

D O B L E

BRONCODILATACIÓN



Dr. Edwin Pesantes S.

Parc Sanitari Sant Joan de Déu

hospitalitat - qualitat - respecte - responsabilitat - espiritualitat

Objetivos del tratamiento de la EPOC

➤ Disminución de síntomas:

- Alivio de **síntomas**
- Mejora de **tolerancia al ejercicio**
- Mejorar de **calidad de vida o estado de salud**

➤ Disminución de riesgo o prevención:

- Prevención de **progresión** de la enfermedad
- Prevención y tratamiento de **exacerbaciones**
- Reducción de **mortalidad**

Se deben alcanzar tanto los beneficios **a corto plazo** (control de la enfermedad) como los objetivos **a medio y a largo plazo** (reducción del riesgo de agudizaciones, caída acelerada de función pulmonar o muerte).

GesEPOC 2012

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**

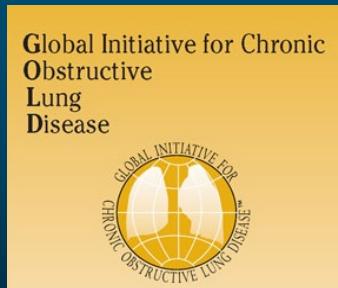
D-IV
LABA + LAMA + CI + IFDE4
LABA + LAMA + CI o IFDE4
Valorar añadir carbo o NAC**
Valorar añadir teofilinas
Valorar añadir antibióticos

Fenotipo

EPOC: combinación de broncodilatadores



“Cuando, a pesar del tratamiento con un broncodilatador de larga, el paciente sigue **sintomático** y/o con una **limitación importante al ejercicio**, el segundo paso es **añadir un segundo broncodilatador** de larga de un grupo farmacológico distinto”



“La **combinación** de broncodilatadores de diferentes clases farmacológicas puede **mejorar la eficacia y disminuir el riesgo de efectos secundarios**, en comparación con el aumento de la dosis de un broncodilatador solo en pacientes que siguen **sintomáticos**”

