

# XXXIV

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

XXIX Congreso de la  
Sociedad Andaluza de  
Medicina Interna (SADEMI)

**21-23**

Noviembre 2013

Palacio de Ferias y Congresos de Málaga  
**Málaga**





# **NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC**

## **NUEVOS ANTICOLINÉRGICOS**

**Francisco López García  
Medicina Interna  
Hospital General Universitario de Elche, Alicante**



# DISCLOSURE INFORMATION

---

Francisco López García has acted in consultant and has served information, scientific advice and participation in clinical studies or writing for publications for (in alphabetical order): Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Esteve, Faes, Ferrer, GlaxoSmithKline, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer and Takeda (Nycomed).

# TRATAMIENTO DE LA EPOC: OBJETIVOS

---

**SÍNTOMAS**

Disnea

Ejercicio

Calidad de vida

Reducir

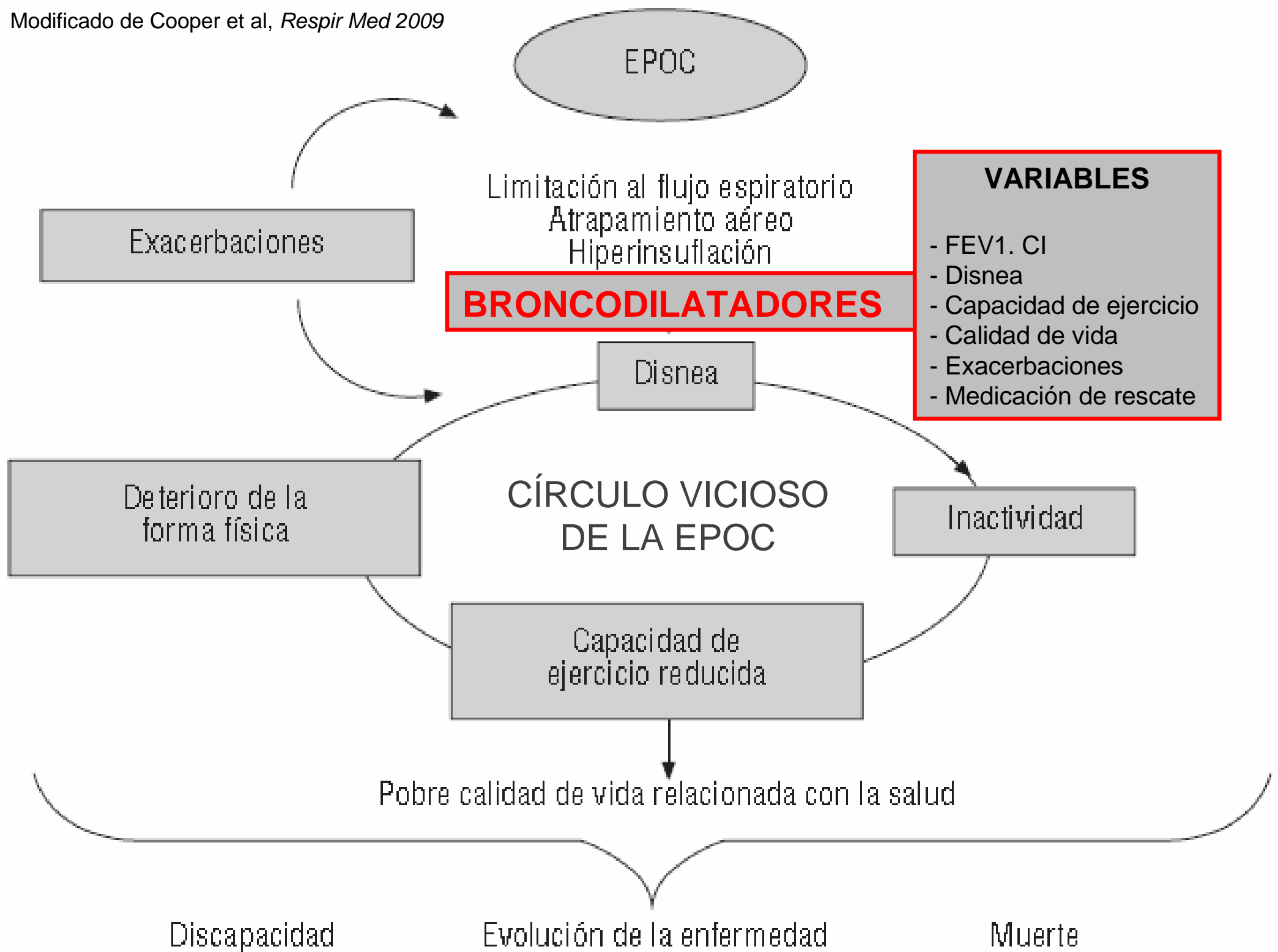


**RIESGO**

Exacerbaciones

Progresión de la enfermedad

Mortalidad





---

## TABLE 9. BRONCHODILATORS IN STABLE COPD

---

- ➔ Bronchodilator medications are central to symptom management in COPD.
  - ➔ Inhaled therapy is preferred.  
The choice between  $\beta_2$ -agonist, anticholinergic, theophylline, or combination therapy depends on availability and individual response in terms of symptom relief and side effects.  
Bronchodilators are prescribed on an as-needed or on a regular basis to prevent or reduce symptoms.
  - ➔ Long-acting inhaled bronchodilators are more convenient.  
Combining bronchodilators may improve efficacy and decrease the risk of side effects compared with increasing the dose of a single bronchodilator.
-

## Tratamiento de la EPOC estable

### *Puntos clave*

- La base del tratamiento de la EPOC estable son los broncodilatadores de larga duración (BDLD).
- Los fármacos que se deben añadir a BDLD dependerán del fenotipo del paciente.
- El tratamiento del fenotipo no agudizador, sea enfisema o bronquitis crónica, se basa en el uso de los BDLD en combinación.
- El tratamiento del fenotipo mixto se basa en la utilización de BDLD combinados con corticosteroides inhalados (CI).
- El tratamiento del fenotipo agudizador con enfisema se basa en BDLD a los que se pueden añadir los CI y la teofilina según el nivel de gravedad.
- En el tratamiento del fenotipo agudizador con bronquitis crónica, a los BDLD se pueden añadir CI, inhibidores de la fosfodiesterasa IV o mucolíticos según la gravedad o, en casos especiales, antibióticos de forma preventiva.
- Se debe prestar especial atención a las comorbilidades, optimizando su control.



**BDLD:**

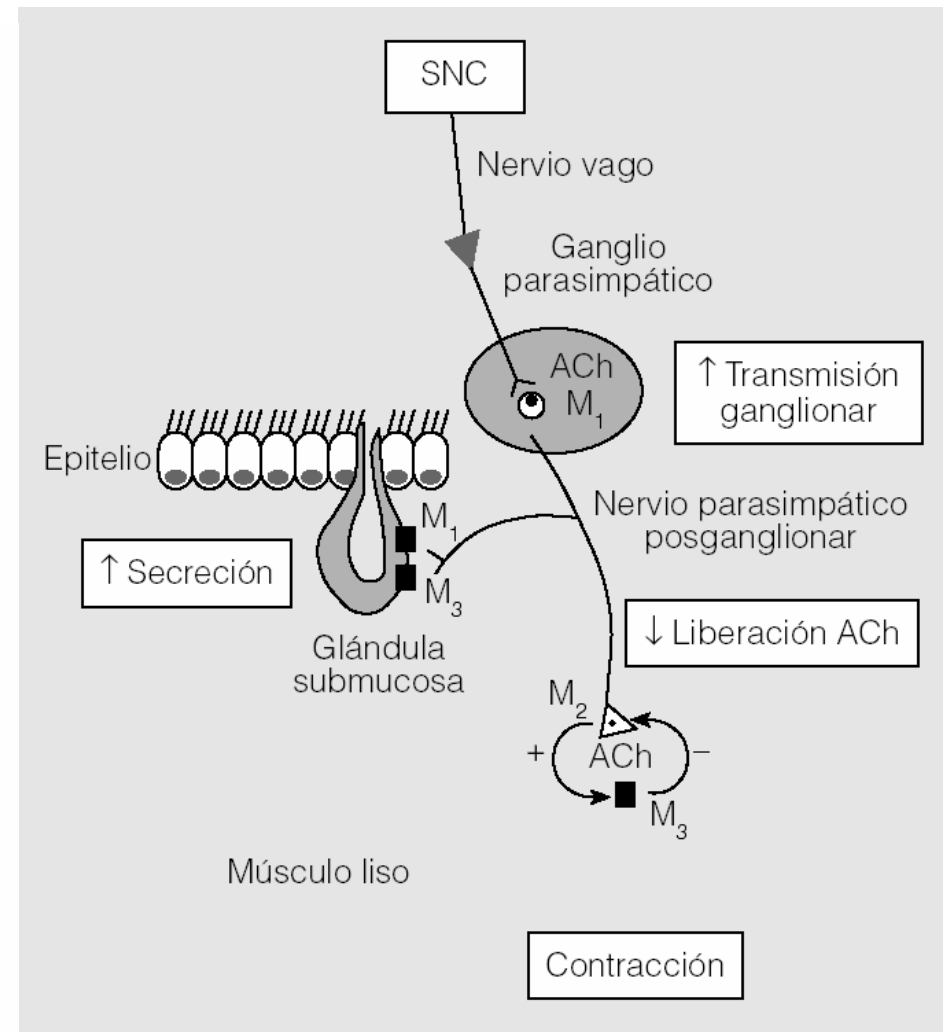
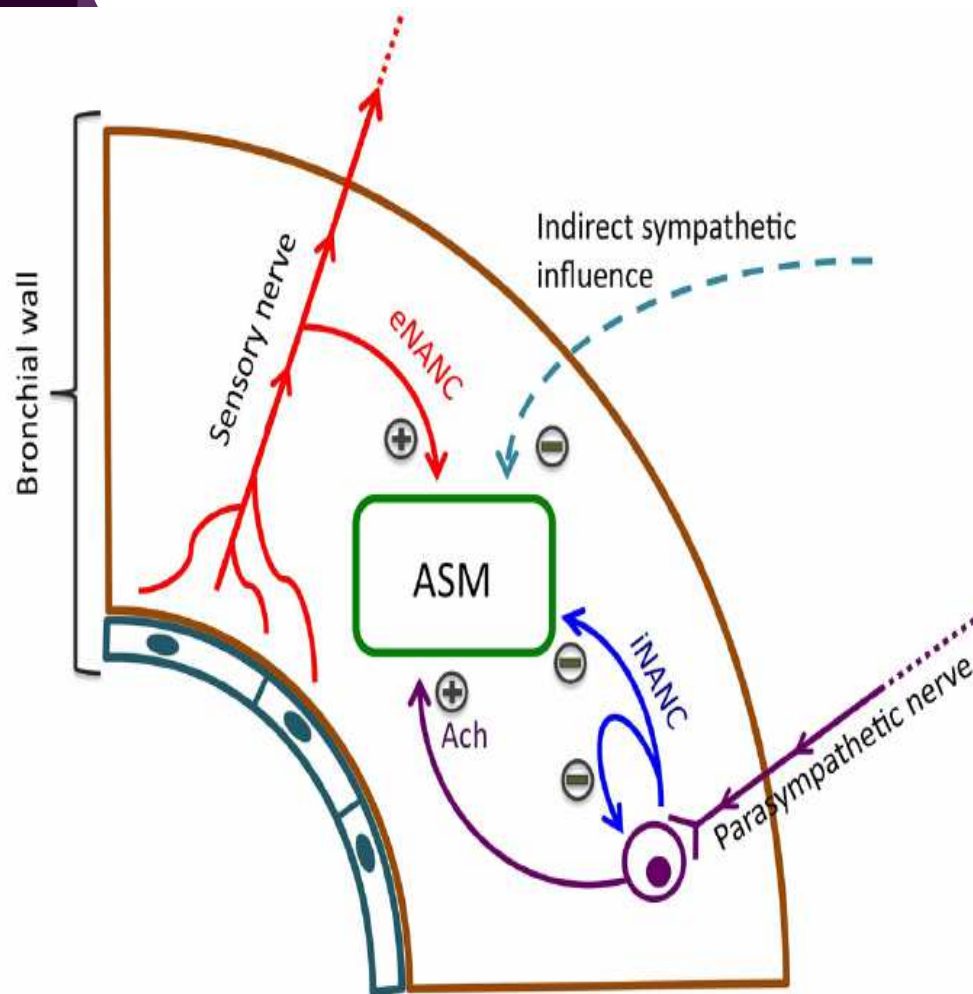
**LAMAs**

