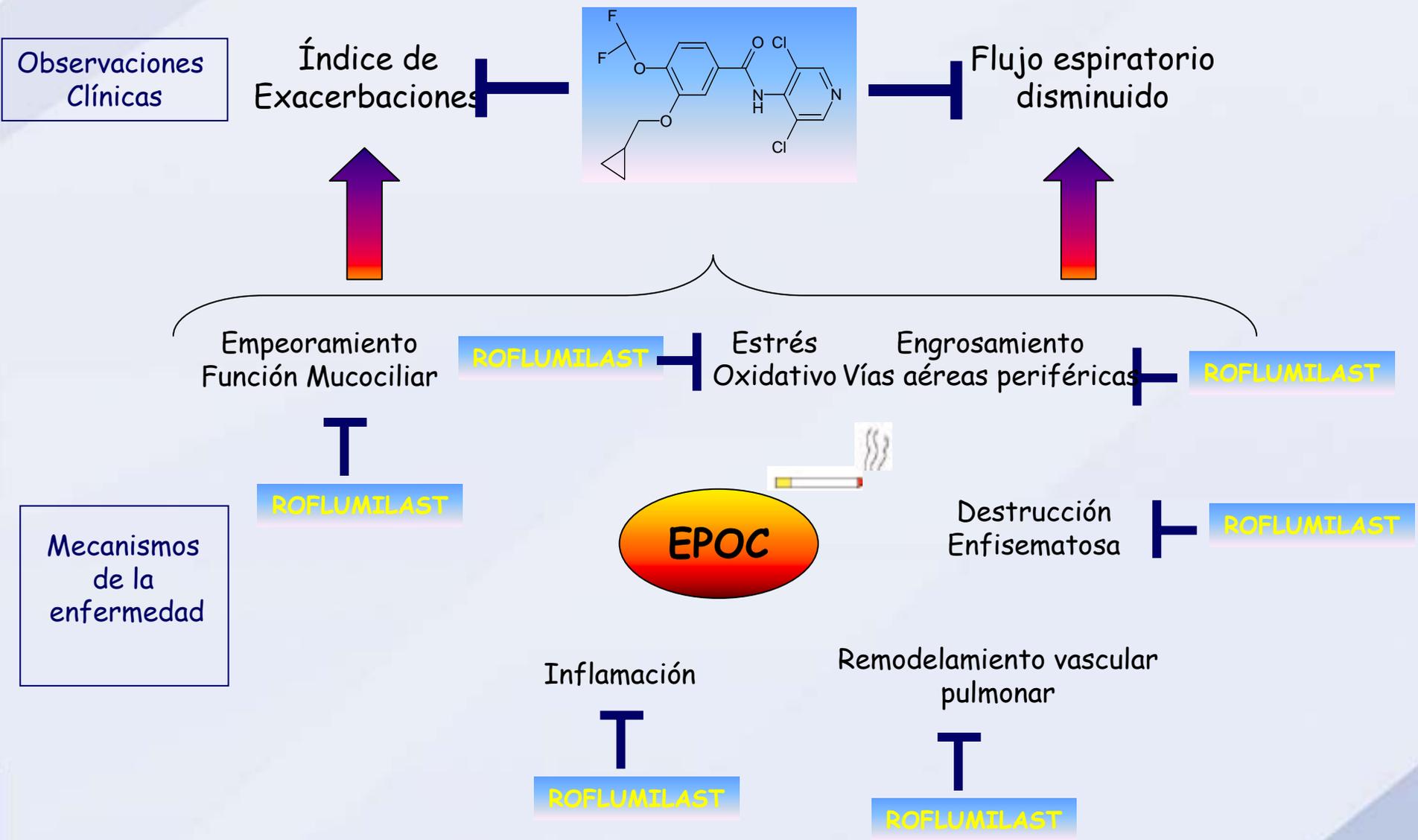


- ▶ El mantenimiento de altos niveles de AMPc intracelular => Disminuye la actividad de las células inflamatorias

LOS INHIBIDORES DE LA PDE4 POSEEN MÚLTIPLES ACCIONES EN LA EPOC

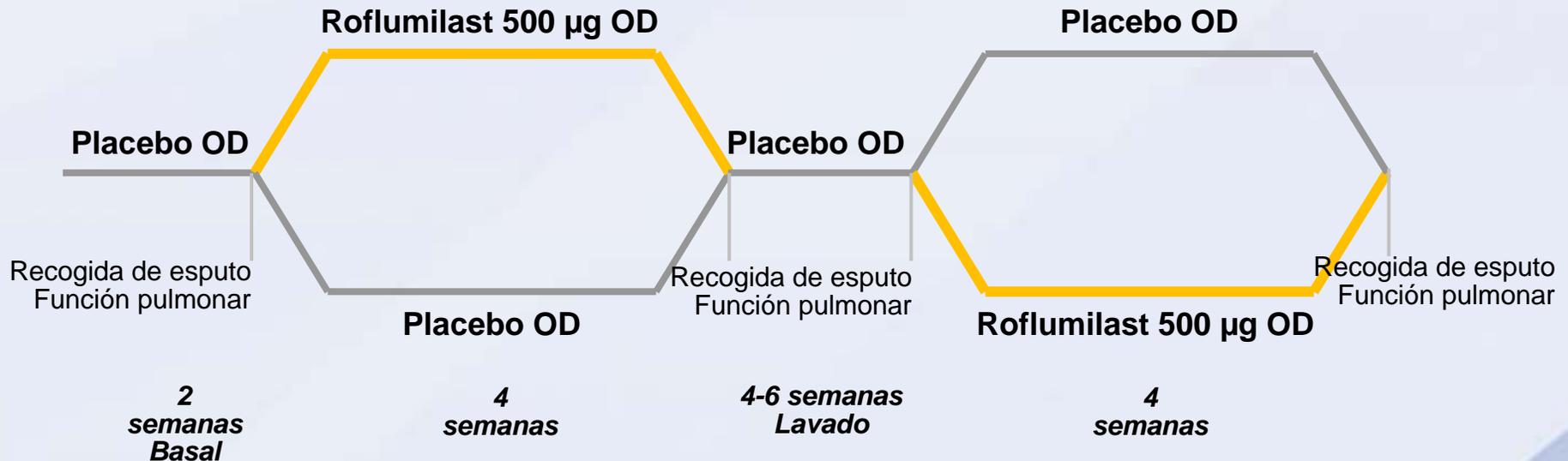


ROFLUMILAST en EPOC: Mecanismo de Acción



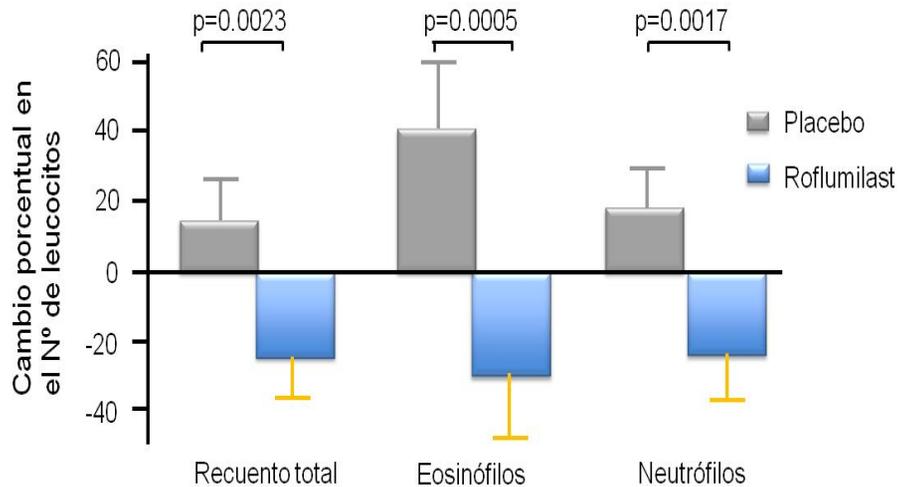
Roflumilast: efectos antiinflamatorios en esputo