Aun falta por invertigar

GesEPOC

guía
española
de la EPOC

Global Initiative for Chronic
Obstructive
Lung
Disease

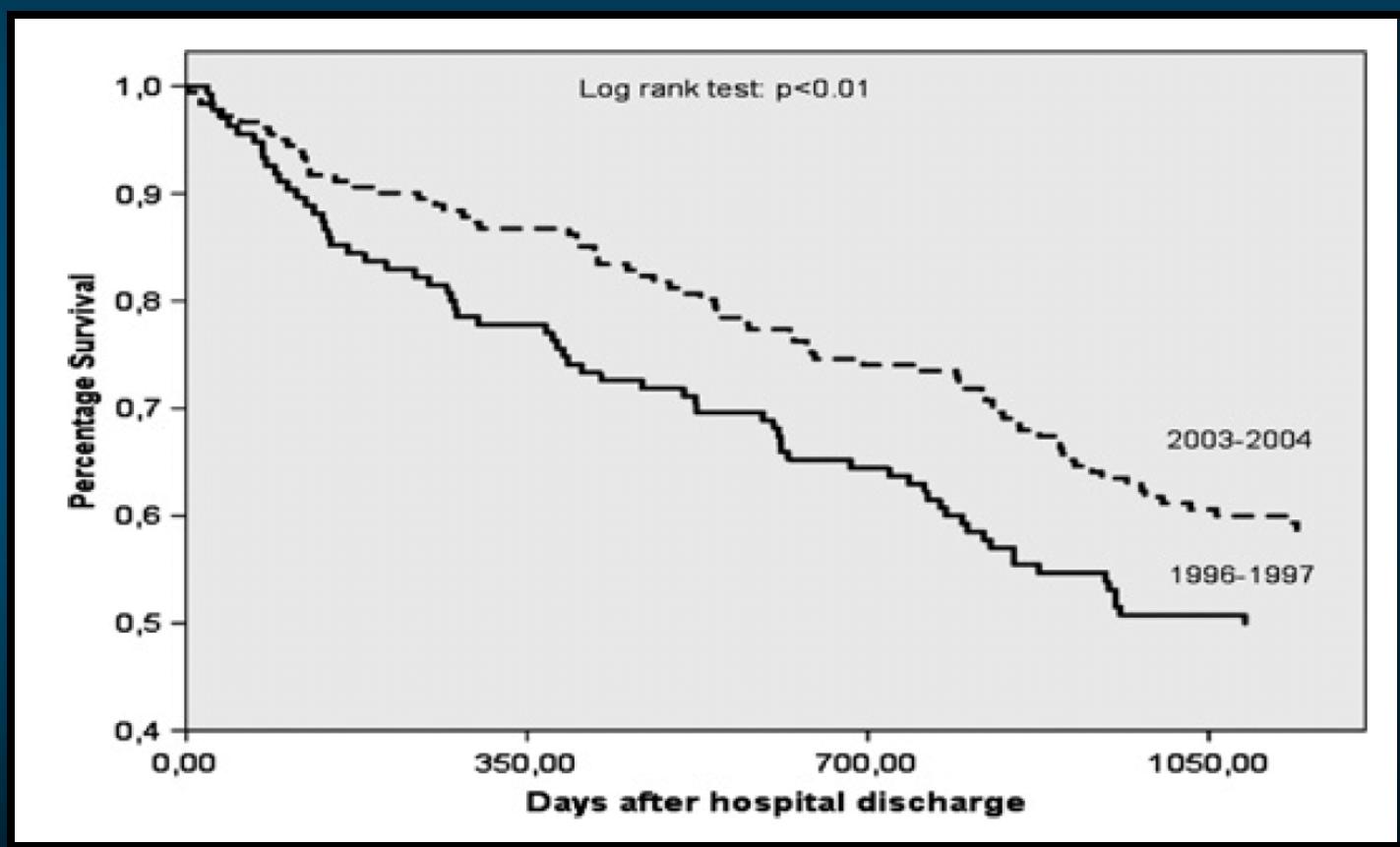


Recomendación: ¿Cuáles son los beneficios del tratamiento combinado (betaadrenérgicos de larga duración/corticoides inhalados) frente al doble tratamiento broncodilatador? (anexo 2).

Recomendación para la investigación

Se recomienda realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento combinado (LAMA/CI o LABA/CI) frente al doble tratamiento broncodilatador (LAMA + LABA) en pacientes con EPOC en fase estable, dado que la evidencia identificada es insuficiente para recomendar una de estas opciones frente a la otra