**LABAs**

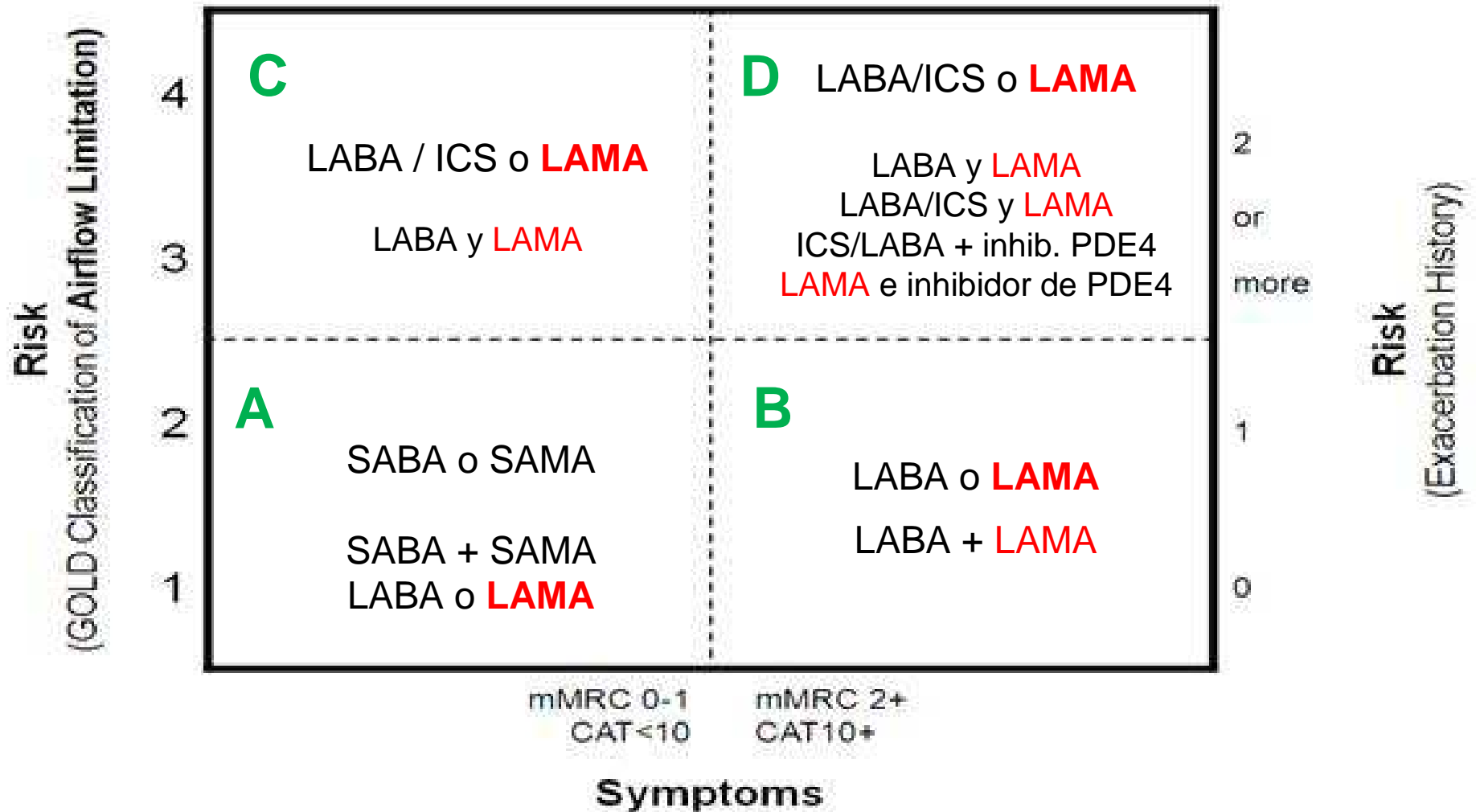
	<b>LAMA</b>	<b>LABA</b>
<b>CADA 12 HORAS</b>	<b>Aclidinio</b> <b>Darotropio</b>	Salmeterol Formoterol
<b>CADA 24 HORAS</b>	<b>Tiotropio</b> <b>Glicopirronio</b> <b>Umeclidinio</b>	Indacaterol Vilanterol Olodaterol Carmoterol



# TONO COLINÉRGICO: esencial en la EPOC



# LAMAs Y GOLD



Nivel de gravedad de GesEPOC →

I (Leve)      II (Moderado)      III (Grave)      IV (Muy grave)

**A** Fenotipo no agudizador con enfisema o bronquitis crónica

A-I LAMA o LABA SABA o SAMA*	A-II LABA o LAMA LABA+ LAMA	A-III LABA + LAMA	A-IV LABA + LAMA+Teofilinas
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------	--------------------------------

**B** Fenotipo mixto EPOC-Asma ( ± agudizac.)

B-I LABA + CI	B-II LABA + CI	B-III LABA + LAMA + CI	B-IV LABA + LAMA+ CI Valorar añadir teofilina Valorar añadir IFDE4*
------------------	-------------------	---------------------------	--

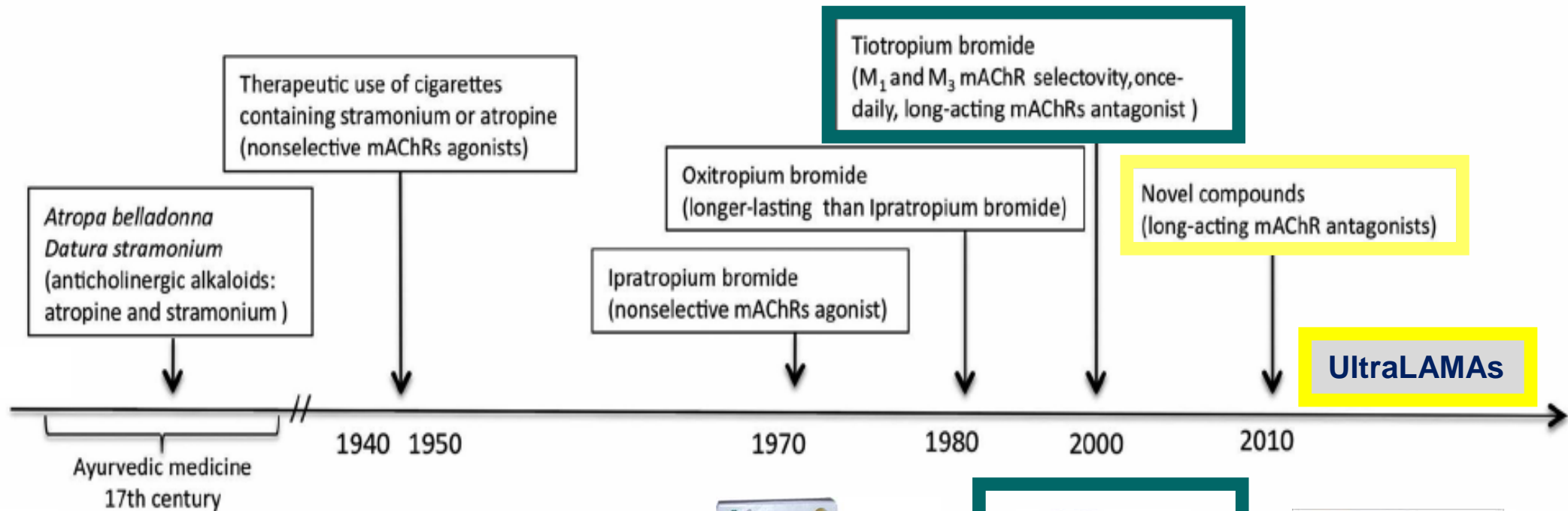
**C** Fenotipo agudizador con enfisema

C-I LAMA o LABA	C-II (LABA o LAMA) + CI LABA + LAMA LABA o LAMA	C-III LABA + LAMA + CI	C-IV LABA + LAMA+ Ci Valorar añadir teofilina
--------------------	--	---------------------------	---

**D** Fenotipo agudizador con bronquitis crónica

D-I LAMA o LABA	D-II (LABA o LAMA) + (CI o IFDE4) LABA + LAMA LABA o LAMA	D-III LABA+LAMA + (CI o IFDE4) (LABA o LAMA) + CI + Roflumilast Valorar añadir carbo o NAC**	D-IV LABA + LAMA + CI + IFDE4 LABA+LAMA + CI o IFDE4 Valorar añadir carbo o NAC** Valorar añadir teofilinas Valorar añadir antibióticos
--------------------	--	---	--

↓ Fenotipo



Umeclidinium bromide

CHF5407

V-0162



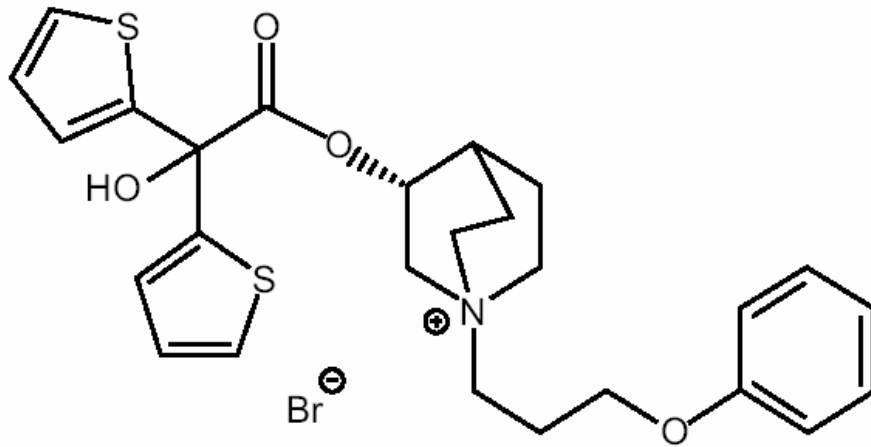
# LAMA.Tiotropio

---

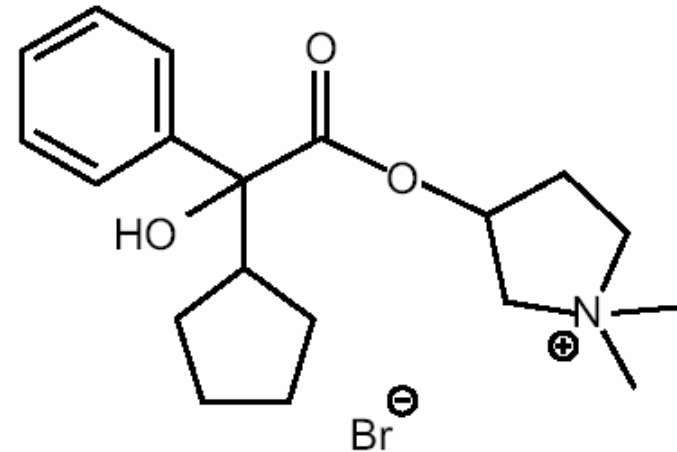
- **Mejora función pulmonar, FEV1.**
- **Reduce la hiperinsuflación pulmonar con aumento de la CI.**
- **Disminuye la hipersecreción mucosa.**
- **Mejora la disnea y tolerancia al ejercicio.**
- **Mejora la calidad de vida.**
- **Reduce las exacerbaciones y número de hospitalizaciones.**
- **Podría enlentecer la progresión de la enfermedad (UPLIFT).**
- **Podría influir positivamente en la supervivencia (UPLIFT).**
  