- 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

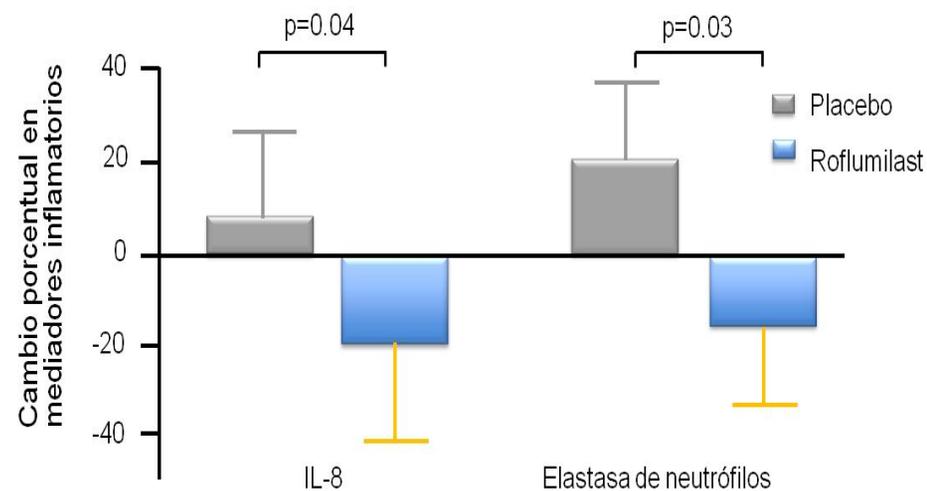


Efectos antiinflamatorios en esputo

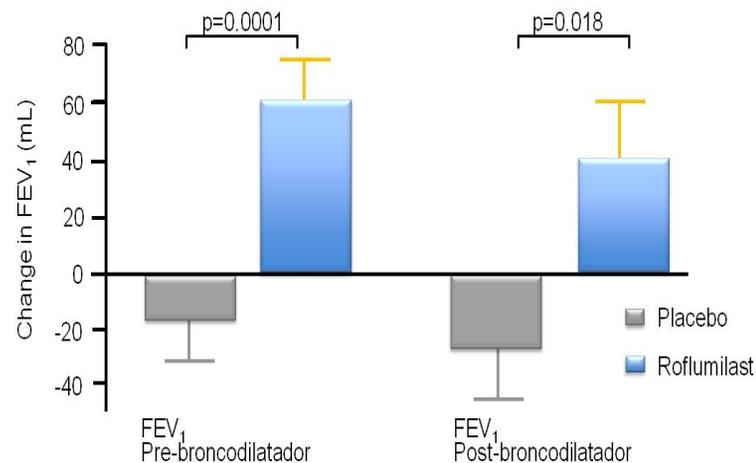
RECUENTO DE LEUCOCITOS EN ESPUTO



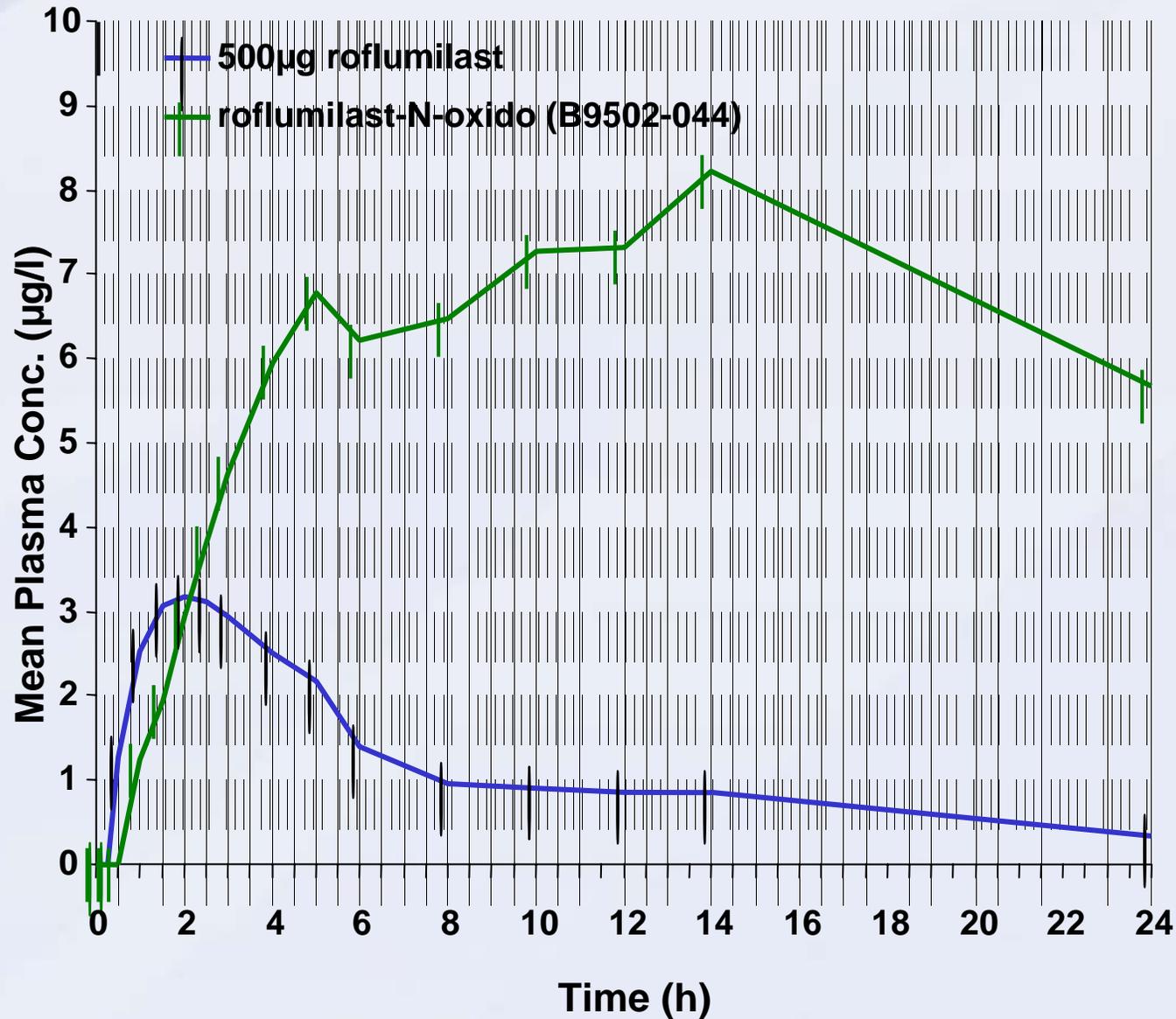
MEDIADORES INFLAMATORIOS EN ESPUTO



FUNCIÓN PULMONAR



Farmacocinética de Roflumilast / N-Oxido

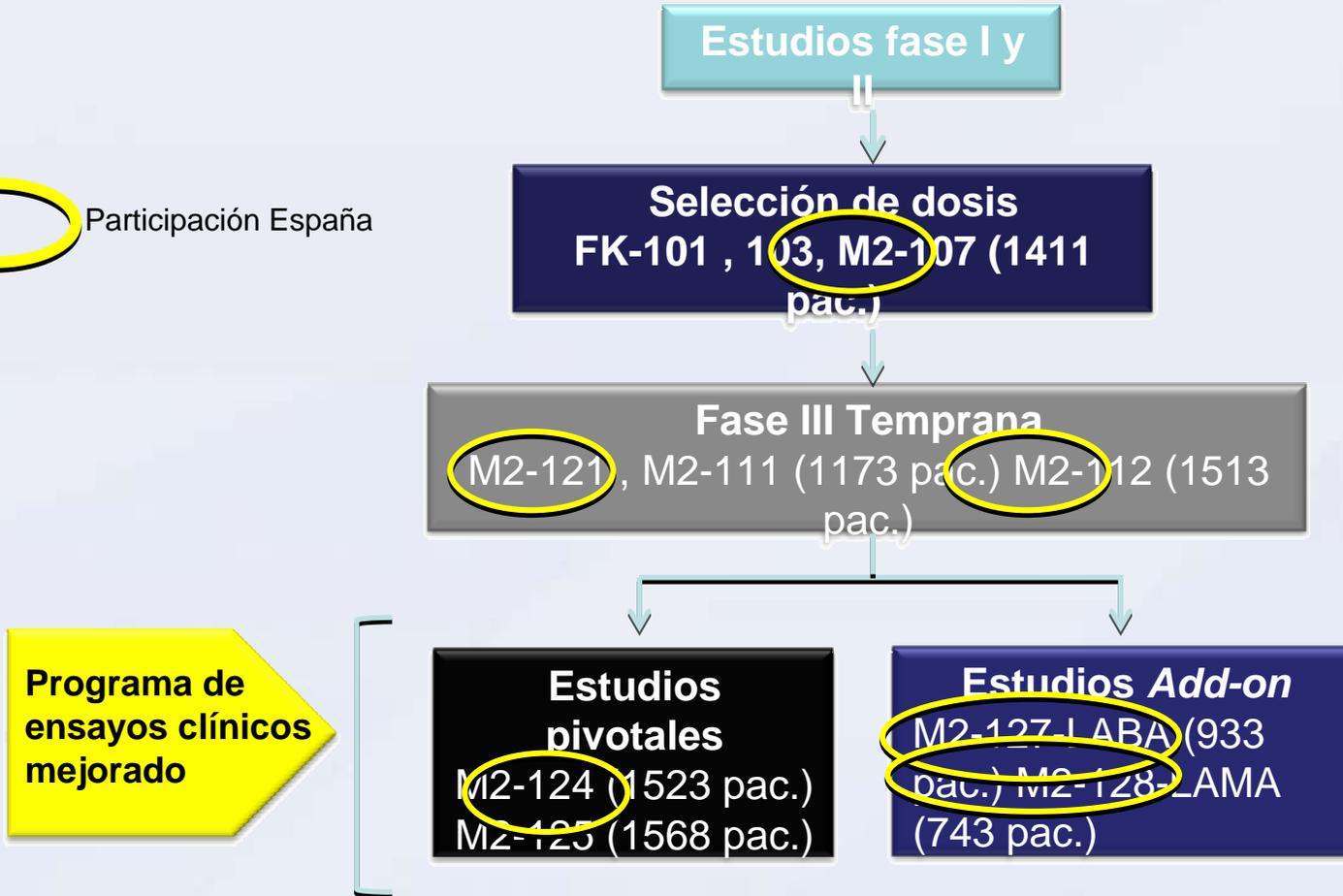


**DESARROLLO CLÍNICO
DE ROFLUMILAST (Daxas[®])**

Estudios clínicos de Roflumilast

Desarrollo clínico

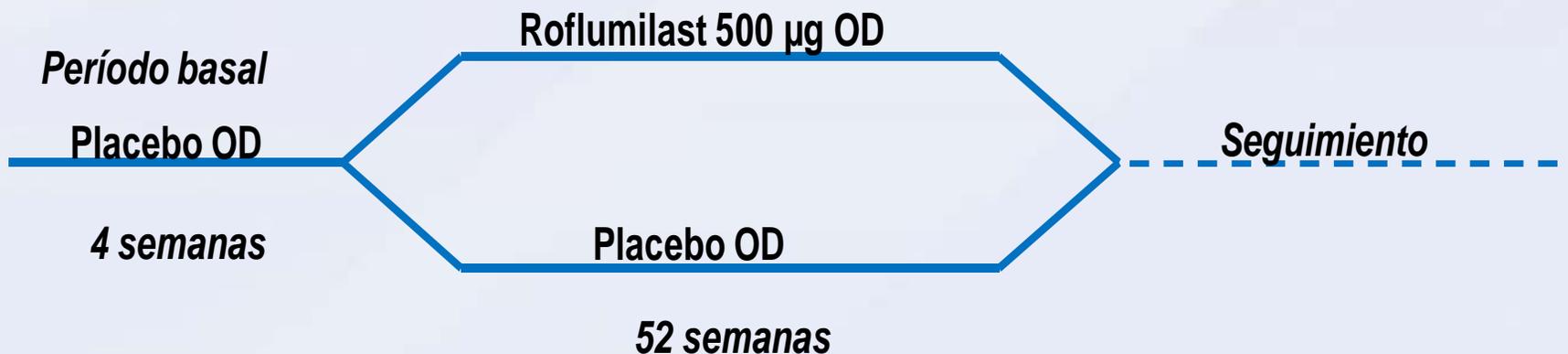
 Participación España



Roflumilast en EPOC grave-muy grave

Estudios M2-111 (OPUS) y M2-112 (RATIO)

- Estudio multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo
- 1.173 y 1.513 pacientes con EPOC durante 52 semanas
- Pacientes:
 - EPOC ≥ 12 months; ≥ 40 años
 - Post-broncodilatador FEV1/FVC $\leq 70\%$ y FEV1 $< 50\%$ del teórico
 - Historia tabáquica (≥ 10 paquetes-año); fumador actual o ex-fumador
 - Sin cambio en el tratamiento de la EPOC en las 4 semanas previas