Improvement in long-term survival in COPD



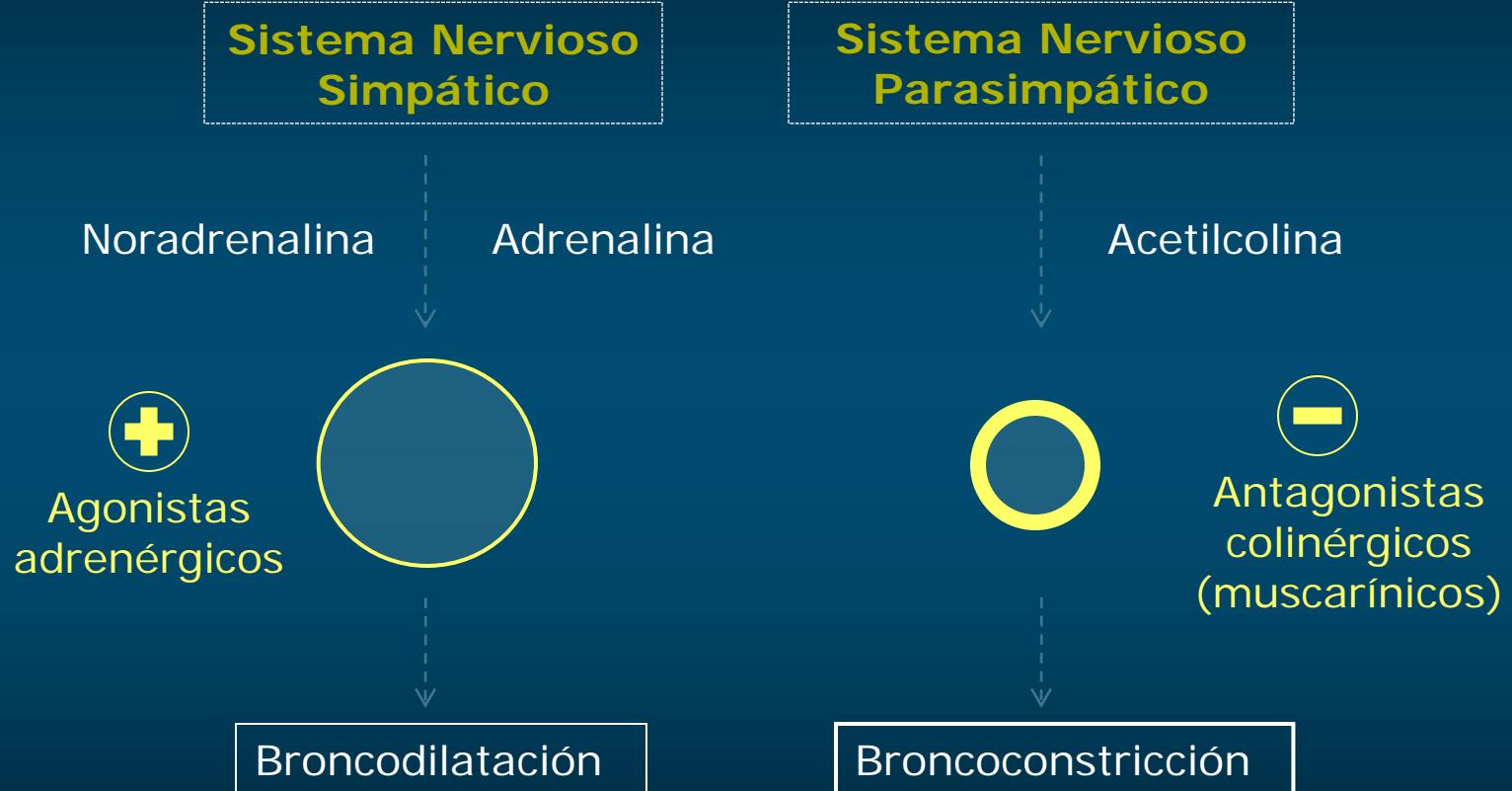
Almagro et al. Thorax 2010; 65: 298-302

Improvement in long-term survival in COPD

Table 4 Treatment at discharge, by cohort

	1996–7 %	2003–4 %	p Value