- ***Buen perfil de seguridad (UPLIFT, TIOSPIR).***

# NUEVOS ANTICOLINÉRGICOS

---



Acridinium bromide

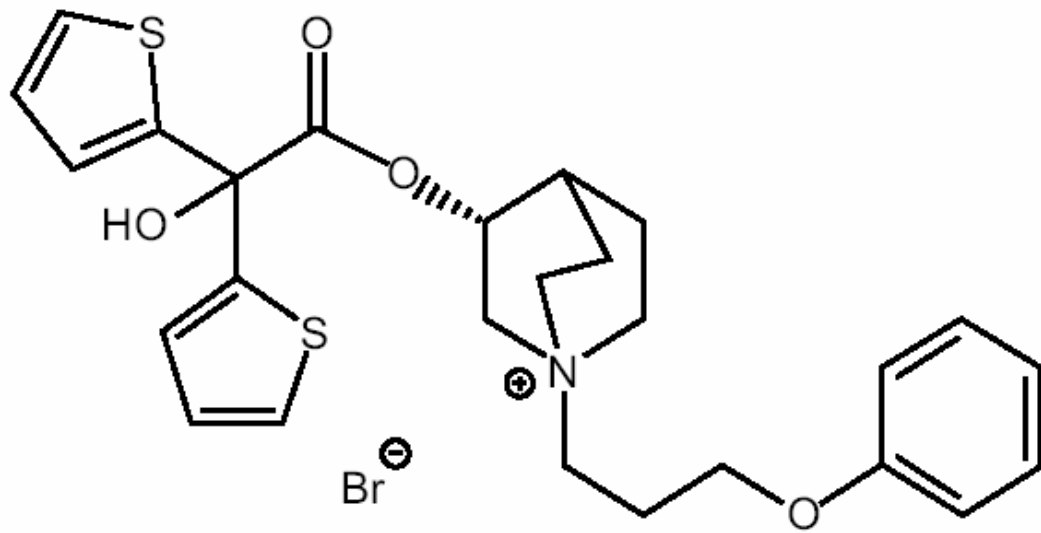


Glycopyrronium bromide

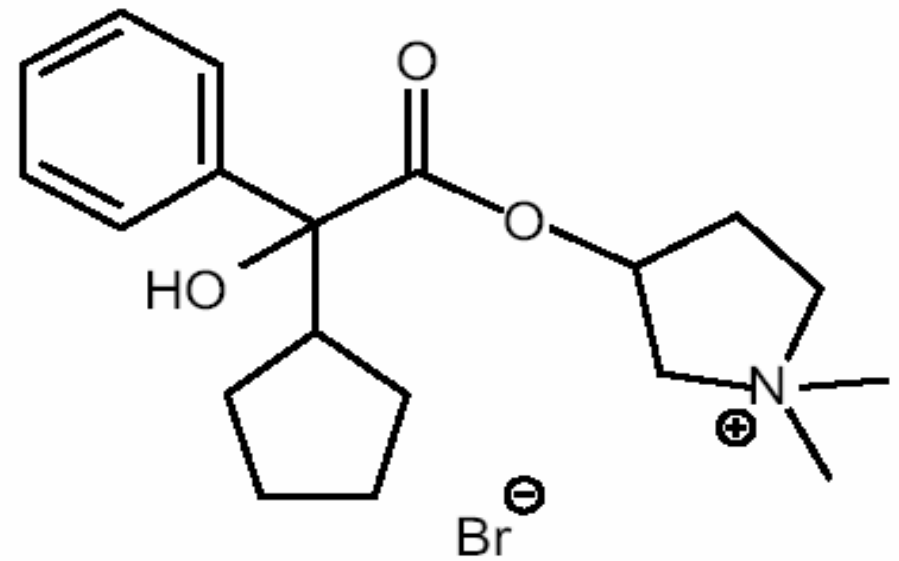
**Umeclidinium bromide**

**CHF5407**

**V-0162**



**Acridinium bromide**

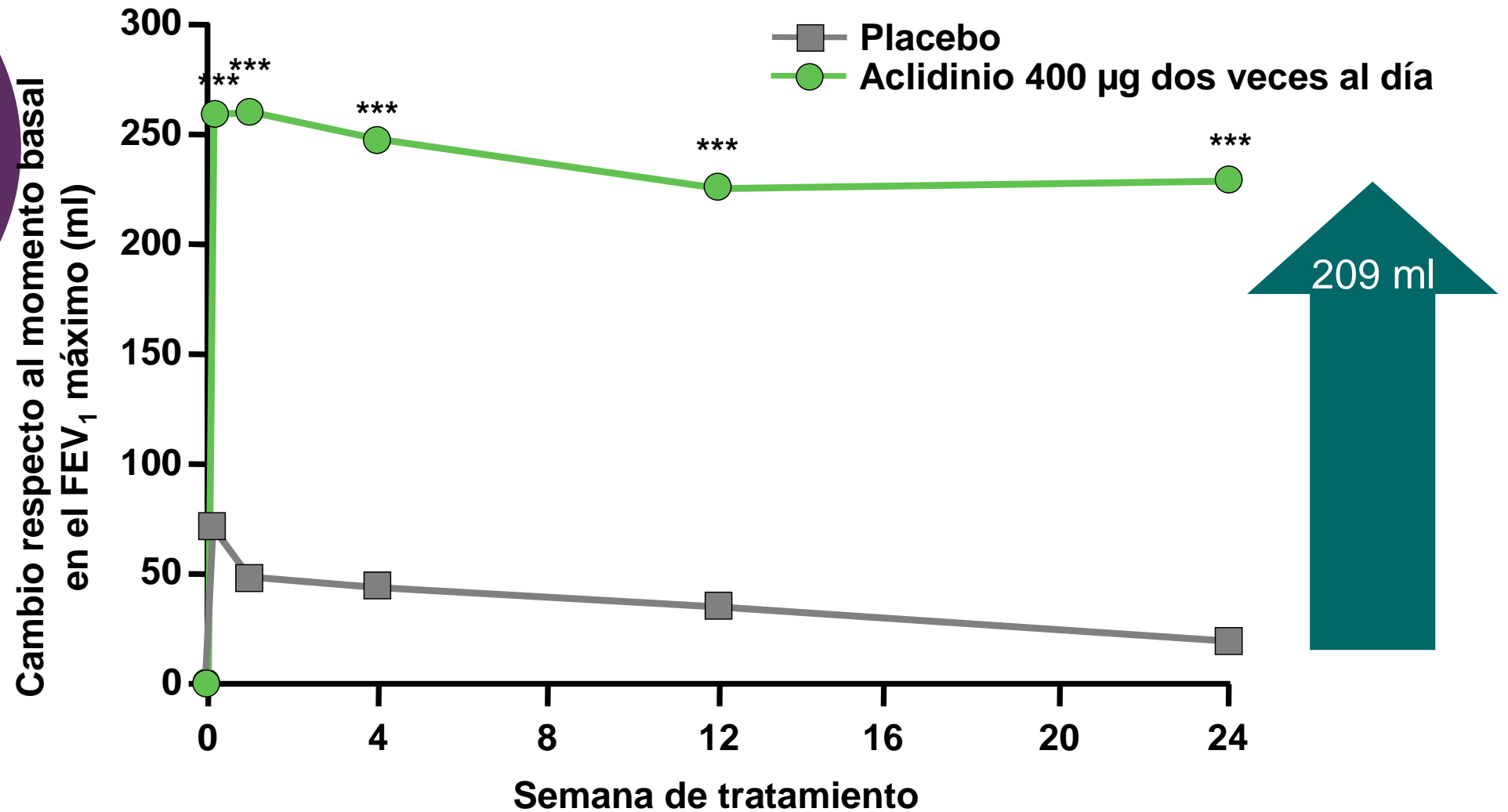


**Glycopyrronium bromide**

- 1. Eficacia. FEV1 y otros desenlaces**
- 2. Seguridad. Efectos adversos**
- 3. Dosis. Dispositivo**
- ★ 4. Efectos en control de síntomas**
- ★ 5. Comparación con tiotropio**



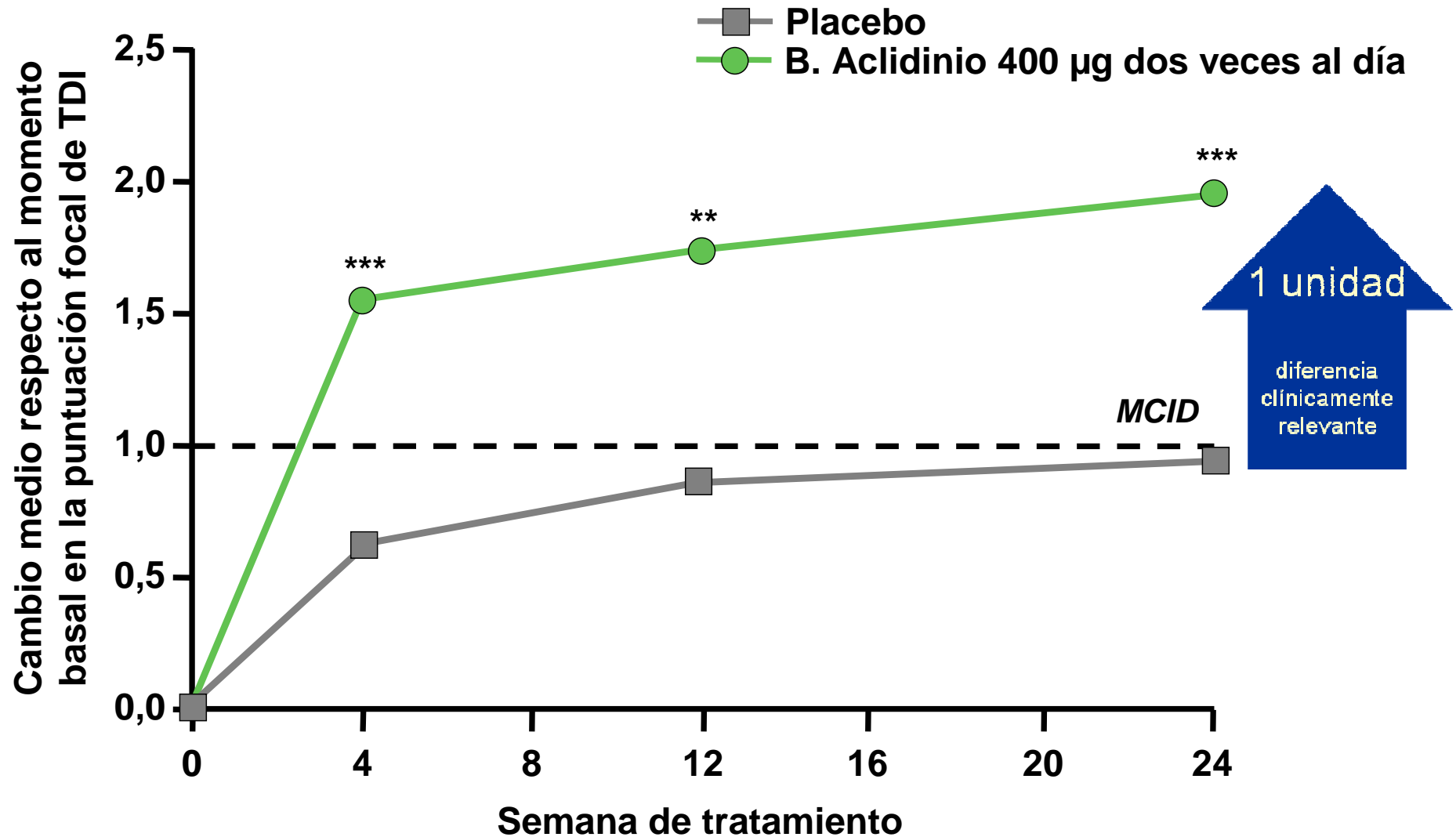
# ACLIDINIO. Eficacia (FEV1)



\*\*\*p<0,001 en comparación con placebo

Jones et al. *Eur Respir J* 2012

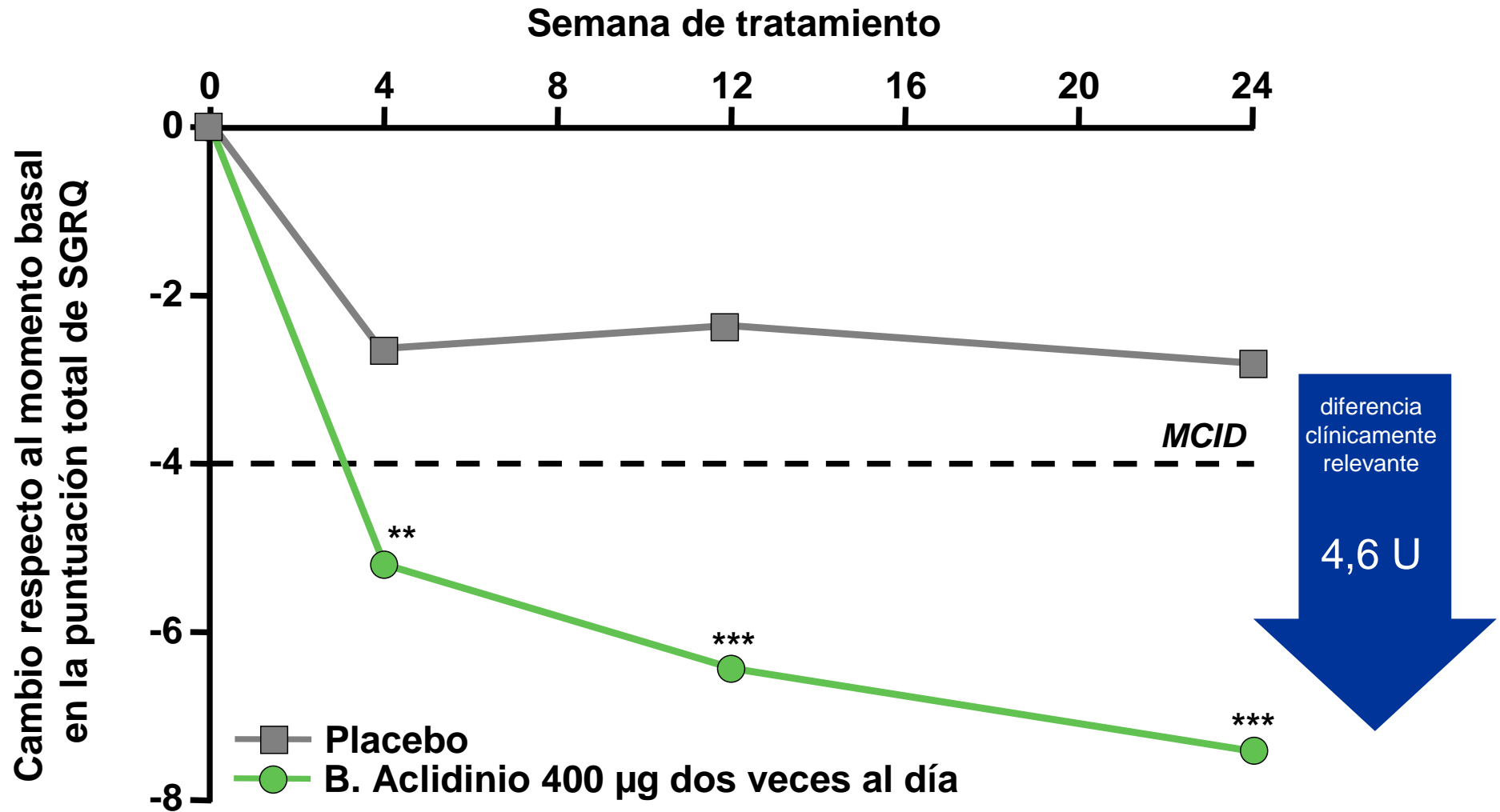
# ACLIDINIO. Disnea



\*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 en comparación con placebo