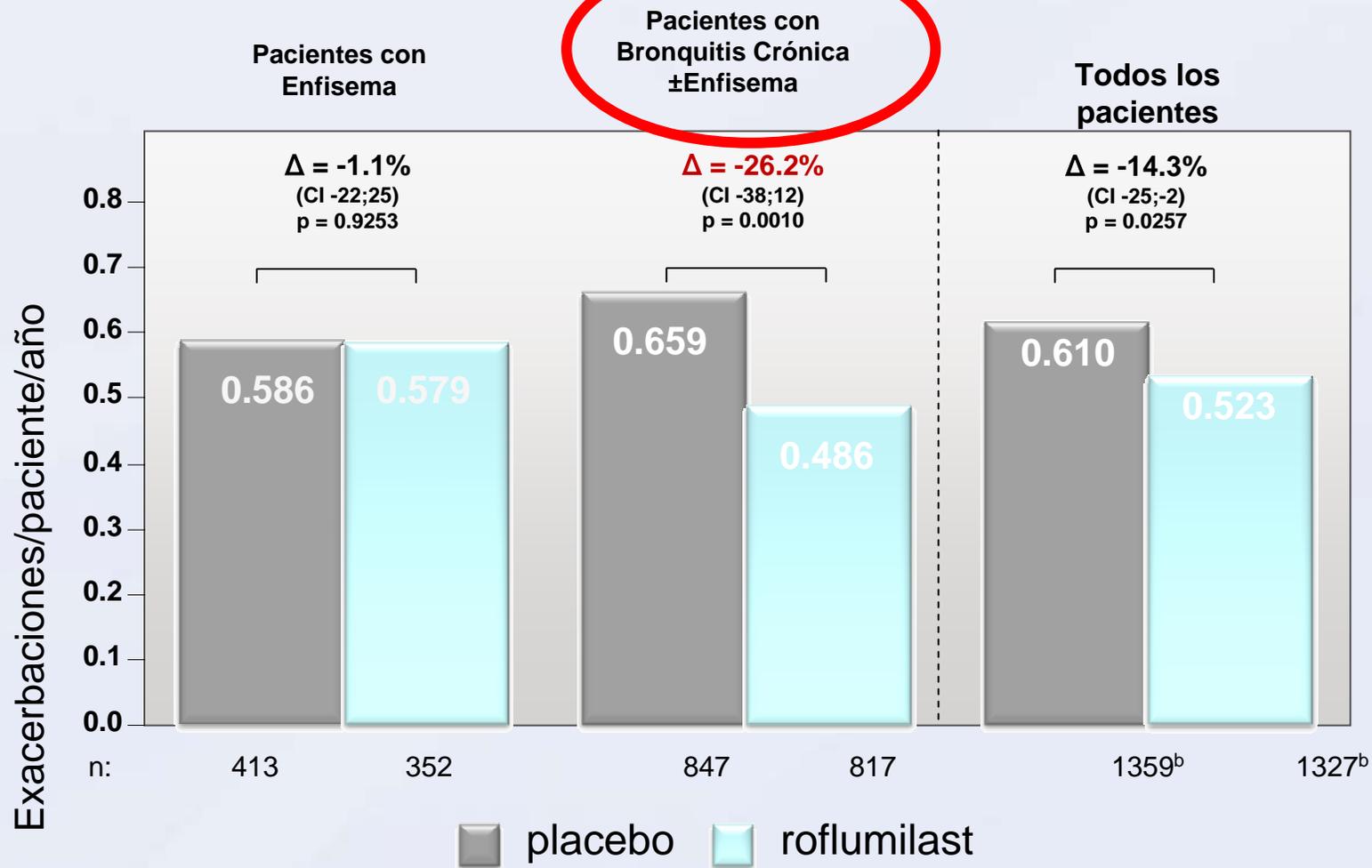
Medicación concomitante permitida:

CI (≤2000µg Beclometasona Dipropionato o equivalente)

~ 60% de todos los pacientes en tratamiento con CI

TASAS DE EXACERBACIONES MODERADAS O GRAVES* - POR FENOTIPO

M2-111 & M2-112 – análisis conjunto

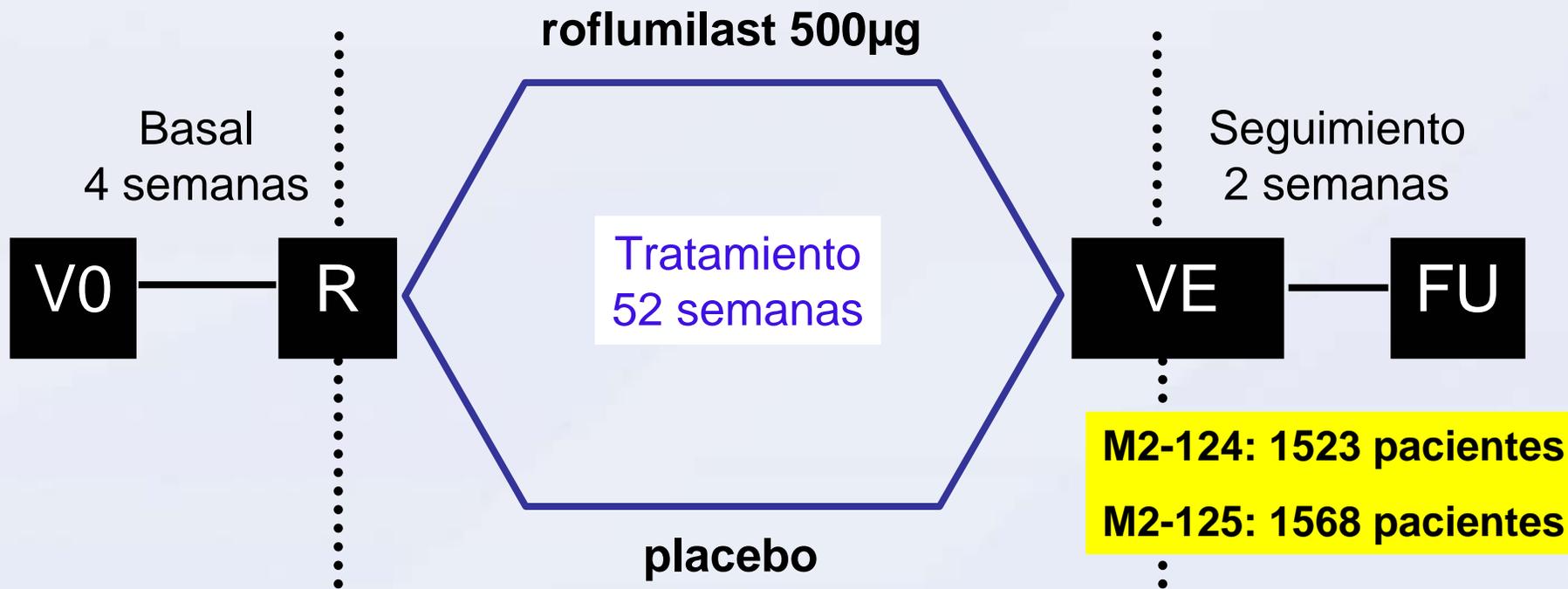


*exacerbaciones tratadas con esteroides sistémicos o que lleven a hospitalización o muerte

Estudios M2-124 & M2-125

Simple-ciego

Doble-ciego, aleatorizado, grupos paralelos



Medicación Permitida:

Agonistas β de acción prolongada (LABA) o anticolinérgicos de corta duración
Dirigido a alcanzar ~ 50% de todos los pacientes en LABA

Países : Australia, Austria, Canadá, Francia, Alemania, Hungría, Italia, India, Rusia, Rumanía, Sudáfrica, España, Polonia, Reino Unido, USA, Nueva Zelanda

V0: Visita 0

R: Aleatorización

VE: Visita final

FU: Seguimiento

POBLACIÓN EN ESTUDIO

Diagnóstico:

- Historia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica **asociada a Bronquitis Crónica**

Criterios principales de inclusión:

- Edad ≥ 40 años
- FEV₁/CVRF ratio (post-broncodilatador) $\leq 70\%$
- **FEV₁ (post-broncodilatador) $\leq 50\%$ del previsto**
- **Al menos una exacerbación de la EPOC moderada o grave documentada en el año previo** al estudio
- Fumador actual o previo con historia tabáquica de al menos 20 paquetes/año

Criterios de aleatorización

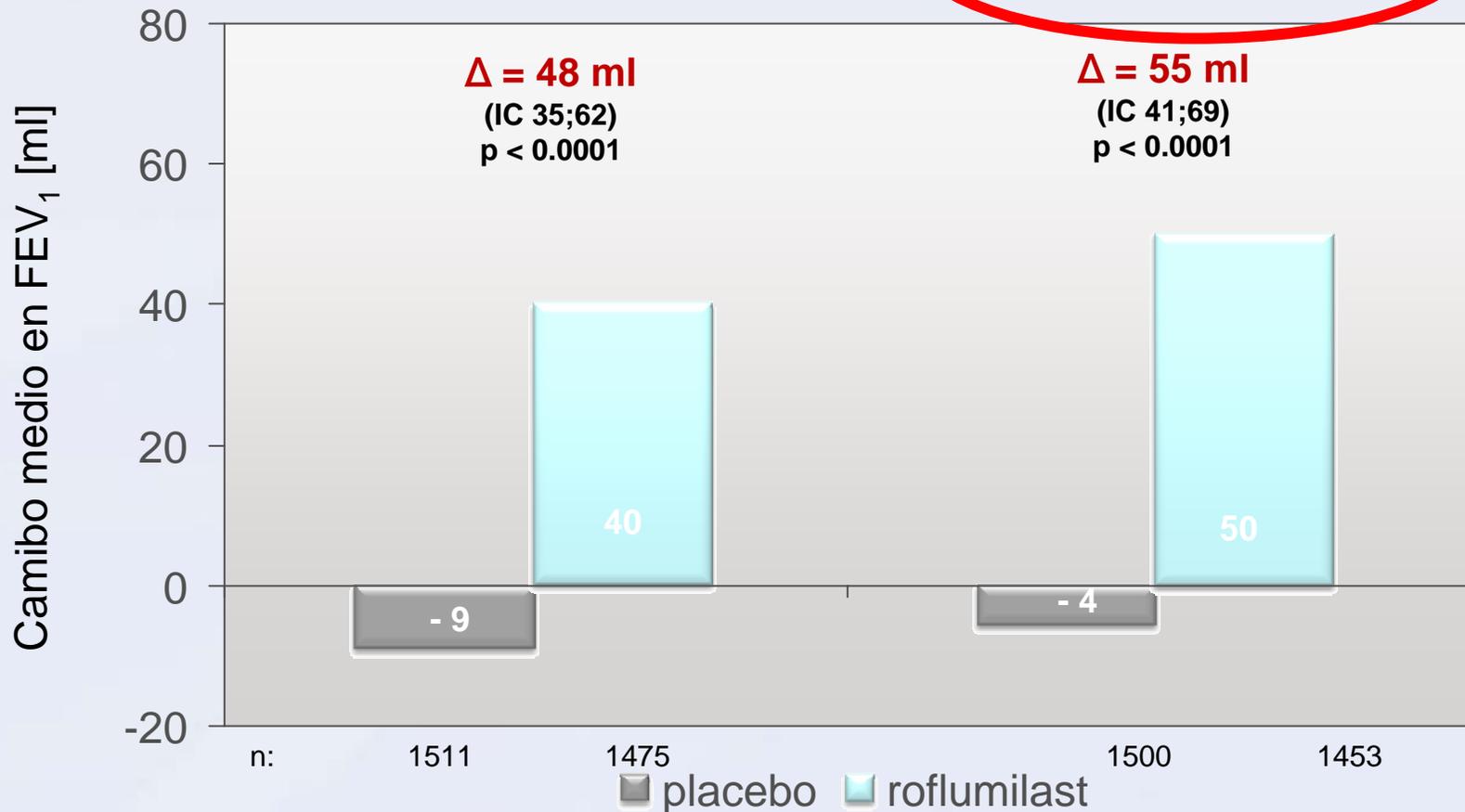
- No haber sufrido exacerbaciones de la EPOC moderadas y/o graves durante el período basal
- Puntuación total de tos y expectoración ≥ 14 la semana previa a la aleatorización
- Cumplimiento toma de medicación $\geq 80\%$ y $\leq 125\%$