Short-acting β_2 agonists	97.6	78.5	0.0001
Long-acting β_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
β -Blockers	1.6	5.8	0.057
Antiplatelet drugs	16.5	30.2	0.004

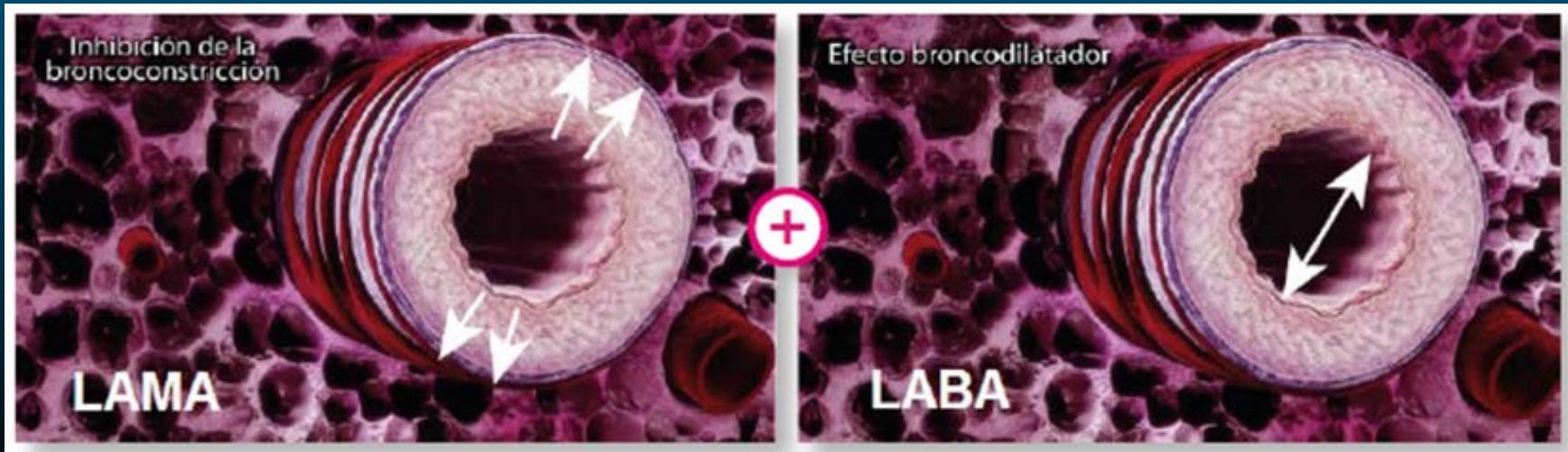
Acción del sistema nervioso autónomo sobre las vías aéreas