Jones et al. *Eur Respir J* 2012

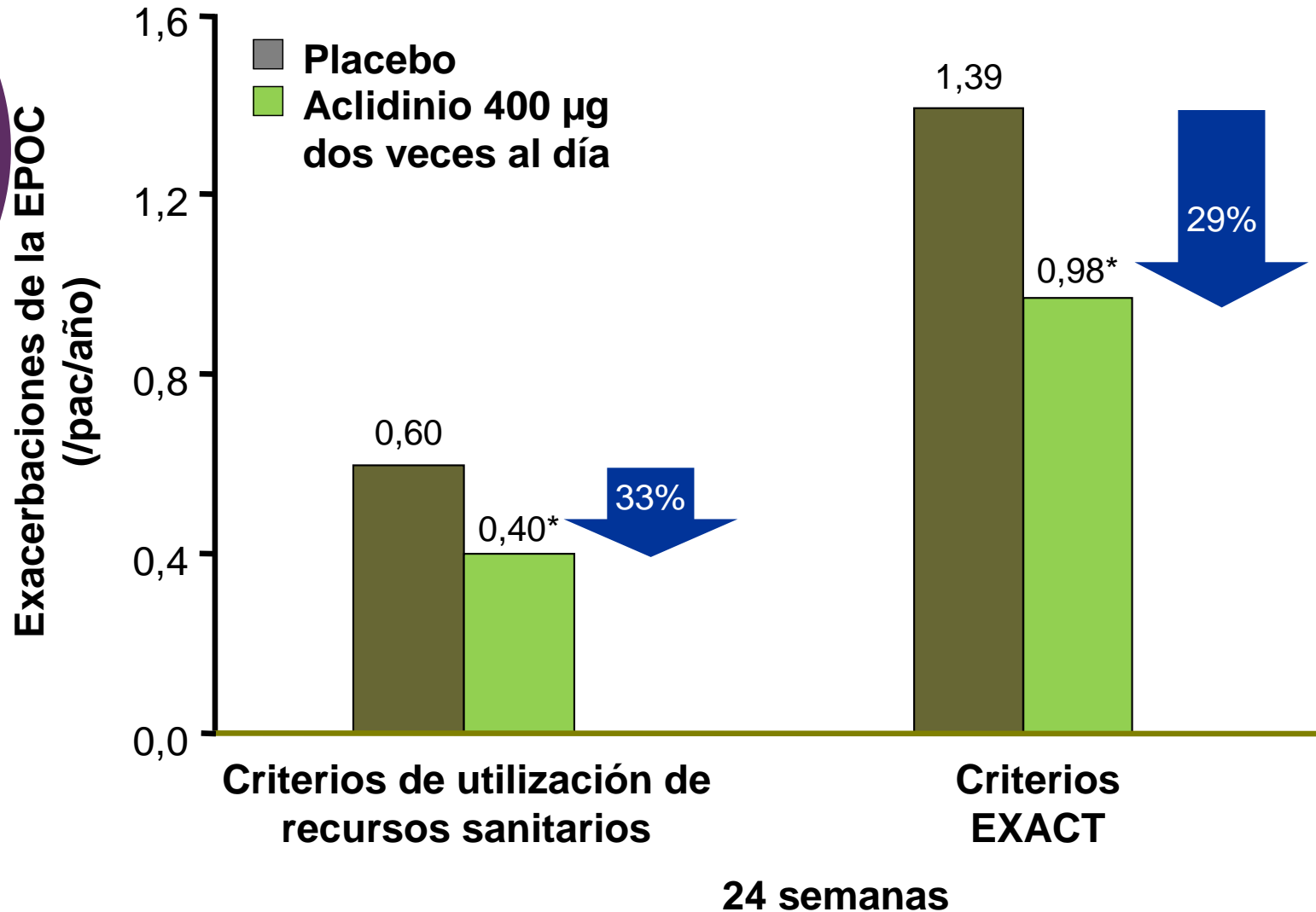
# ACLIDINIO. Estado de salud



\*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 en comparación con placebo

Jones et al. *Eur Respir J* 2012

# ACLIDINIO. Exacerbaciones



\*p<0,05 en comparación con placebo

# Aclidinio: acontecimientos adversos

	Placebo (n=641)	Aclidinio 400 µg dos veces al día (n=636)
<b>AA producidos en ≥2 % de los pacientes</b>		
Exacerbación EPOC	100 (15,6)	75 (11,8)
<b>Cefalea</b>	32 (5,0)	42 (6,6)
<b>Rinofaringitis</b>	25 (3,9)	35 (5,5)
<b>Tos</b>	14 (2,2)	19 (3,0)
<b>Diarrea</b>	9 (1,4)	17 (2,7)
Hipertensión arterial	16 (2,5)	10 (1,6)
Dolor de espalda	12 (1,9)	8 (1,3)
Bronquitis	13 (2,0)	7 (1,1)

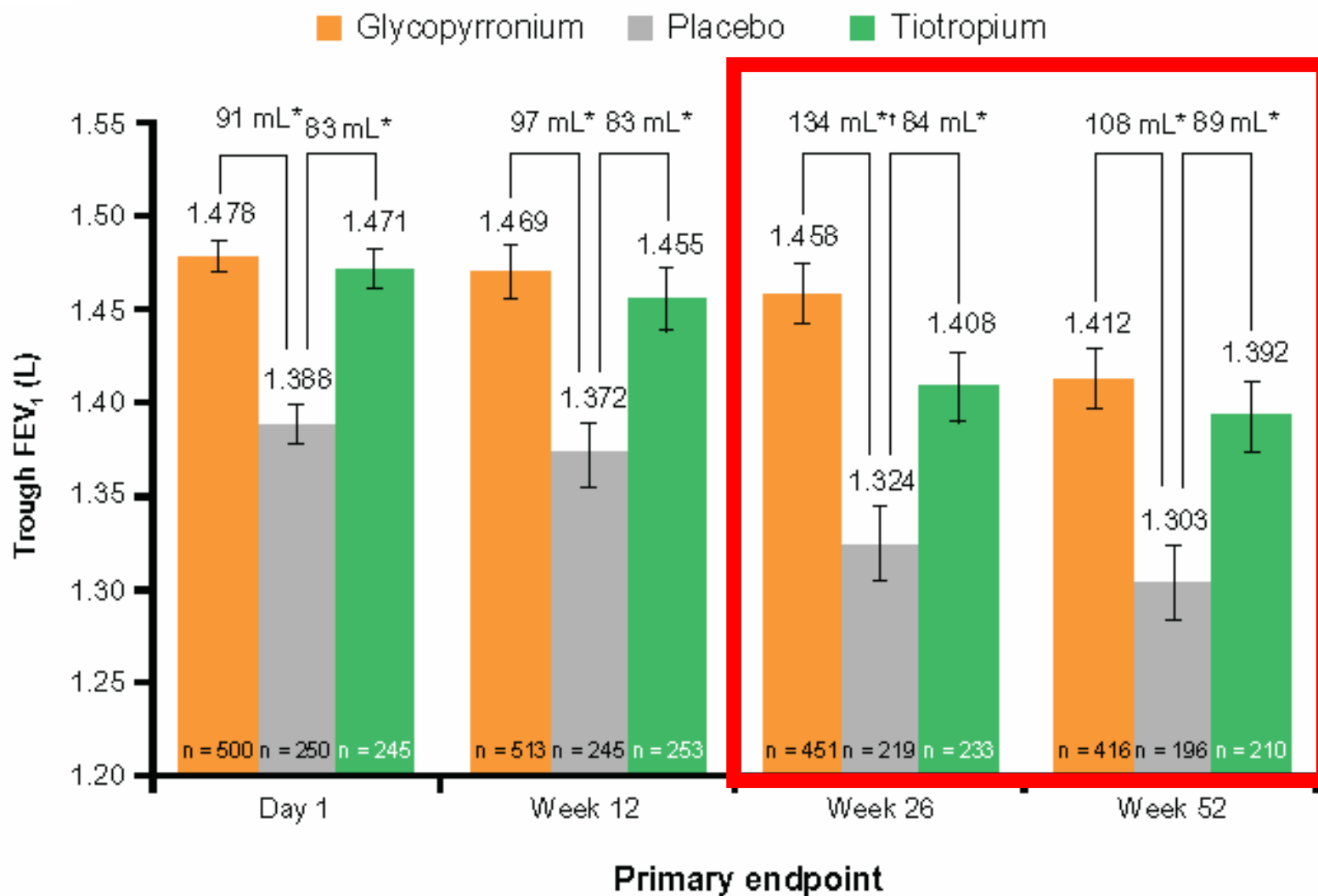
# DISPOSITIVO GENUAIR®



- Inhalador de polvo seco multidosis activado por respiración
- Preparado para uso inmediato
- Suministro para 1 mes
- No requiere limpieza
- Desechable
- Diversos mecanismos de información y seguridad
  - Indicador de dosis
  - Prevención inhalación vacío
  - Prevención sobredosis
- Fácil de manejar
- Uso fiable