FEV₁ PRE & POST BRONCODILATADOR

M2-124 & M2-125 – análisis conjunto

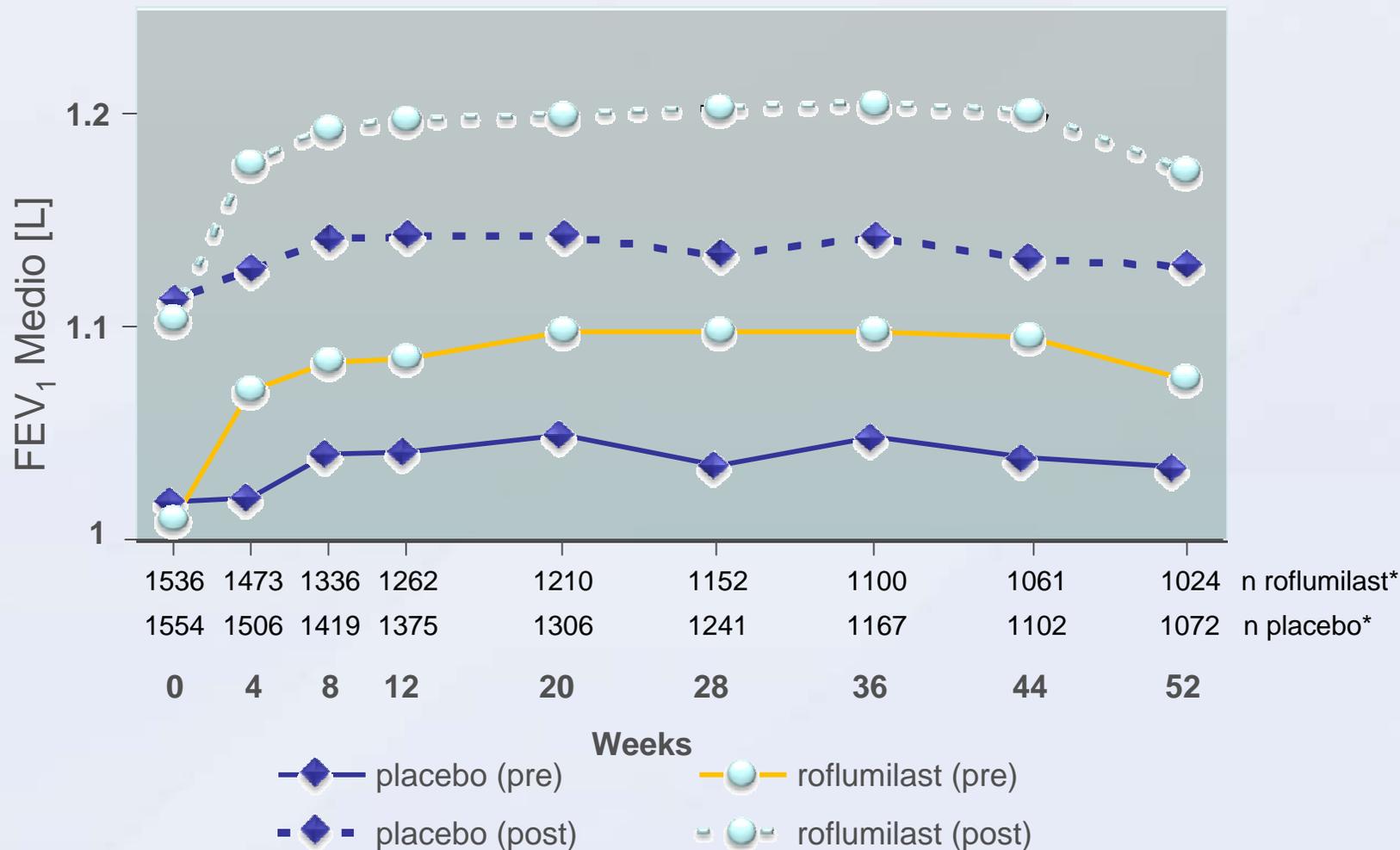
FEV₁ pre-broncodilatador

FEV₁ post-broncodilatador



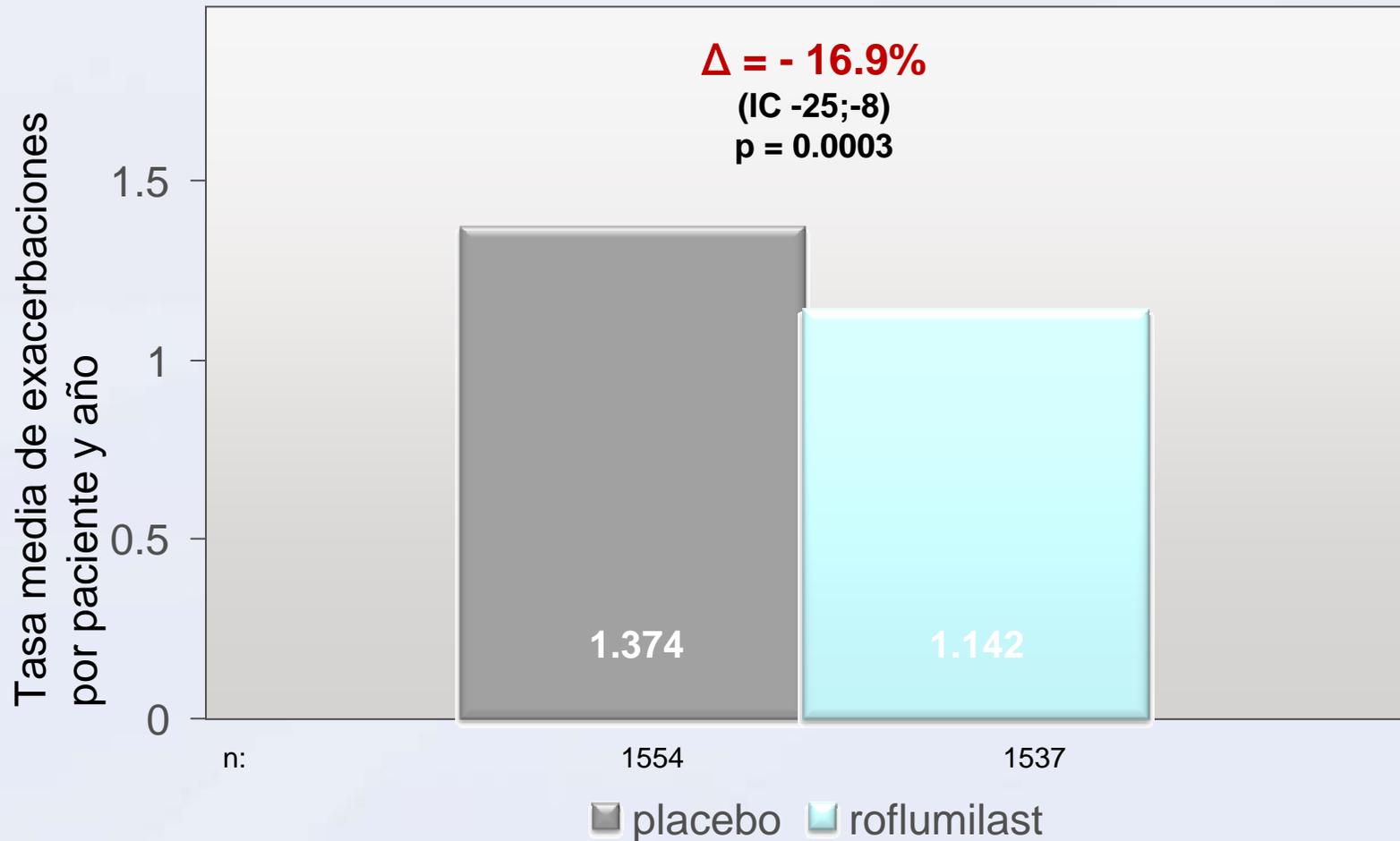
FEV₁ PRE- & POST-BRONCODILATADOR

M2-124 & M2-125 – análisis conjunto



*n pacientes en medidas pre-FEV₁

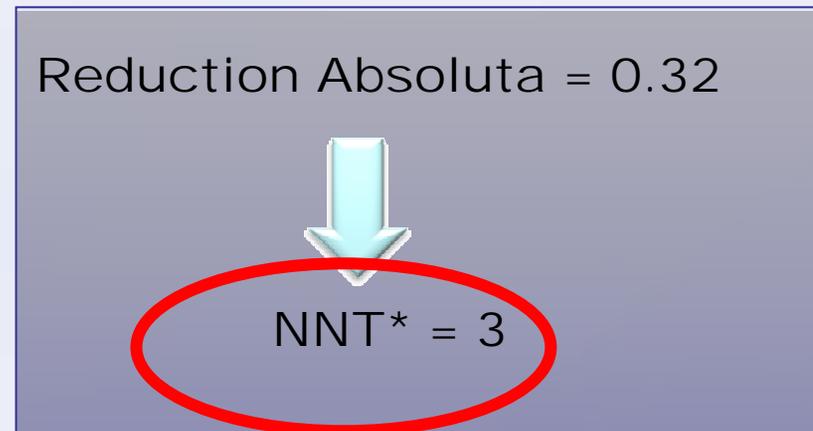
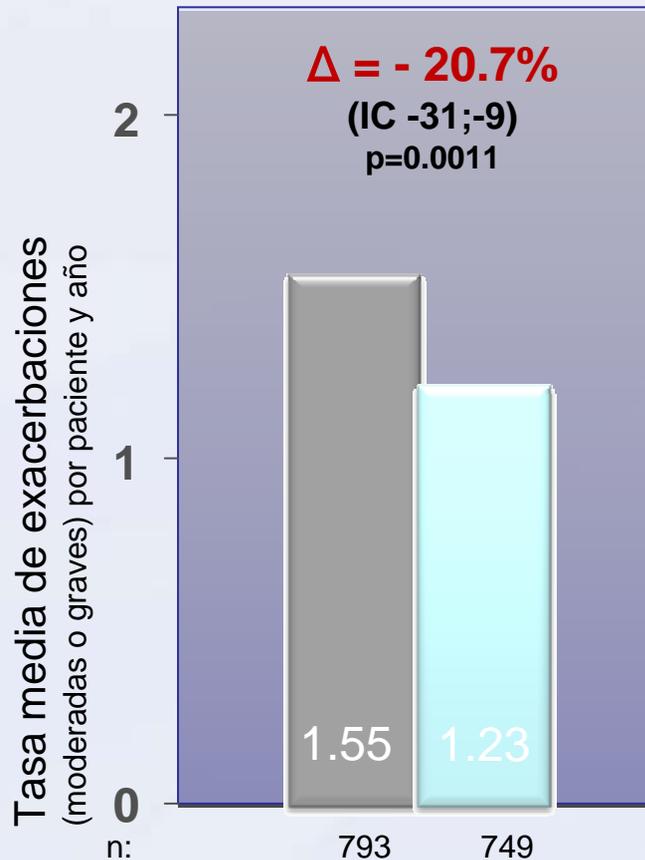
EXACERBACIONES DE LA EPOC MODERADAS O GRAVES