La asociación de LABA y LAMA ofrece un beneficio funcional añadido

◆ Mejoras significativas vs monoterapia:

- La función pulmonar
- La capacidad inspiratoria
- La disnea
- La medicación de rescate
- La capacidad de ejercicio
- La calidad de vida
- Menos exacerbaciones







ANTECEDENTES

CHEST Publications • CHEST Journal • Books • Topic Collections • Mobile • Store • Search A



CHEST JOURNAL
Official Publication of the American College

Home • Online First • Current Issue • All Issues • CHEST Collections • Guidelines • CHES

May 1994, Vol 105, No. 5

< Previous in this issue Next in this issue >

Articles | May 1994

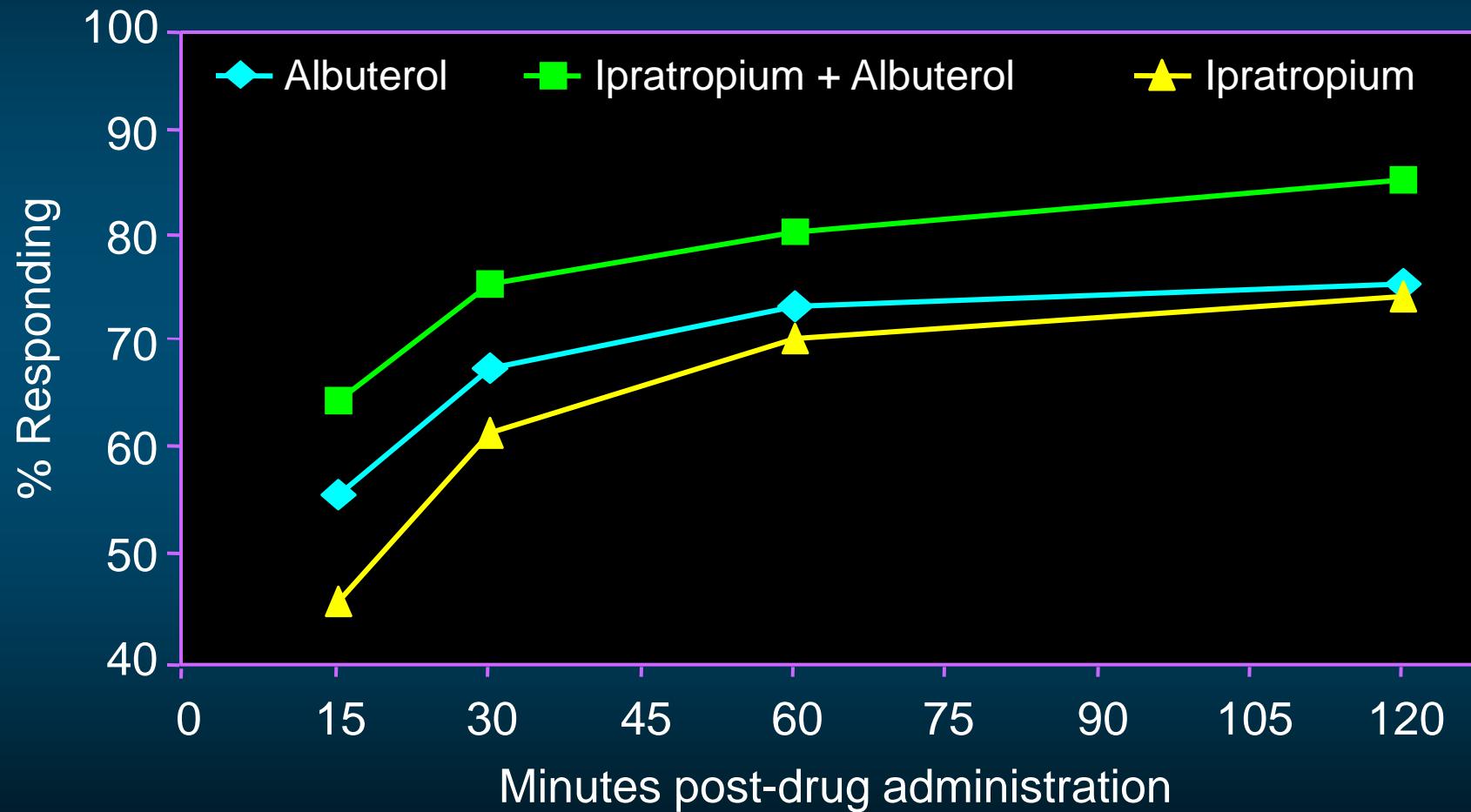
In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. FREE TO VIEW