# GLICOPIRRONIO. Eficacia (FEV1)

## GLOW 2 EFECTO PROLONGADO



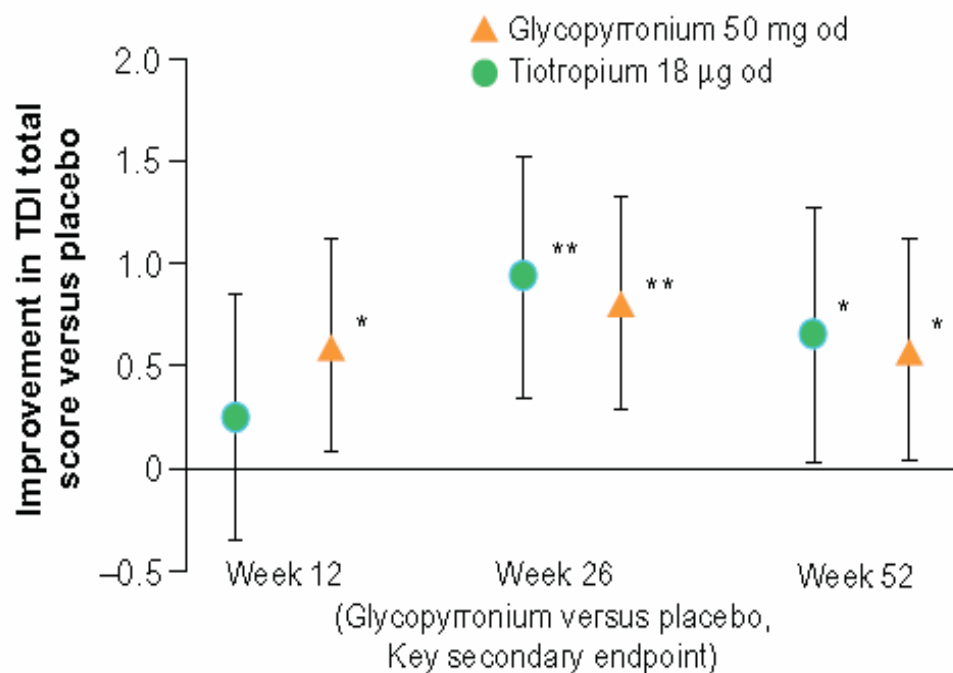


# GLICOPIRRONIO. Disnea

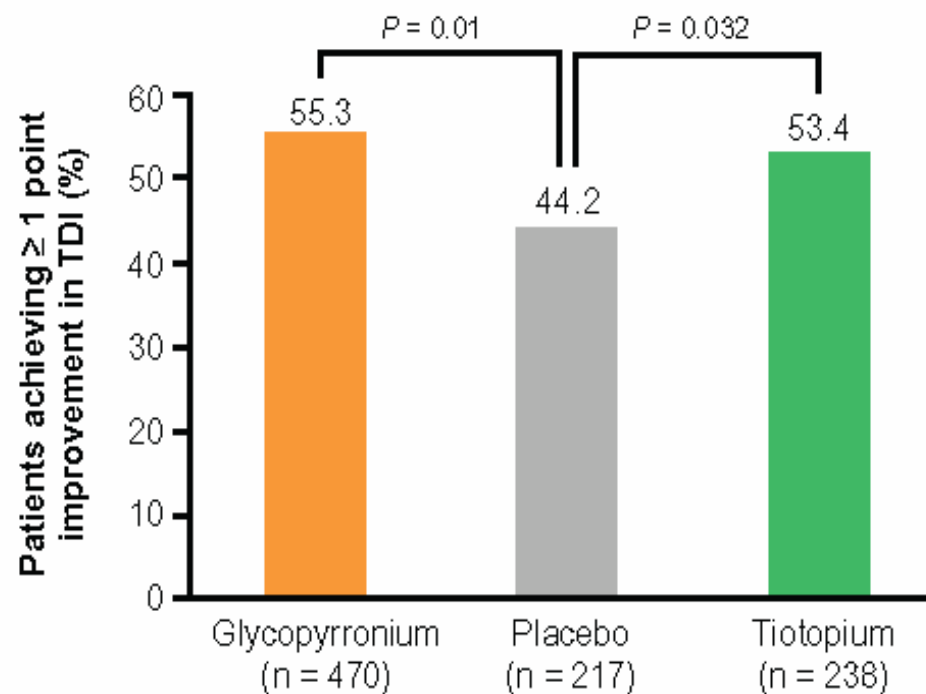
## GLOW 2

▲ Glycopyrronium    ■ Placebo    ■ Tiotropium

### TDI focal score at Week 12, 26 and 52



### Patients achieving a clinically important improvement in dyspnea at Week 26

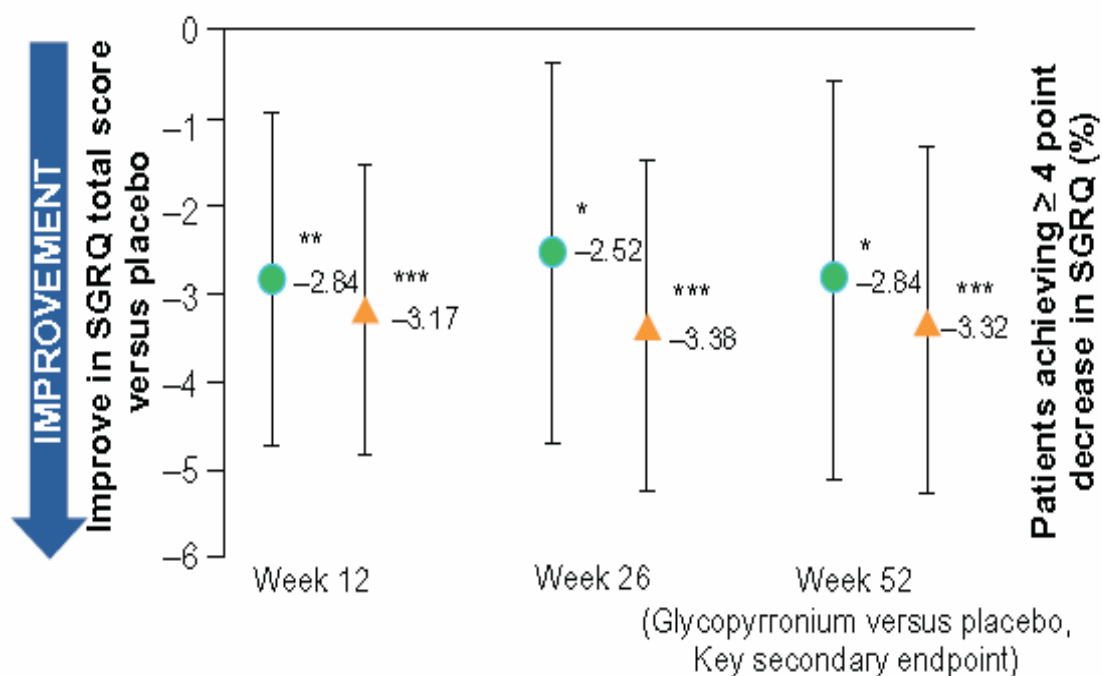


# GLICOPIRRONIO. Calidad de vida

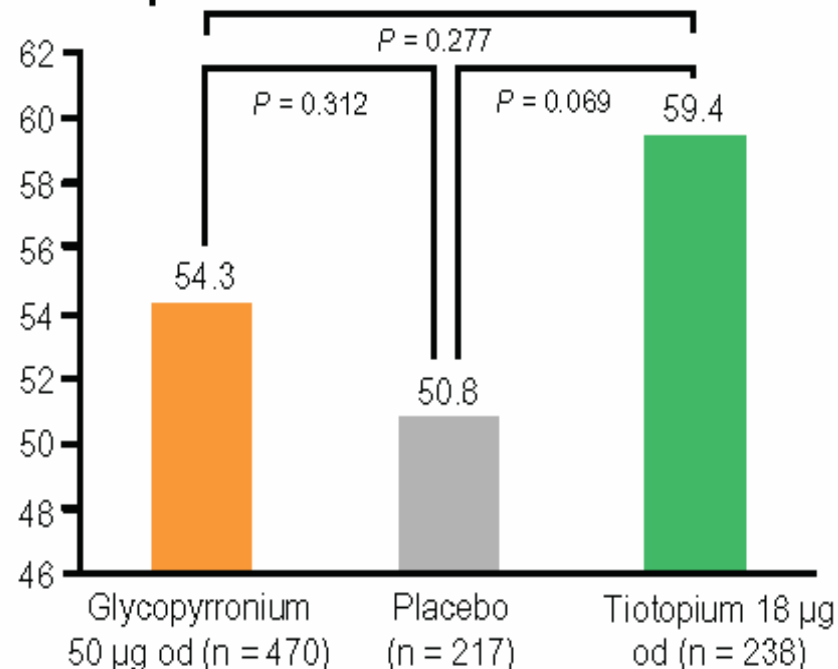
## GLOW 2

■ Glycopyrronium ■ Placebo ■ Tiotropium

### SGRQ total score at Week 12, 26 and 52

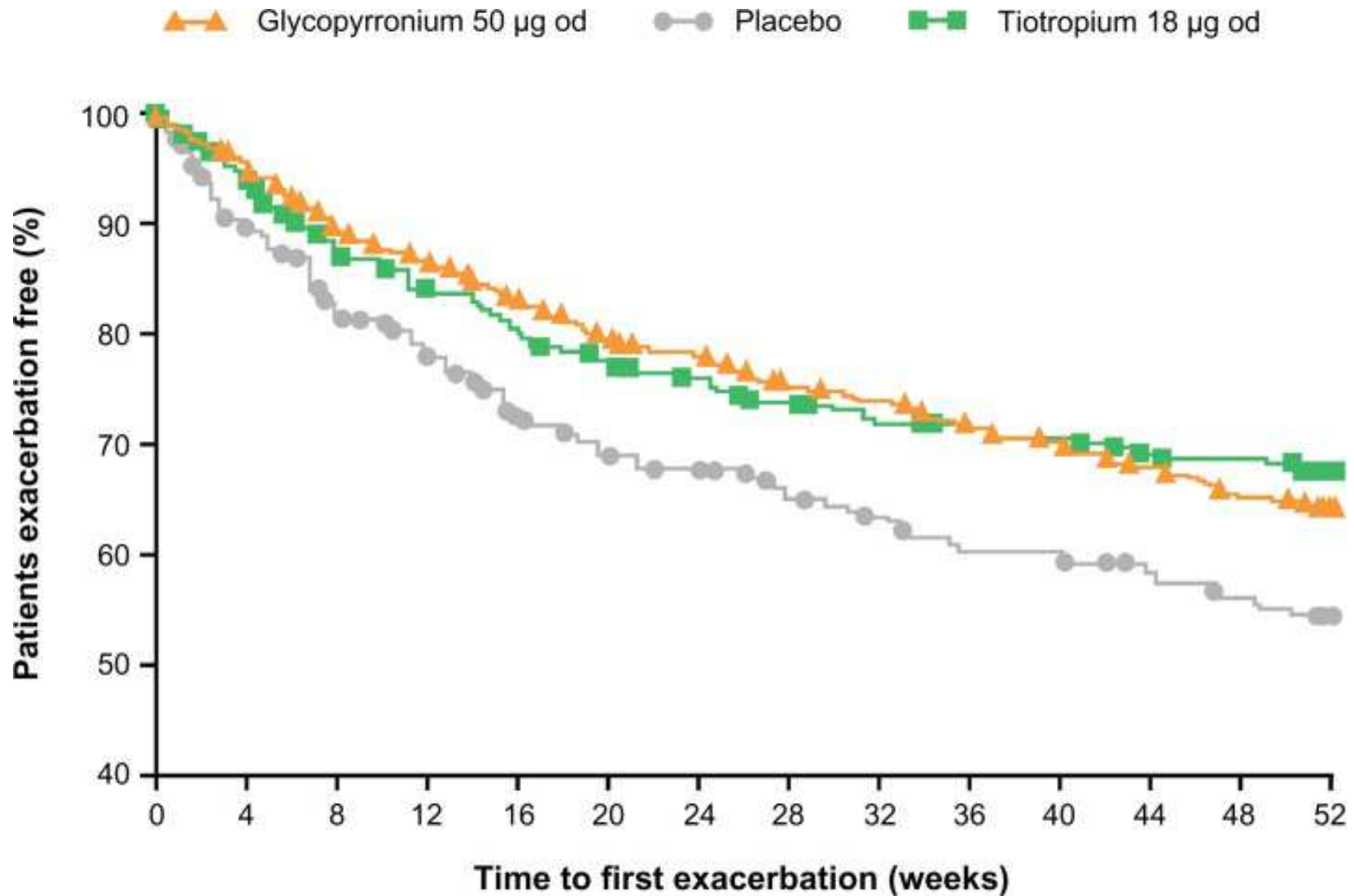


### Patients achieving a clinically important improvement in HRQoL at Week 52



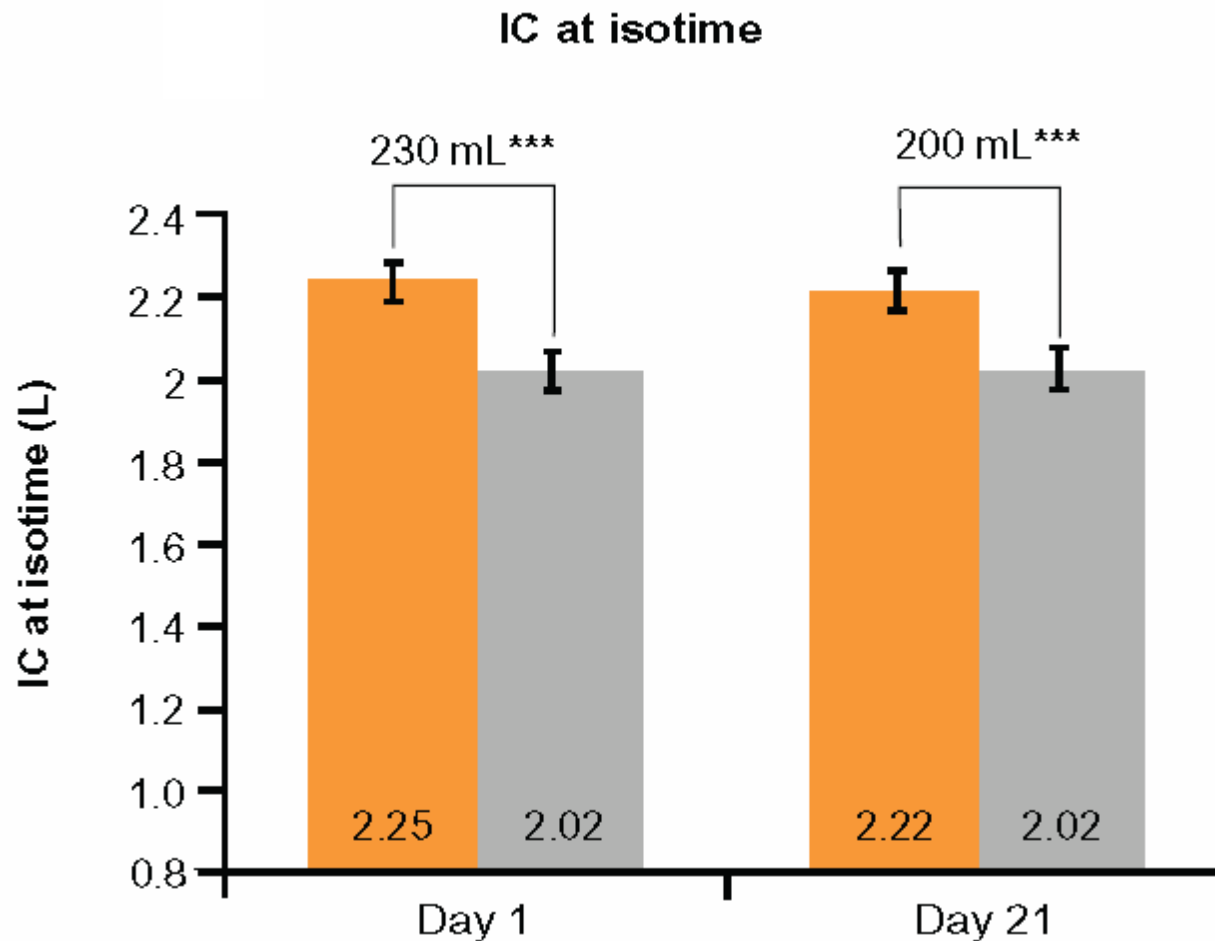
# GLICOPIRRONIO. Exacerbaciones

## GLOW 2



# GLICOPIRRONIO. Atrapamiento aéreo

**GLOW 3**    ■ Glycopyrronium 50 µg od    ■ Placebo



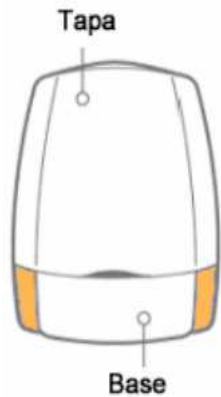
# GLICOPIRRONIO. Seguridad

**GLOW 2**    ■ Glycopyrronium    ■ Placebo    ■ Tiotropium

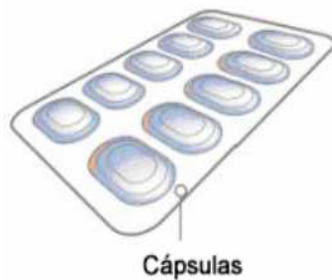
AAs (n, %) que fueron $\geq 5\%$ en cualquier grupo	Glicopirronio 1v/d N = 525 (%)	Placebo N = 268 (%)	Tiotropio N = 267 (%)
<b>Cualquier acontecimiento adverso</b>	402 (76,6)	205 (76,5)	198 (74,2)
Agravamiento de la EPOC	191 (36,4)	116 (43,3)	90 (33,7)
Infección respiratoria alta	57 (10,9)	33 (12,3)	30 (11,2)
Nasofaringitis	47 (9,0)	15 (5,6)	21 (7,9)
Sinusitis	28 (5,3)	14 (5,2)	10 (3,7)
Infección respiratoria alta bacteriana	28 (5,3)	28 (10,4)	21 (7,9)
Cefalea	25 (4,8)	14 (5,2)	12 (4,5)
Hipertensión	21 (4,0)	12 (4,5)	14 (5,2)
Infección de orina	14 (2,7)	8 (3,0)	16 (6,0)

# DISPOSITIVO BREEZHALER®

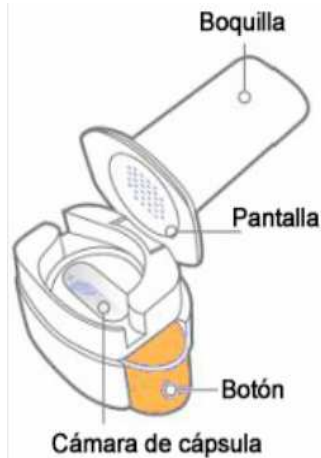
- Dispositivo Breezhaler® es un inhalador de polvo seco de dosis única y baja resistencia al flujo.
- Su diseño tiene como objetivo proporcionar fiabilidad y comodidad de uso.
- MECANISMOS DE FEED-BACK (escuchar, sentir, ver)