M2-124 & M2-125 – análisis conjunto

EXACERBACIONES EPOC MODERADAS O GRAVES SUBGRUPO LABA

M2-124 & M2-125 – análisis conjunto



- LABA+placebo
- LABA+roflumilast

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

Estudio M2-128 (6 meses)

M2-128: 743 pacientes



Todos los pacientes estuvieron tratados con tiotropio durante al menos los 3 meses previos al período basal

POBLACIÓN DE PACIENTES

Diagnóstico:

- Historia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica **asociada a Bronquitis Crónica**

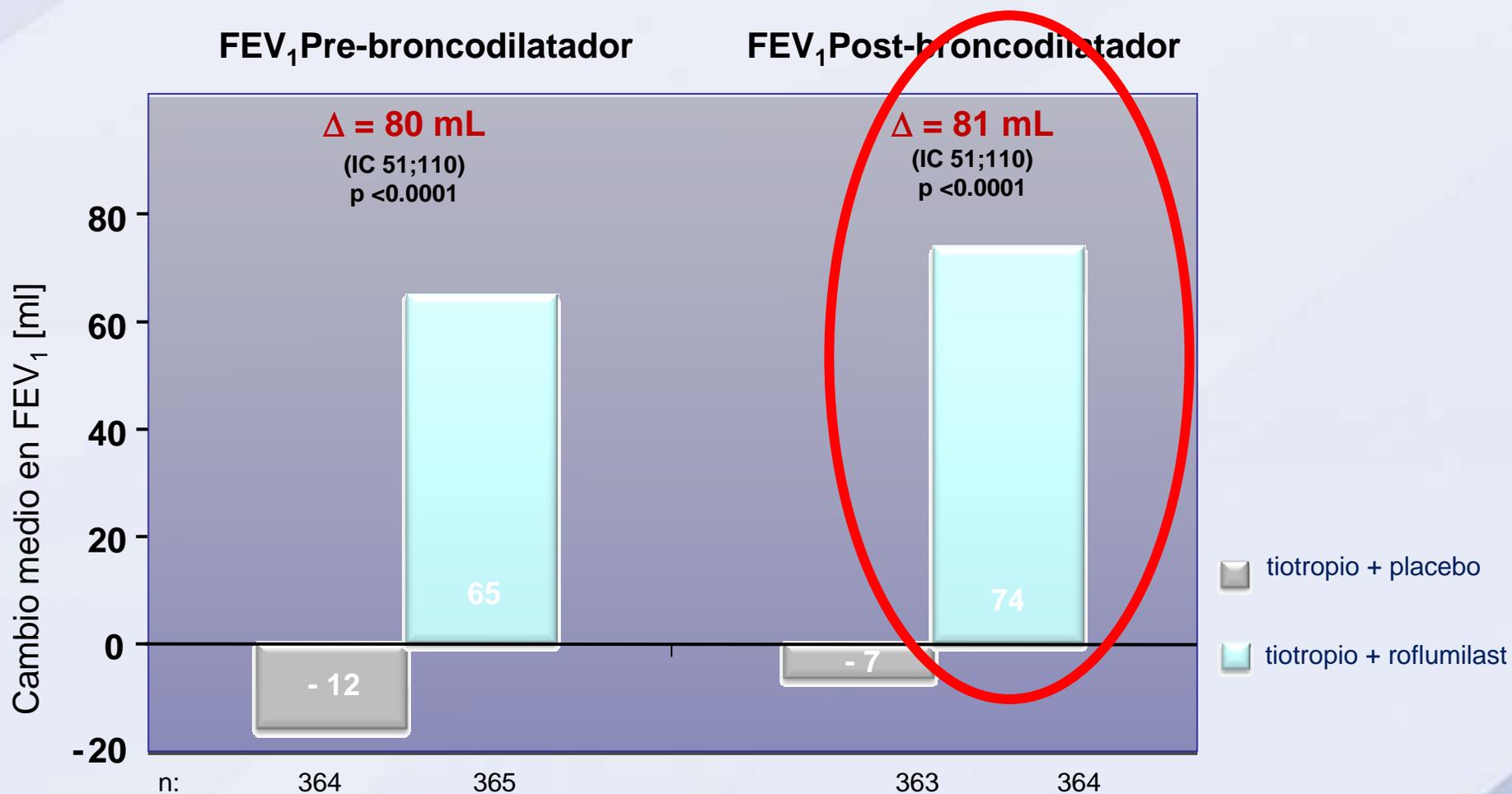
Criterios principales de inclusión:

- Edad ≥ 40 años
- FEV₁/CVRF ratio (post-broncodilatador) $\leq 70\%$
- **FEV₁ (post-broncodilatador) entre $\geq 40\%$ y $\leq 70\%$ del previsto**
- Aumento del FEV₁ $\leq 12\%$ o ≤ 200 ml después de recibir 400 mcg de salbutamol
- Fumador actual o previo con historia tabáquica de al menos 10 paquetes/año

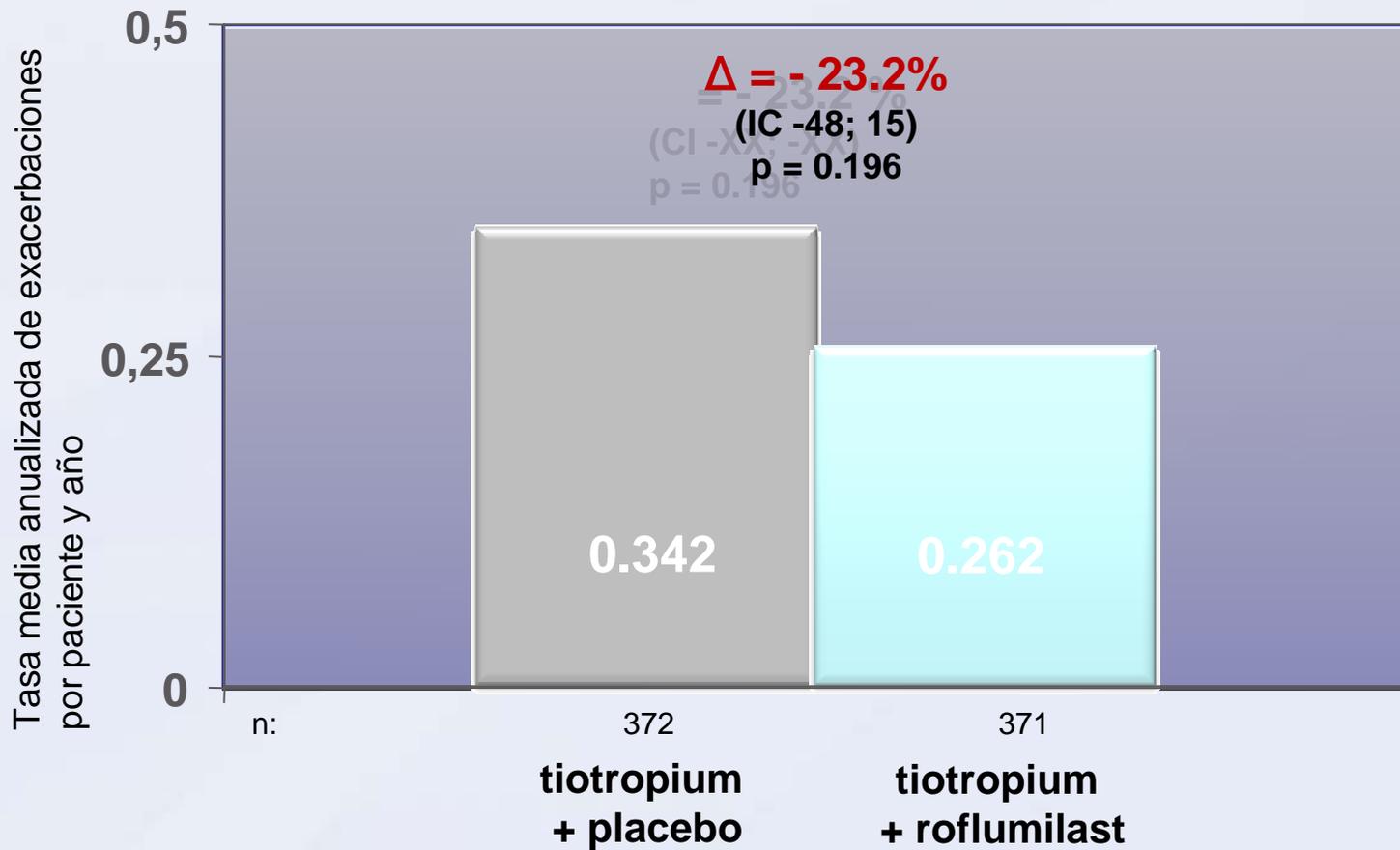
Criterios de aleatorización

- No haber sufrido exacerbaciones de la EPOC moderadas y/o graves durante el período basal
- ≥ 28 puffs de medicación de rescate la semana previa a la aleatorización
- Cumplimiento toma de medicación $\geq 80\%$ y $\leq 125\%$