Chest. 1994;105(5):1411-1419. doi:10.1378/chest.105.5.1411

Text Size: A A A

A A A 951895T

Combination short acting therapy



BRONCODILATADORES

b – Agonistas
LABA
(Long Acting b-agonist)



INDACATEROL
FORMOTEROL
SALMETEROL

Anticolinérgicos
LAMA
(Long acting muscarinic antagonist)



TIOTROPIO
GLICOPIRRONIO
ACLIDINIO



Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease

Donald P Tashkin^{1*} and Gary T Ferguson²

ERJ Express. Published on May 30, 2013 as doi: 10.1183/09031936.00200212

1

Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study

Eric D Bateman*, Gary T Ferguson#, Neil Barnes†, Nicola Gallagher†, Yulia Green†, Michelle Henley†, Donald Banerji§

Drug Design, Development and Therapy

Dovepress

open access to scientific and medical research

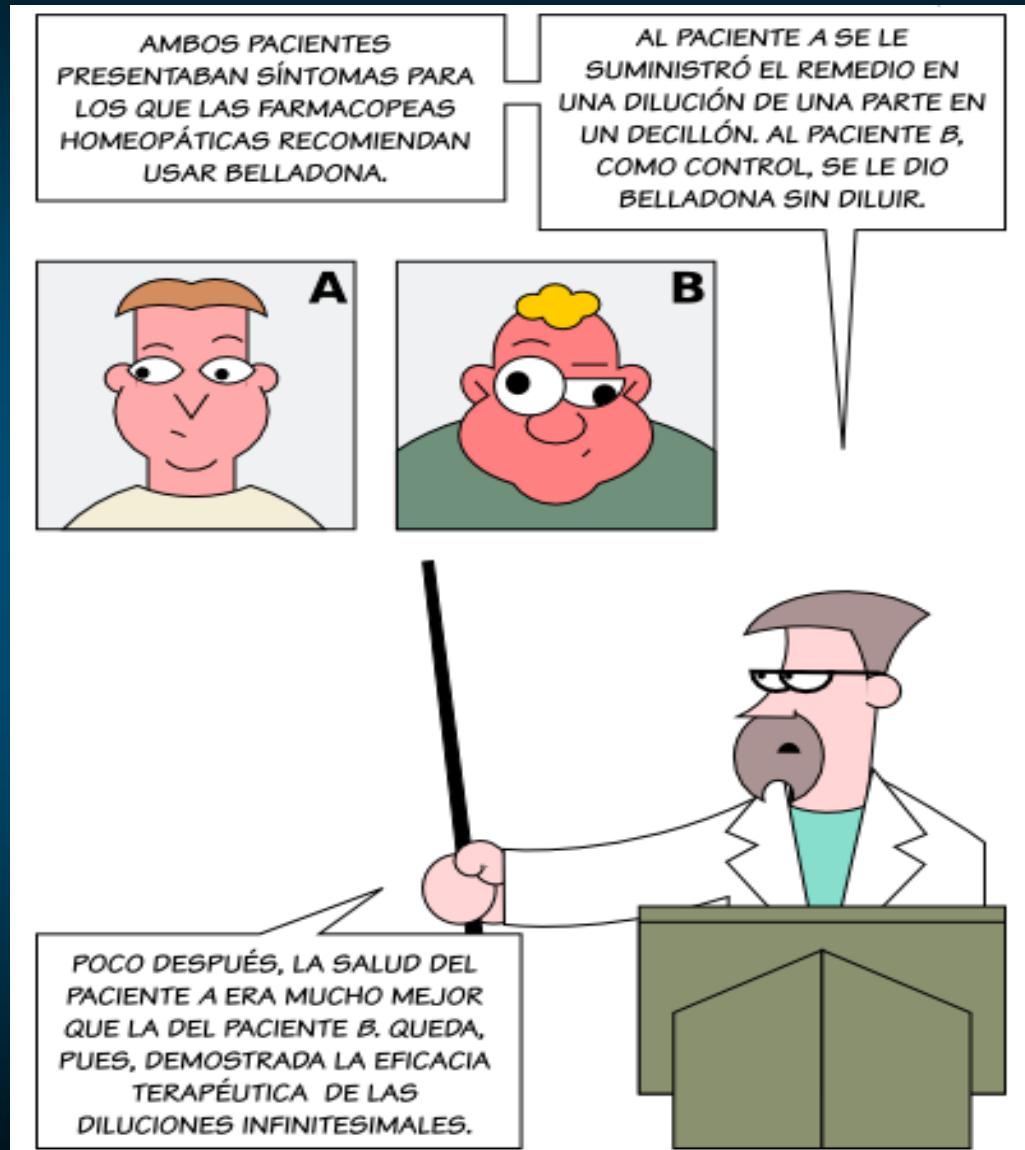
Open Access Full Text Article

REVIEW

New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol

Variables evaluadas en los estudios

Validez de un ensayo clínico



Variables evaluadas en la mayoría de los estudios

- ◆ **FEV1 valle:**
 - La media del FEV1
- ◆ **Disnea:**
 - ITD: indice transicional de disnea
 - mMRC: escala de disnea del Medical Research Council modificada
- ◆ **Calidad de Vida:**
 - SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire
 - CAT: COPD Assesment Test
- ◆ **Uso de medicación de rescate:**
 - Uso de salbutamol (SAMA)
- ◆ **Exacerbaciones**

Conceptos

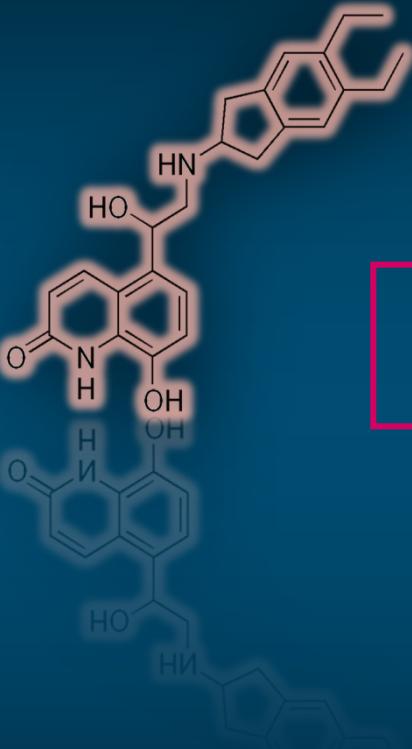
- ◆ **DCMI:** diferencia clínica mínimamente importante:
 - Cambio necesario para que el paciente note mejora vs placebo en:
 - **FEV₁:** 100 - 120 ml
 - **ITD:** 1 punto
 - **SGRQ:** 4 puntos