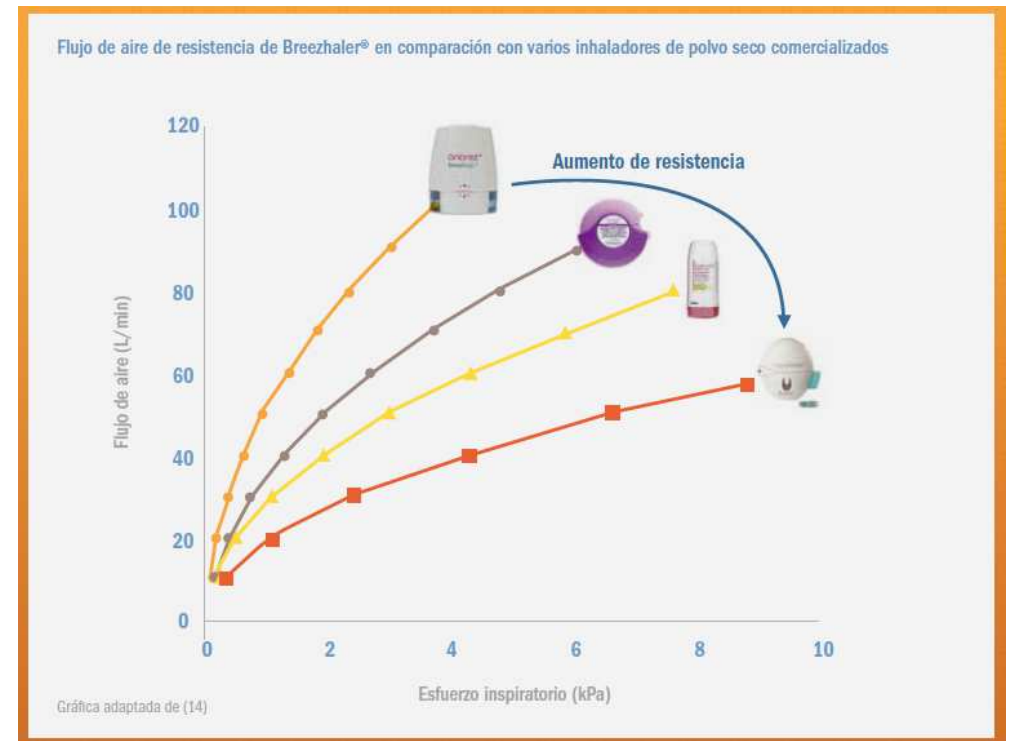
Dispositivo Breezhaler®



Envase de blíster

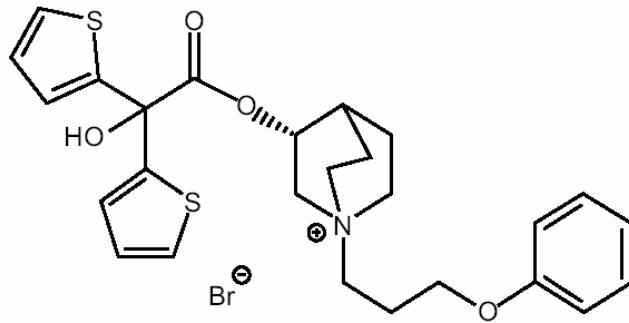


Base inhaladora

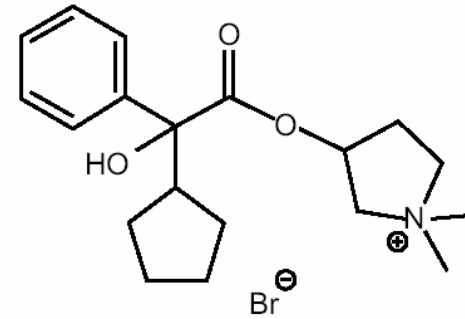


# ACLIDINIO. GLICOPIRRONIO

---



Acclidinium bromide



Glycopyrronium bromide

- **Mejoran función pulmonar, FEV1.**
- **Mejoran atrapamiento aéreo con aumento de la CI**
- **Mejoran la disnea y tolerancia al ejercicio.**
- **Mejoran la calidad de vida.**
- **Reducen las exacerbaciones**
- **Seguros en los ensayos clínicos**



# COPD: what is the unmet need?

PMA Calverley

Table 1 Unmet needs in COPD

## *Unmet needs of the COPD patient*

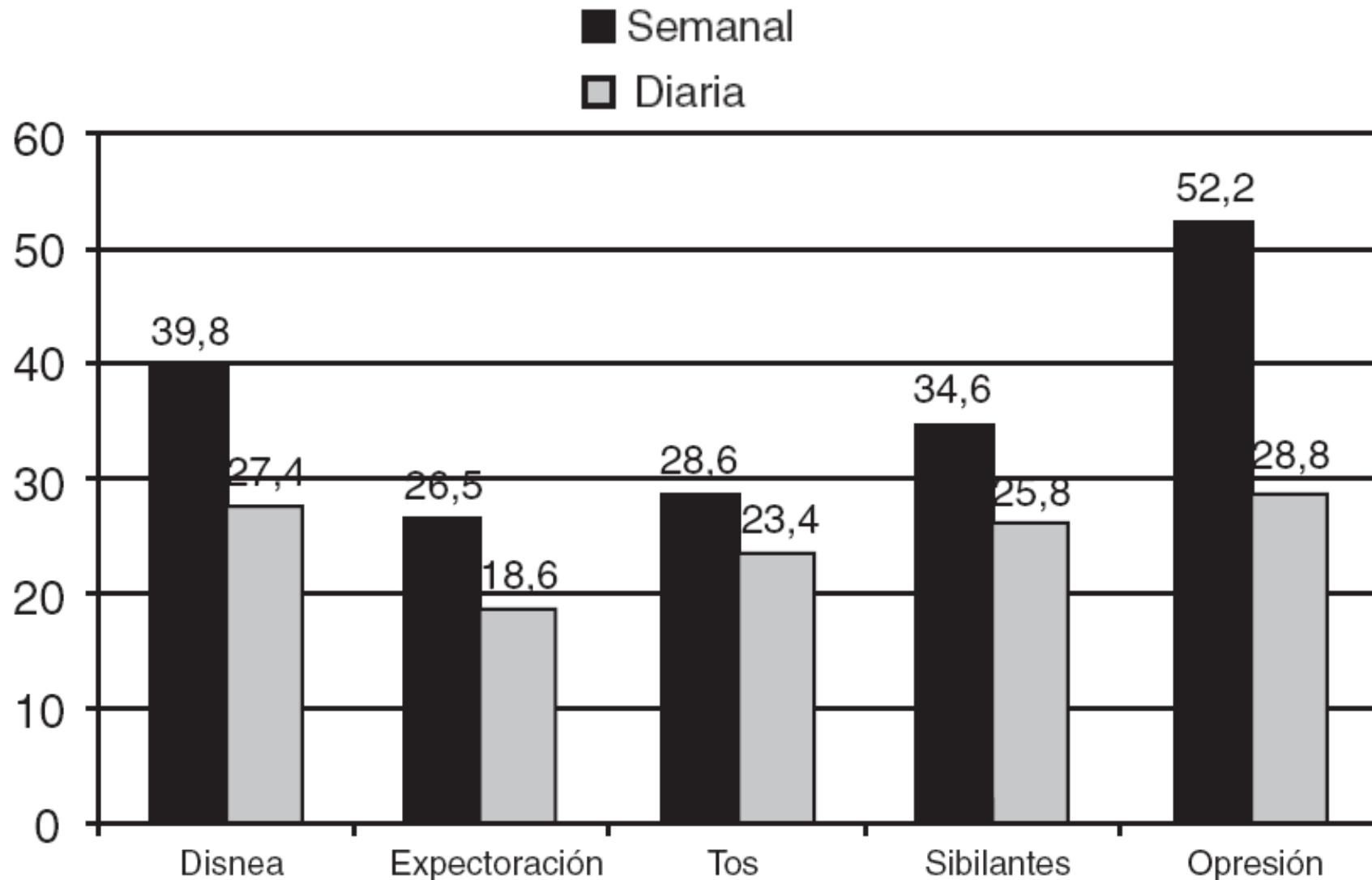
- More effective diagnosis and primary prevention
- Better symptom control ★
- Fewer exacerbations
- Slowing of disease progression
- Better life expectancy
- Less systemic disease secondary to COPD and fewer co-morbidities

## *Unmet needs of the medical community*

- Optimizing disease prevention
- Improving symptom control
- Preventing exacerbations and decreasing their clinical impact
- Preventing disease progression
- Reducing disease-related mortality
- Identifying systemic effects and co-morbidities