FEV₁ PRE- & POST-BRONCODILATADOR

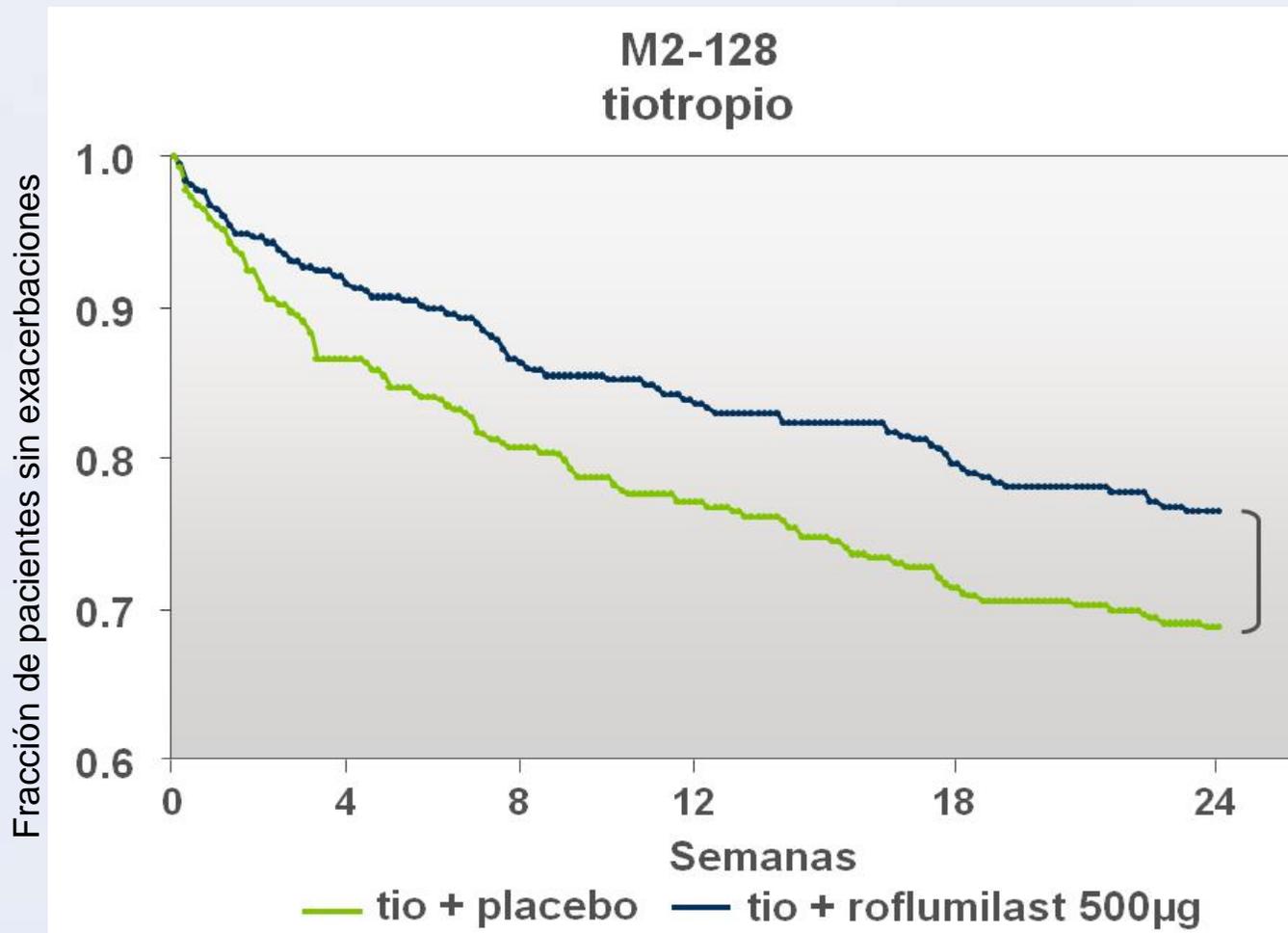


EXACERBACIONES EPOC MODERADAS O GRAVES



Tiempo hasta la 1ª exacerbación de la EPOC

Gravedad exacerbación: leve, moderada o grave

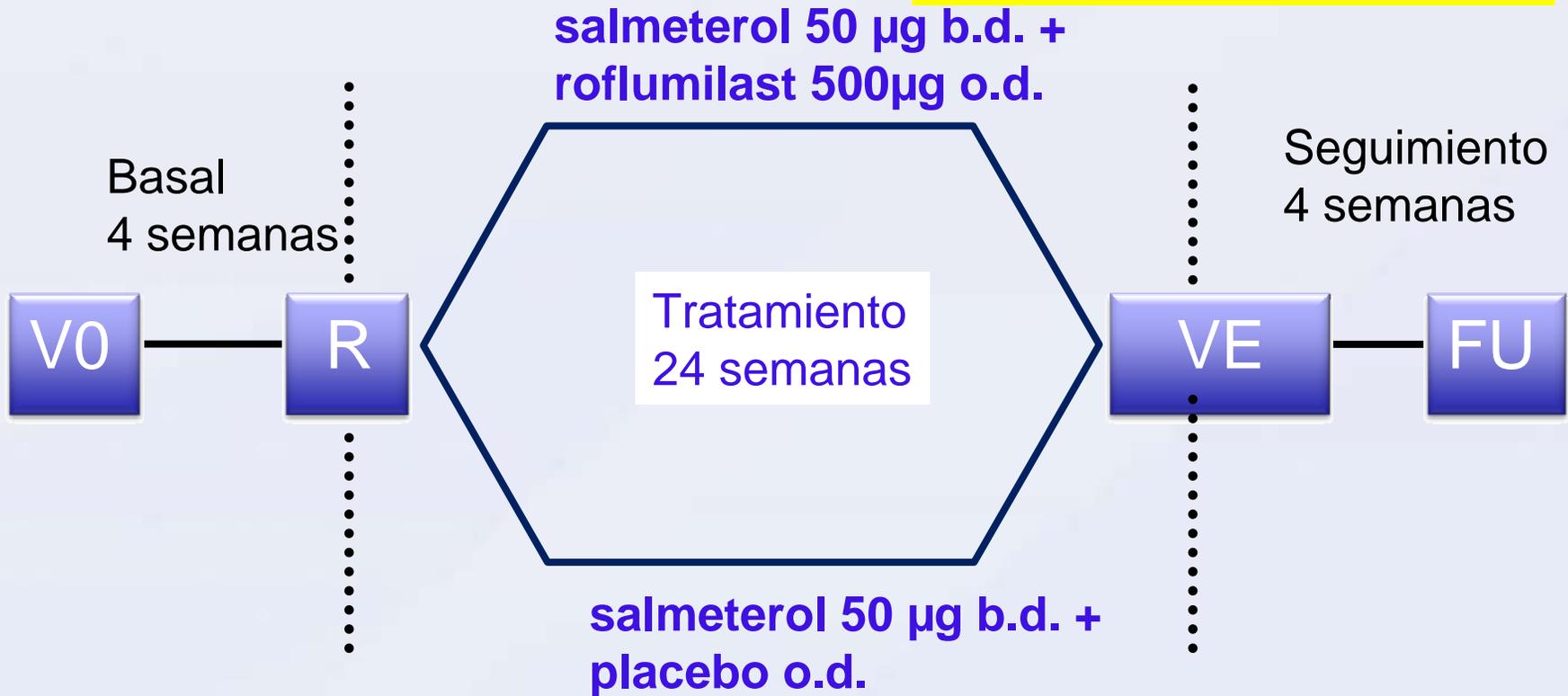


Hazard ratio = 0.7
(IC 0.5;1.0)
p = 0.0264

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

Estudio M2-127: 6 meses

M2-127: 933 pacientes



POBLACIÓN DE PACIENTES

Diagnóstico:

- Historia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica **asociada a Bronquitis Crónica***

Criterios principales de inclusión:

- Edad ≥ 40 años
- FEV₁/CVRF ratio (post-broncodilatador) $\leq 70\%$
- **FEV₁ (post-broncodilatador) entre $\geq 40\%$ y $\leq 70\%$ del previsto**
- Aumento del FEV₁ $\leq 12\%$ o ≤ 200 ml después de recibir 400 mcg de salbutamol
- Fumador actual o previo con historia tabáquica de al menos 10 paquetes/año

Criterios de aleatorización

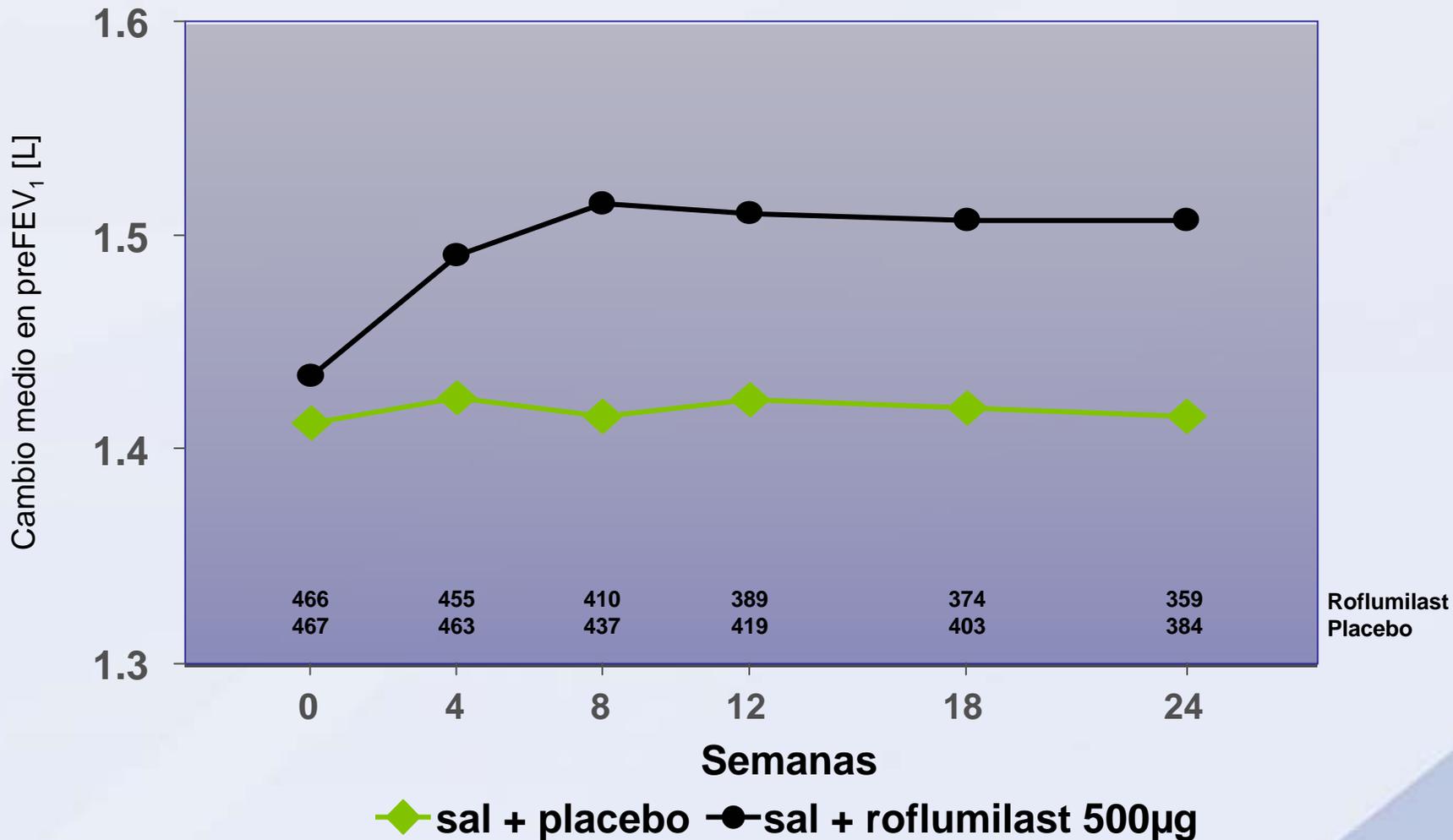
- No haber sufrido exacerbaciones de la EPOC moderadas y/o graves durante el período basal
- ~~≥ 28 puffs de medicación de rescate la semana previa a la aleatorización*~~
- Cumplimiento toma de medicación $\geq 80\%$ y $\leq 125\%$