Outcomes are correlated with mean change from baseline in trough FEV₁

Average Δ FEV ₁ (mL)	Category centred value of Δ FEV ₁ (mL)	TDI (n=2,781)	Δ SGRQ (n=3,141)	Exacerbation rate/year (n=3,158)
-500, -50	-275	1.44	-3.15	0.63
-50, 50	0	1.31	-3.17	0.58
50, 150	100	1.79	-3.84	0.61
150, 250	200	2.12	-5.84	0.51
250, 500	375	2.68	-7.38	0.38

- ◆ TDI and Δ SGRQ at 12 weeks improved with increasing positive Δ FEV₁ (all p<0.001)
- ◆ Individual-level correlations: r=0.06–0.18
- ◆ Cohort-level correlations: r=0.79–0.95

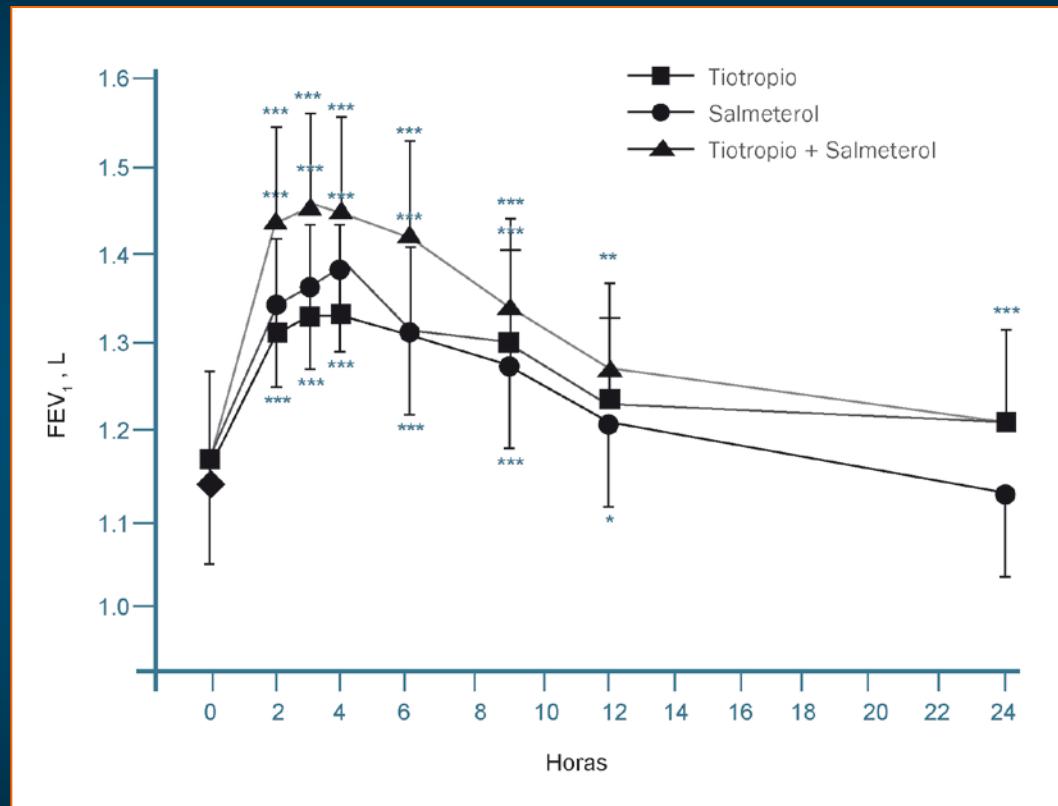
ESTUDIOS CLINICOS ALEATORIZADOS (ECA)