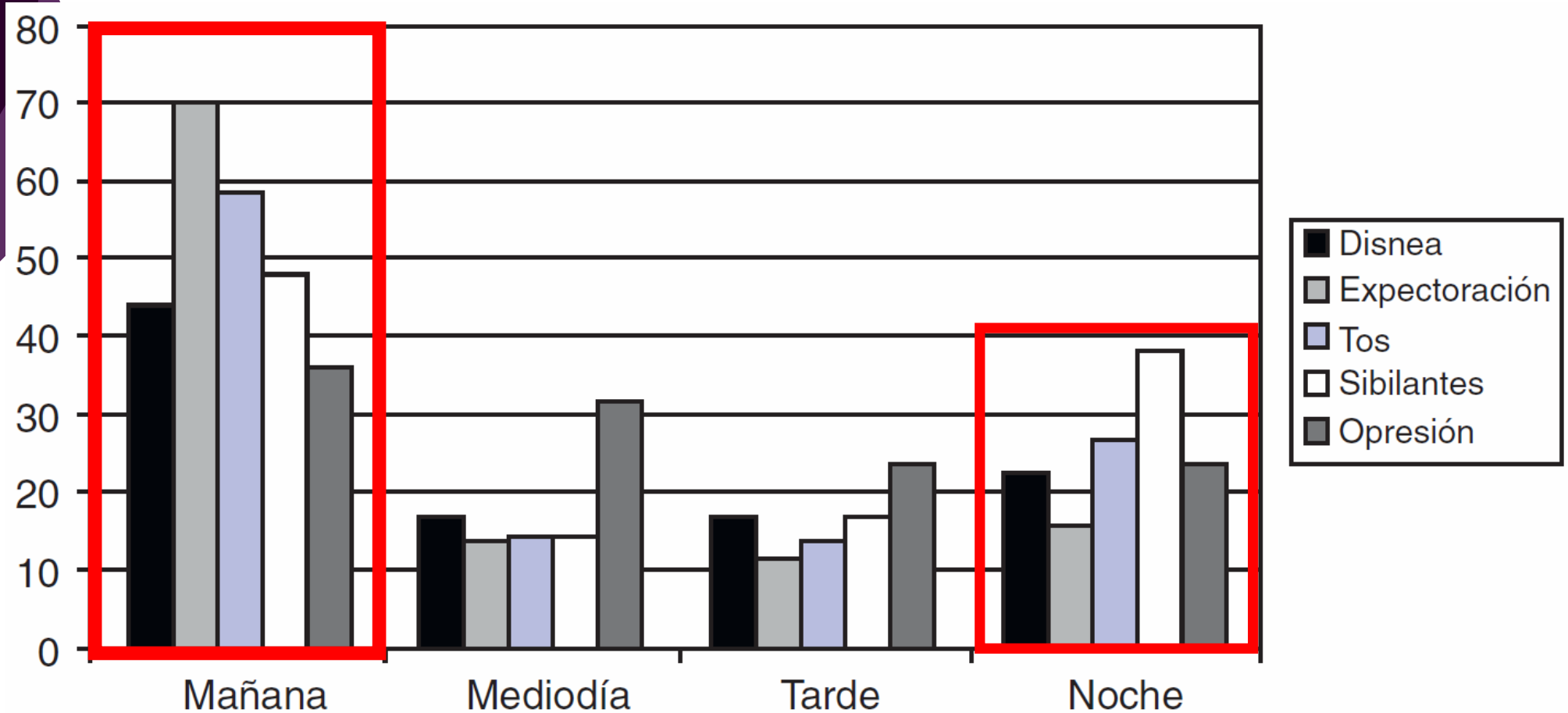
# VARIABILIDAD SÍNTOMAS RESPIRATORIOS

## Estudio pan-Europeo. Pacientes de España

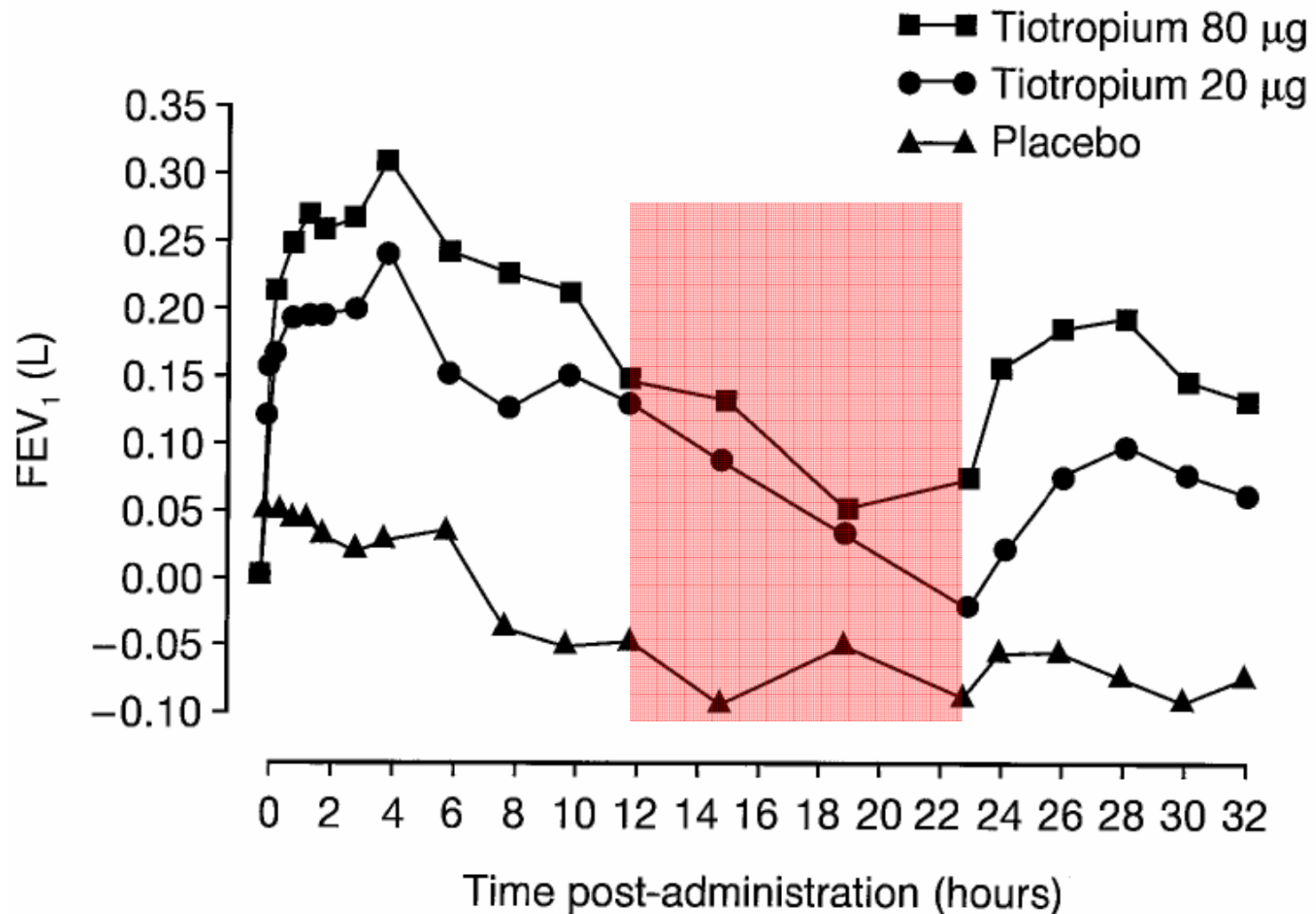


# VARIABILIDAD SÍNTOMAS RESPIRATORIOS

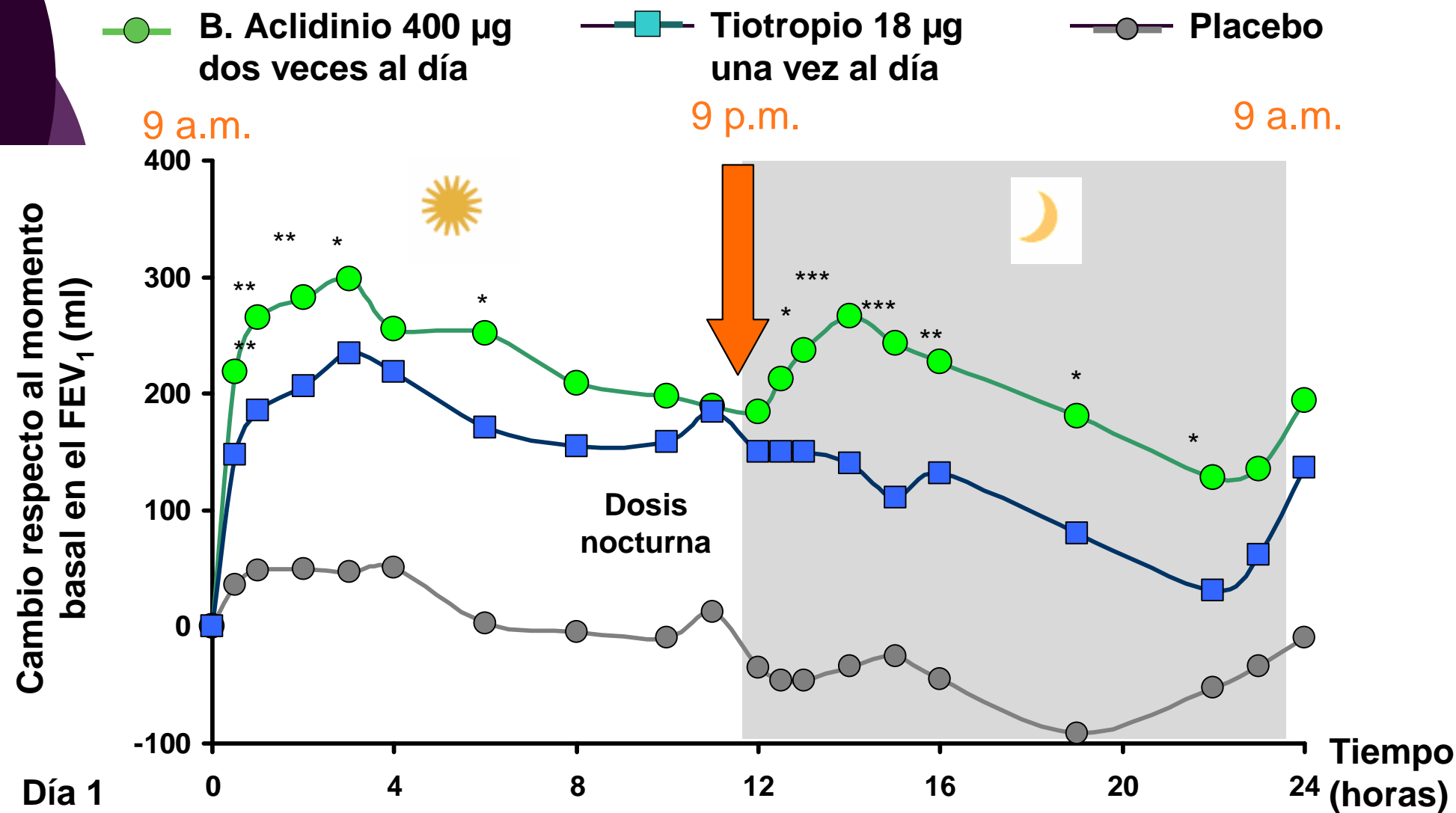
## Estudio pan-Europeo. Pacientes de España



# VARIABILIDAD SÍNTOMAS RESPIRATORIOS

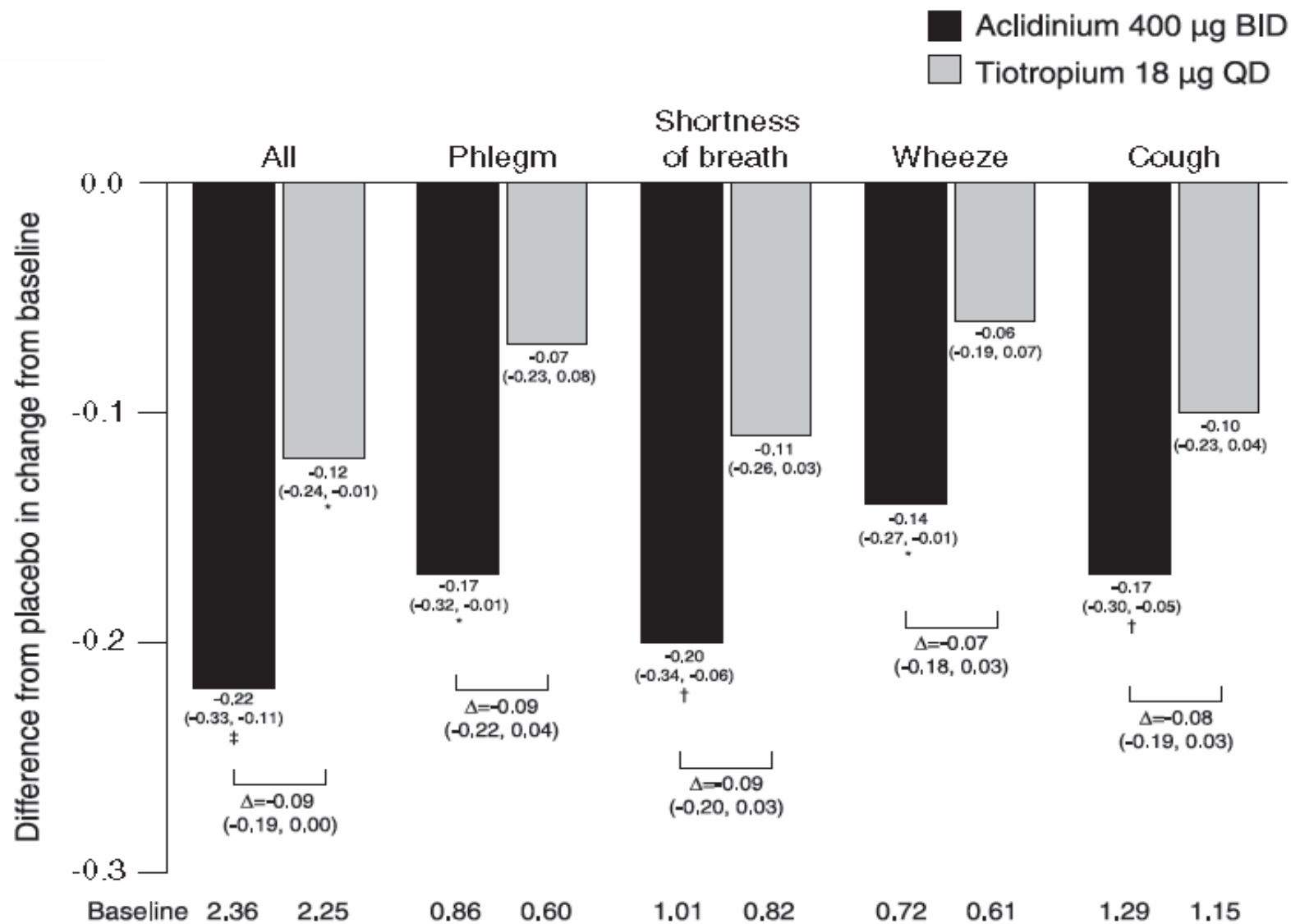


# ACLIDINIO. Efecto nocturno y matutino



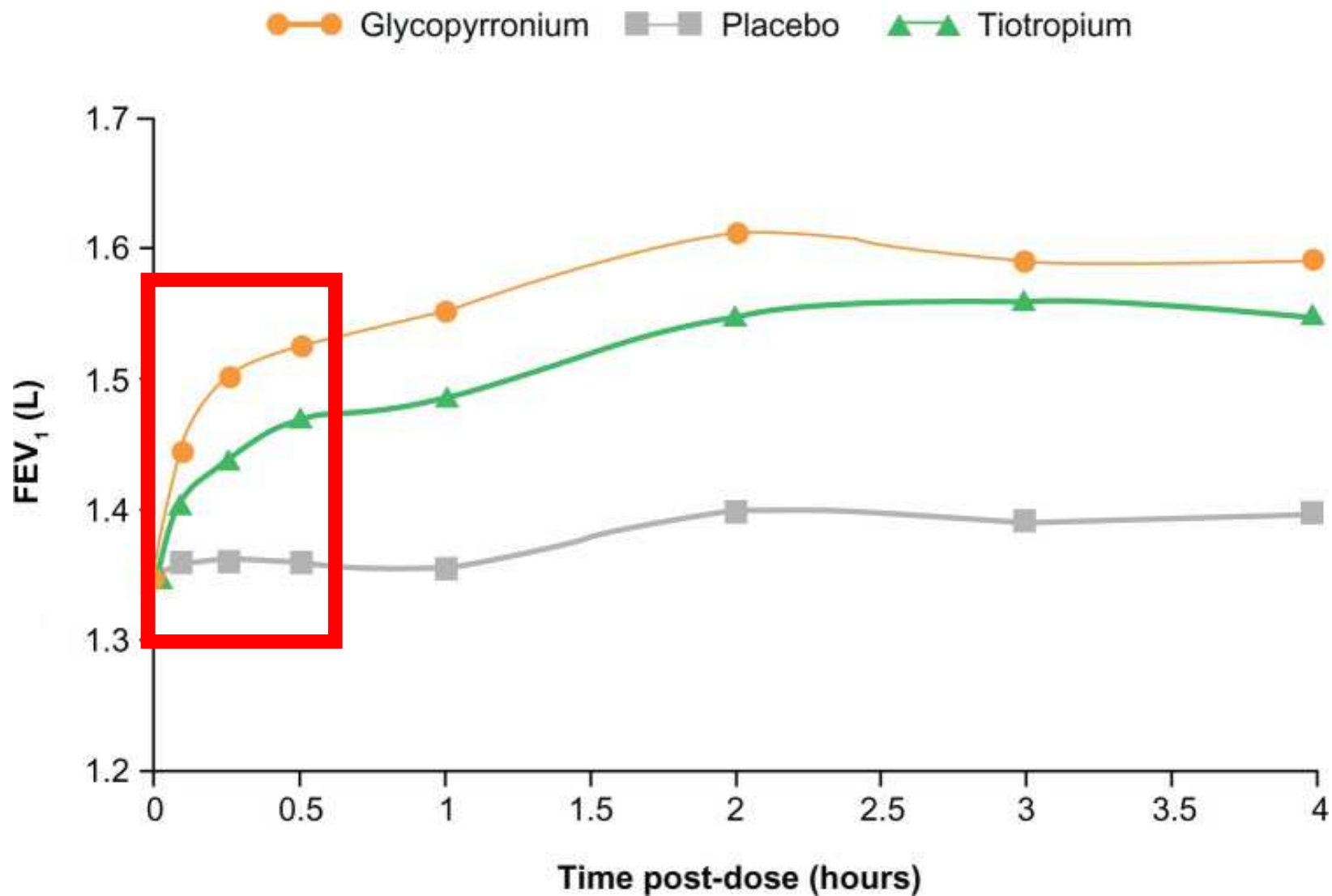
\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 acclidinio frente a tiotropio