* Texto tachado: diferencias con estudio M2-128

FEV₁ Pre-broncodilatador

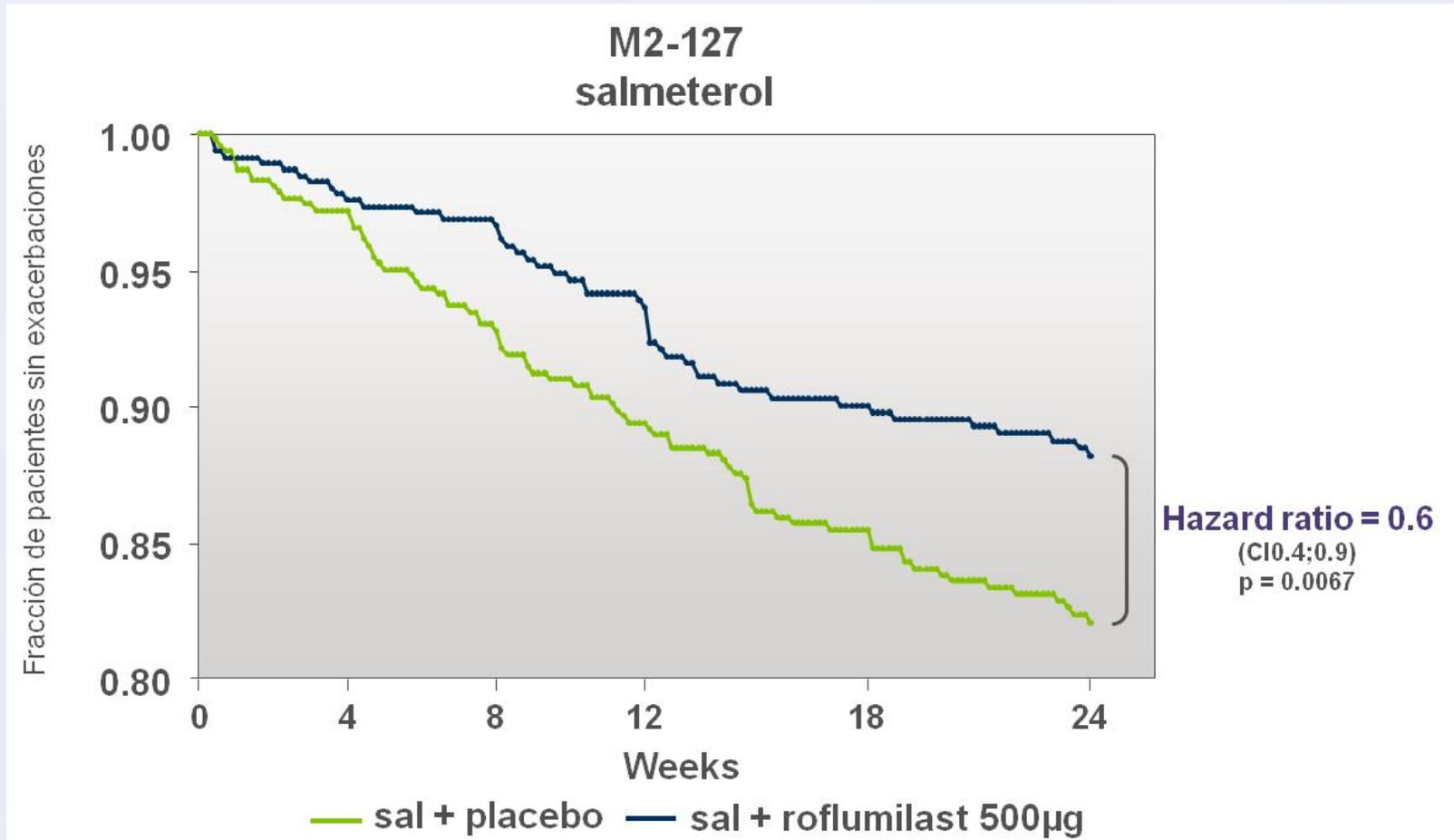
(curso temporal)

M2-127
salmeterol



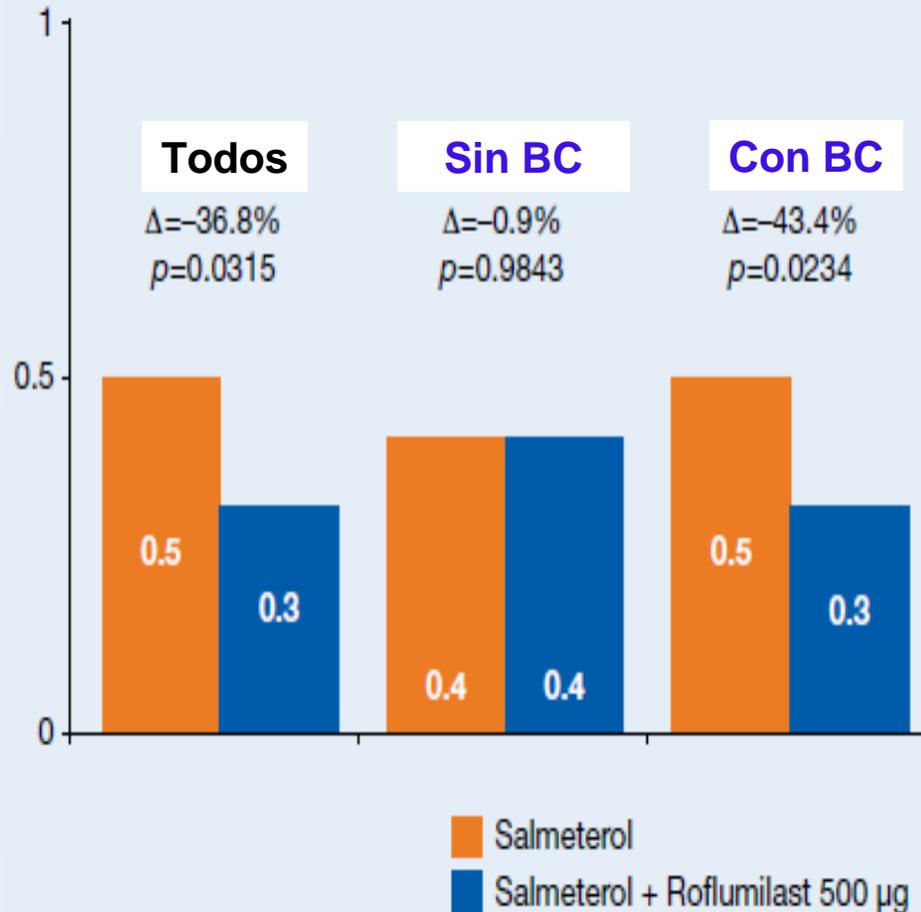
Tiempo hasta 1ª exacerbación de EPOC

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)



SEGURIDAD

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS (AAs)

	M2-124 & M2-125 Análisis conjunto de seguridad (n=3092)	
	roflumilast 500µg (n= 1547)	placebo (n=1545)
Pacientes con AAs	67 %	62 %
Pacientes con AAGs	19 %	22 %
Mortalidad	2.7 %	2.7 %
Interrupción del estudio por AA:		
Global	14 %	11 %
Durante las semanas 0 a 12	8 %	3 %
Durante semanas 12+	9 %	9 %

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

	M2-124		M2-125	
	roflumilast 500 μ g (n=769)	placebo (n=755)	roflumilast 500 μ g (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%