# ACLIDINIO. Efecto nocturno y matutino



# GLICOPIRRONIO. Eficacia (FEV1)

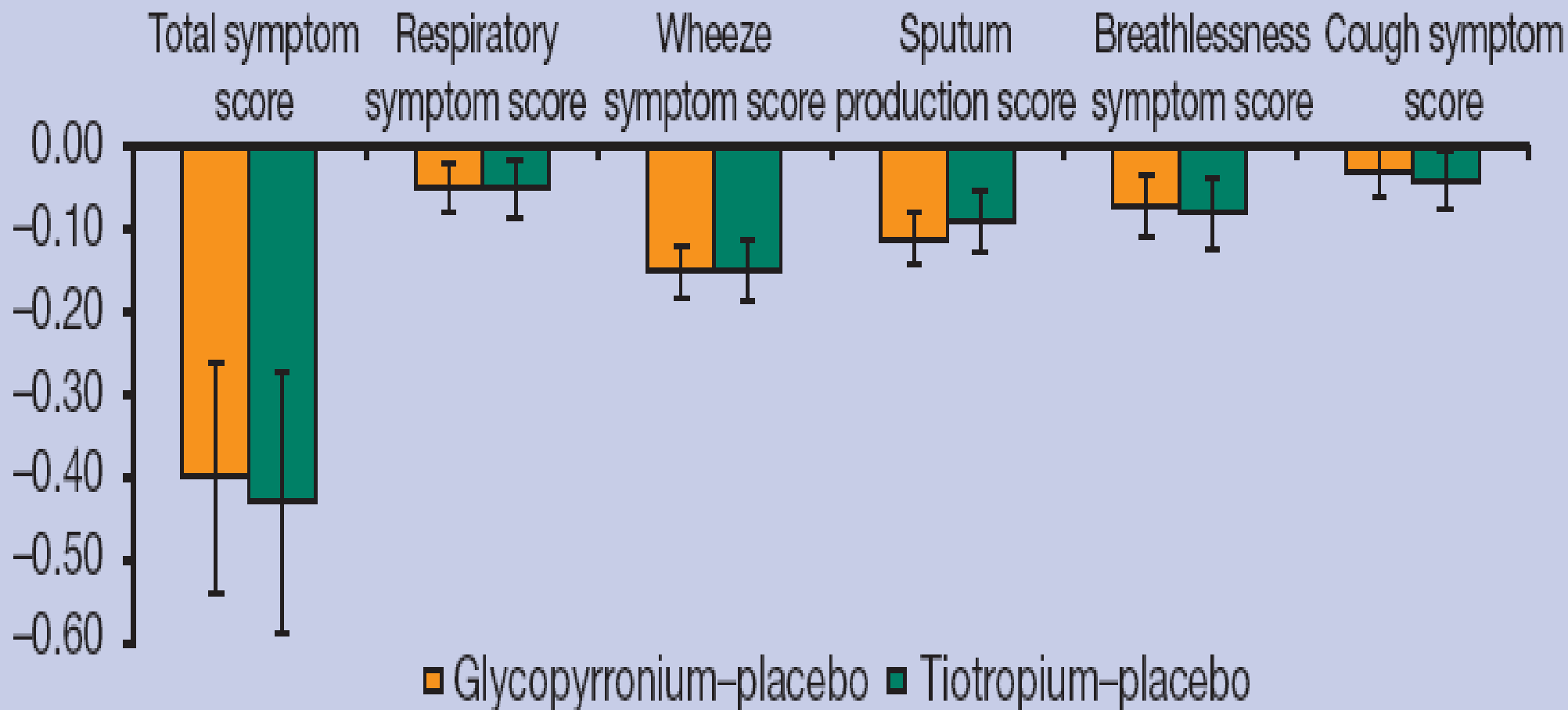
## GLOW 2 RAPIDEZ DE ACCIÓN





# GLICOPIRRONIO. Síntomas matutinos

(c) 52 Weeks





# ACLIDINIO Y GLICOPIRRONIO

---

## COMPARACIÓN CON TIOTROPIO

1. EFICACIA GLOBAL (similar a tiotropio)
2. SEGURIDAD (lo son y parece que lo serán)
3. DISPOSITIVO (buenos, depende del paciente)
4. ECONÓMICOS (no son más caros)
5. EXPERIENCIA (comercialización reciente)
6. ASPECTOS DIFERENCIALES

- Farmacodinamia: rapidez de acción. Efecto prolongado y sostenido
- Variabilidad de síntomas respiratorios (control de síntomas: matutinos y nocturnos)

# LAMA + LABA (DOBLE BRONCODILATACIÓN)

Nivel de gravedad de GesEPOC →

I (Leve)      II (Moderado)      III (Grave)      IV (Muy grave)

**A** Fenotipo no agudizador con enfisema o bronquitis crónica

A-I LAMA o LABA SABA o SAMA*	A-II LABA o LAMA <b>LABA + LABA</b>	A-III <b>LABA + LABA</b>	A-IV <b>LABA + LABA</b> +Teofilinas
------------------------------------	---	-----------------------------	--

**B** Fenotipo mixto EPOC-Asma (± agudizac.)

B-I LABA + CI	B-II LABA + CI	B-III <b>LABA + LABA</b> + CI	B-IV <b>LABA + LABA</b> + CI Valorar añadir teofilina Valorar añadir IFDE4*
------------------	-------------------	----------------------------------	--

**C** Fenotipo agudizador con enfisema

C-I LAMA o LABA	C-II (LABA o LAMA) + CI <b>LABA + LABA</b> LABA o LAMA	C-III <b>LABA + LABA</b> + CI	C-IV <b>LABA + LABA</b> + Ci Valorar añadir teofilina
--------------------	---	----------------------------------	---

**D** Fenotipo agudizador con bronquitis crónica

D-I LAMA o LABA	D-II (LABA o LAMA) + (CI o IFDE4) <b>LABA + LABA</b> LABA o LAMA	D-III <b>LABA+LABA</b> + (CI o IFDE4) (LABA o LAMA) + CI + Roflumilast Valorar añadir carbo o NAC**	D-IV <b>LABA + LABA</b> + CI + IFDE4 <b>LABA+LABA</b> + CI o IFDE4 Valorar añadir carbo o NAC** Valorar añadir teofilinas Valorar añadir antibióticos
--------------------	---	--	--

↓ Fenotipo

# LAMA, LABA, CI. ¿Cómo combinamos?

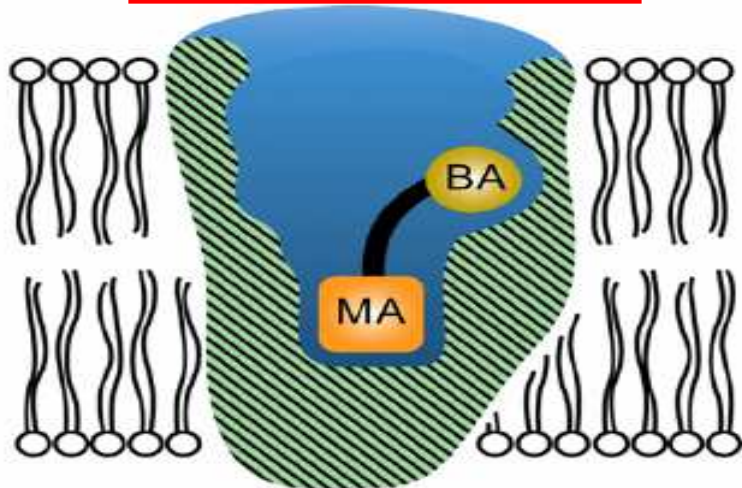
---

	LAMA	LABA	CORTICOIDES
CADA 12 HORAS	Aclidinio Darotropio	Salmeterol Formoterol	Beclometasona Budesonida Fluticasona (prop)
CADA 24 HORAS	Tiotropio Glicopirronio Umeclidinio	Indacaterol Vilanterol Olodaterol Carmoterol	Ciclesonida Mometasona Fluticasona (furoato)

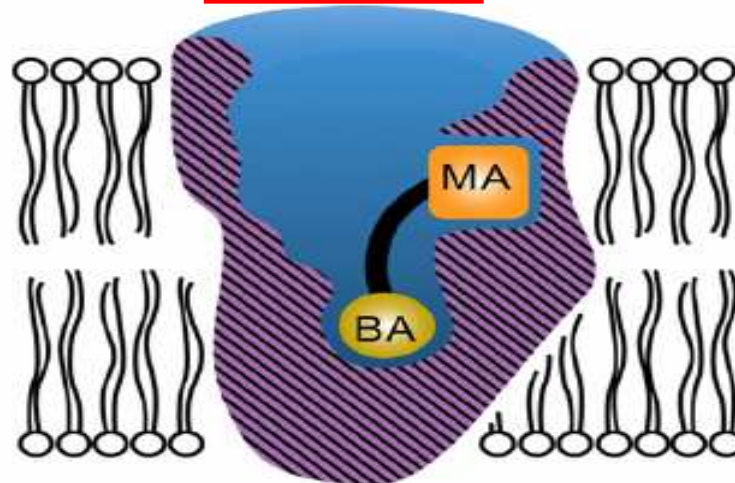
**CONTROL DE LOS SÍNTOMAS (matutinos y nocturnos)**

**INTERACCIÓN RECEPTORES M2-BETA2**

**M<sub>3</sub> mAChR**



**β<sub>2</sub>AR**



Dual action muscarinic receptor antagonist/β<sub>2</sub>-agonists (**MABAs**) in clinical development.

	Summary	Current status	Company
GSK961081	Significantly improved FEV <sub>1</sub> compared with placebo, in patients with COPD. Safety profile comparable to placebo and active comparator; tremor, dysgeusia and dry mouth were reported	Phase II	GlaxoSmithKline
AZD-2115	No data available	Phase II	AstraZeneca

# GRACIAS

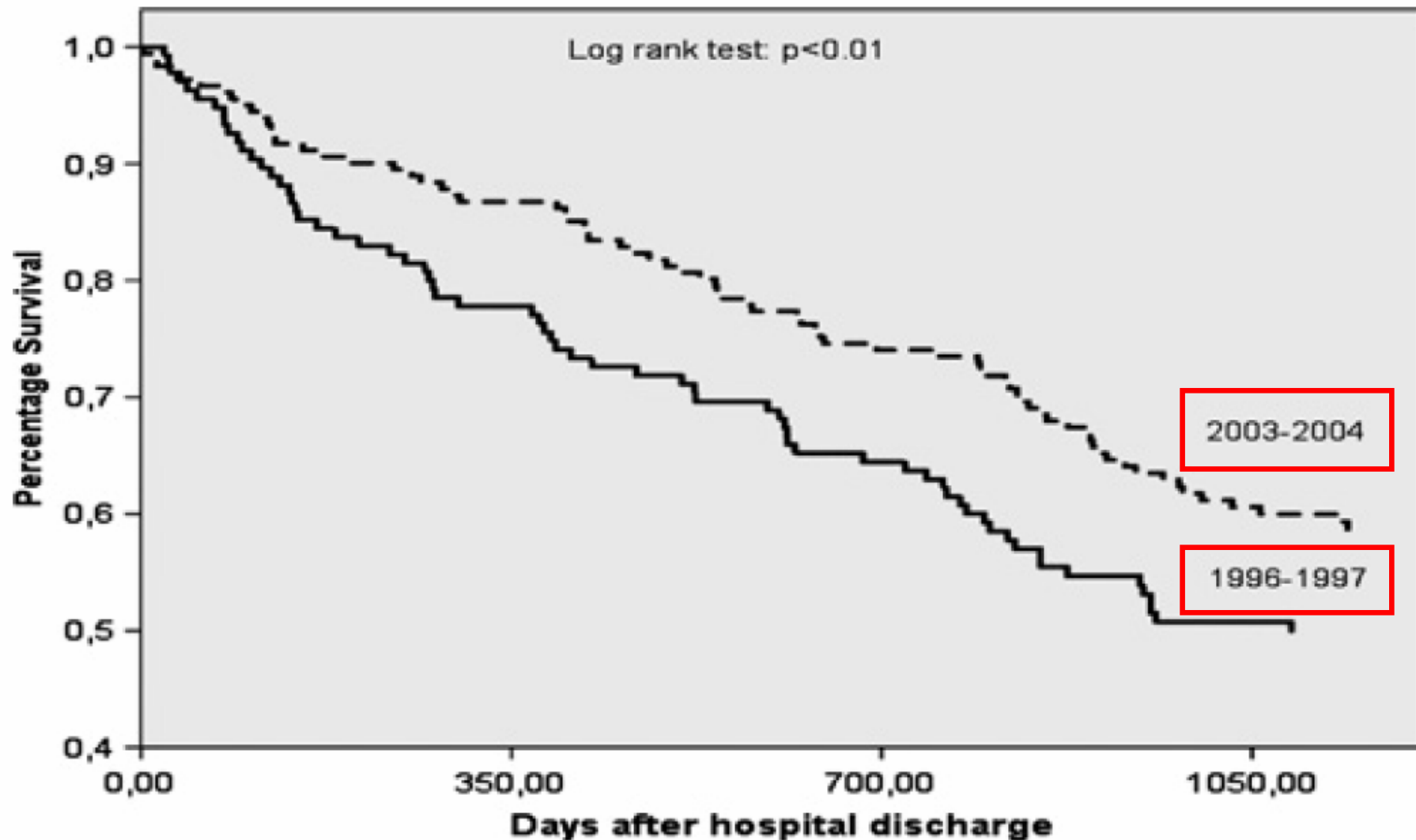
---



# Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation

Pere Almagro,<sup>1</sup> M Salvadó,<sup>1</sup> C Garcia-Vidal,<sup>1</sup> M Rodriguez-Carballeira,<sup>1</sup> M Delgado,<sup>1</sup> B Barreiro,<sup>2</sup> J L Heredia,<sup>2</sup> Joan B Soriano<sup>3</sup>

*Thorax* 2010;**65**:298–302.



# Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation

Pere Almagro,<sup>1</sup> M Salvadó,<sup>1</sup> C Garcia-Vidal,<sup>1</sup> M Rodriguez-Carballeira,<sup>1</sup> M Delgado,<sup>1</sup> B Barreiro,<sup>2</sup> J L Heredia,<sup>2</sup> Joan B Soriano<sup>3</sup>

*Thorax* 2010;**65**:298–302.

**Table 4** Treatment at discharge, by cohort

	1996–7 %	2003–4 %	p Value
Short-acting $\beta_2$ agonists	97.6	78.5	0.0001
Long-acting $\beta_2$ agonists	1.2	77.9	0.0001
Ipratropium bromide	89	58.1	0.0001
Tiotropium	0	33.1	0.0001
Inhaled corticosteroids	87.4	84.9	0.3
Chronic systemic corticosteroids	2.4	2.3	0.6
Statins	1.6	16.9	0.001
ACE inhibitors	27.6	27.3	0.5
Angiotensin II receptor antagonists	0	7.6	0.001
$\beta$ -Blockers	1.6	5.8	0.057
Antiplatelet drugs	16.5	30.2	0.004



# Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation

Pere Almagro,<sup>1</sup> M Salvadó,<sup>1</sup> C Garcia-Vidal,<sup>1</sup> M Rodriguez-Carballeira,<sup>1</sup> M Delgado,<sup>1</sup> B Barreiro,<sup>2</sup> J L Heredia,<sup>2</sup> Joan B Soriano<sup>3</sup>

*Thorax* 2010;**65**:298–302.