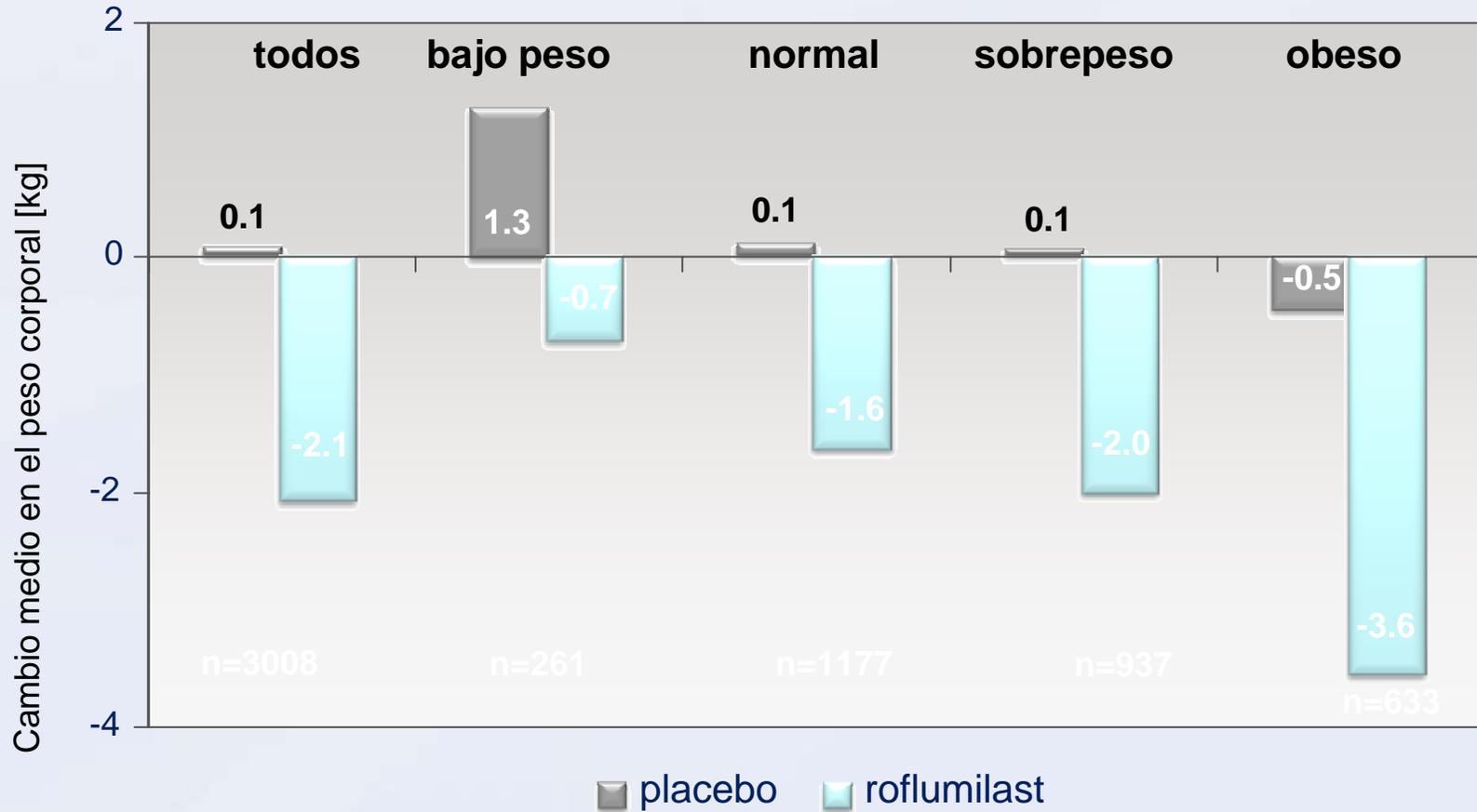
MEDIDA DEL PESO CORPORAL

M2-124 & M2-125 – análisis conjunto



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

Resumen acerca del **CAMBIO DE PESO**

La pérdida de peso ocurre con mayor frecuencia con roflumilast

La mayor pérdida de peso se produce en pacientes obesos, aunque también ocurre en pacientes con bajo peso

Principalmente se pierde masa grasa según los resultados de bioimpedancia

Existe evidencia de reversibilidad tras la interrupción del tratamiento

No se observó aumento de la morbilidad debido a la pérdida de peso en comparación con el placebo

Pacientes y médicos deben ser informados que la pérdida de peso está asociada con el uso de roflumilast y que, por tanto, se debe monitorizar el peso de forma regular

Conclusiones

NEUROPSIQUIÁTRICAS

Hay una mayor incidencia de acontecimientos adversos en el grupo de roflumilast
- Especialmente Insomnio y Ansiedad

No hay diferencia en AAGs en comparación a placebo

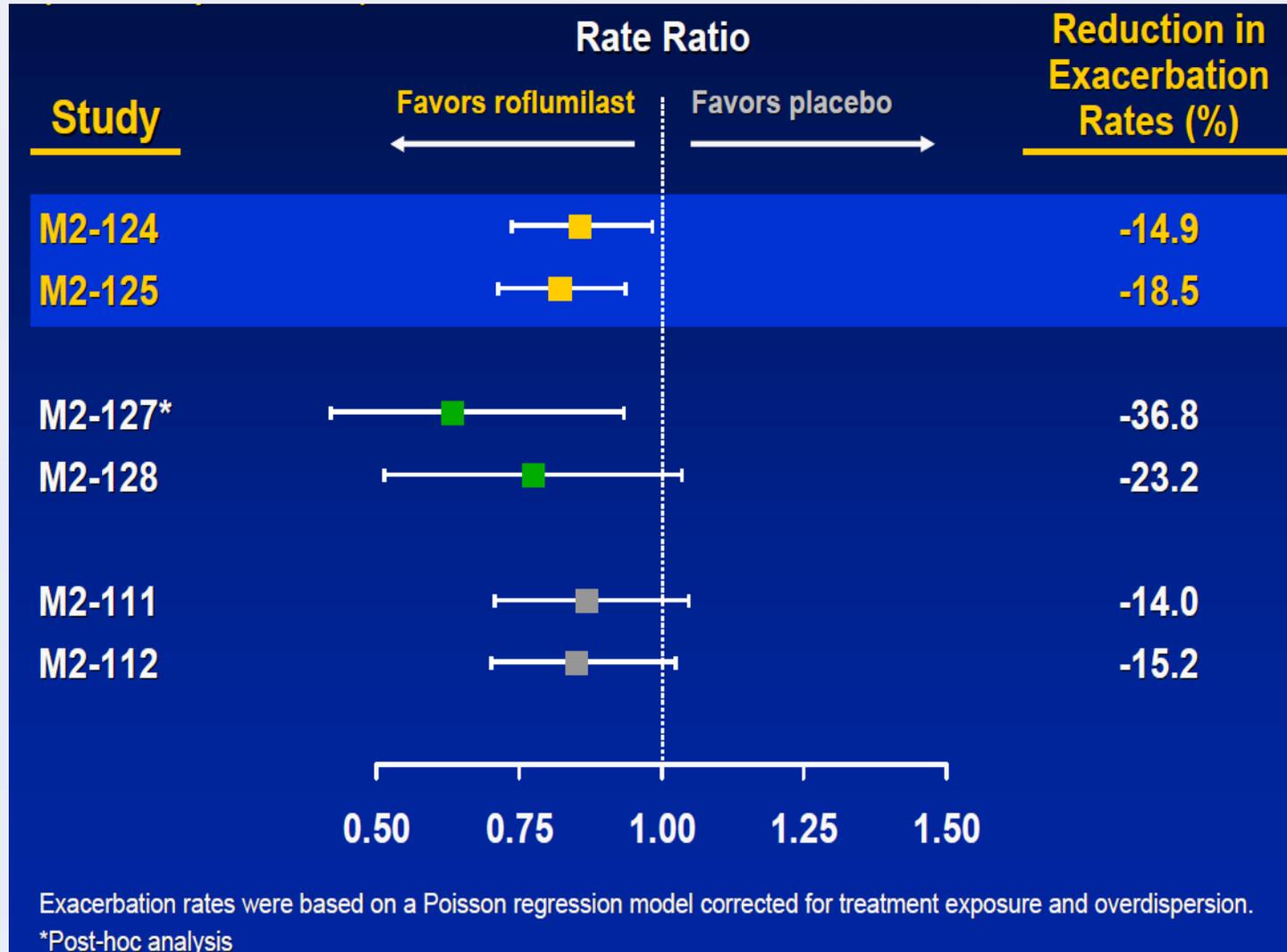
5 comportamientos suicidas (incluyendo 3 suicidios completados) con roflumilast vs 1 con placebo
- Tasa de eventos demasiado baja para sacar alguna conclusión acerca de una posible asociación

Médicos y pacientes deben ser informados de la mayor incidencia de eventos neuropsiquiátricos incluyendo casos raros de comportamiento suicida

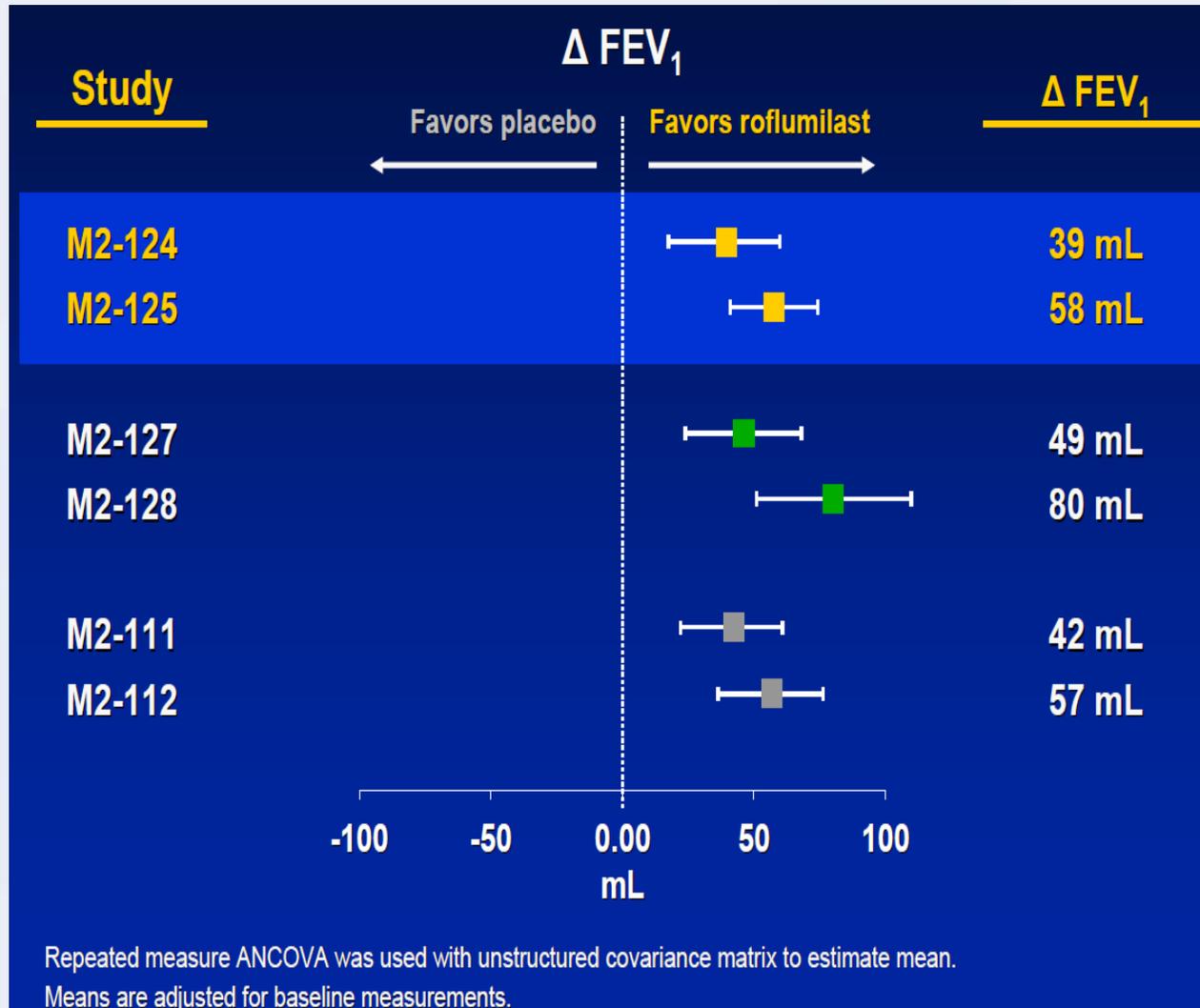
Los pacientes deben monitorizarse para detectar cambios en eventos neuropsiquiátricos

**RESUMEN DESARROLLO
CLÍNICO
Roflumilast**

Reducción consistente entre estudios de Exacerbaciones moderadas-graves



Mejorías consistentes y significativas en el FEV₁ 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



Graci