Eficacia

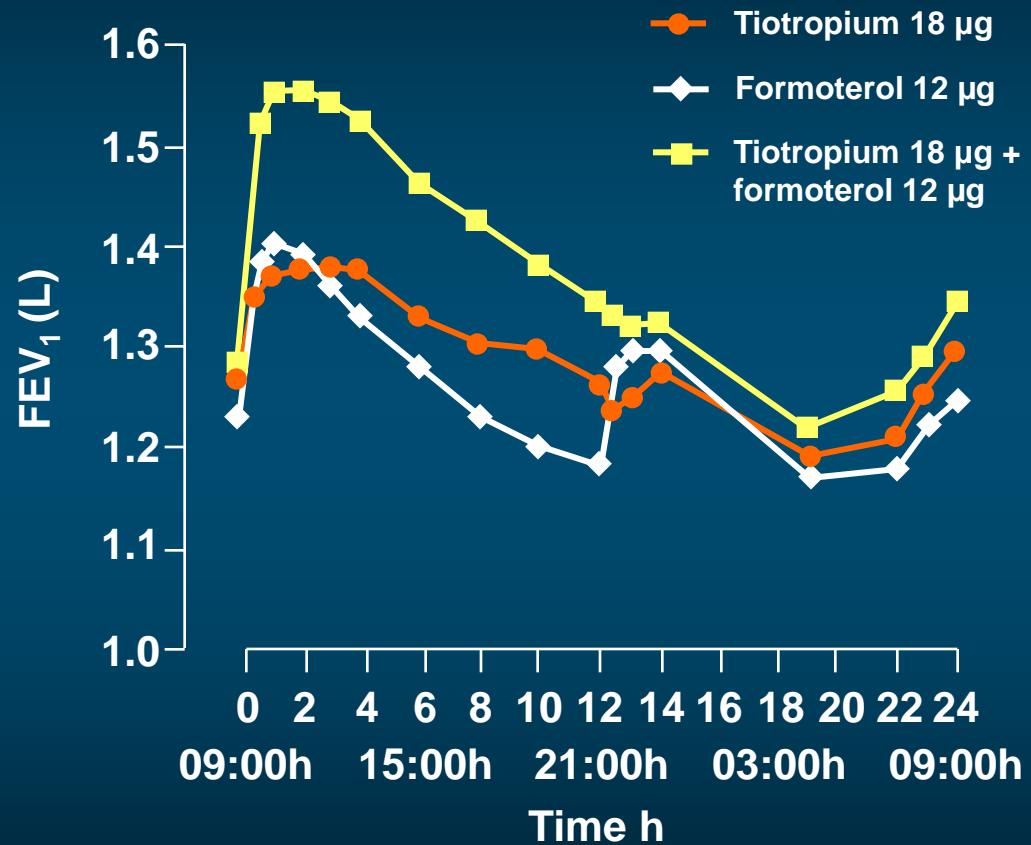
Tiotropio + Salmeterol en la EPOC

Cambios en el FEV₁ durante 24 horas tras una única inhalación de tiotropio, salmeterol o tiotropio+salmeterol



Tiotropium + Formoterol in COPD

Valores de FEV₁ antes y durante las 24 horas posteriores a la inhalación de tiotropio, formoterol (2 dosis) o ambos (dosis única) en 71 pacientes con EPOC



Combining once-daily bronchodilators in COPD: Indacaterol plus tiotropium versus tiotropium alone

Donald A Mahler, on behalf of the INTRUST-1 and INTRUST-2 study investigators

ATS 2011

¿La combinación de dos BD de larga duración,
mejoran los síntomas sin aumentar los efectos
secundarios?

Estudio INTRUST 1 y 2

Diseño

12 semanas, multicéntrico, aleatorizado, grupos paralelos, ciego, doble enmascaramiento, tiotropio abierto



Pacientes

Edad ≥ 40 años, EPOC de moderada a grave, antecedentes de tabaquismo de ≥ 10 paquetes-año. FEV₁/FVC postbroncodilatador <70%; FEV₁ postbroncodilatador <80% y $\geq 30\%$ del valor teórico

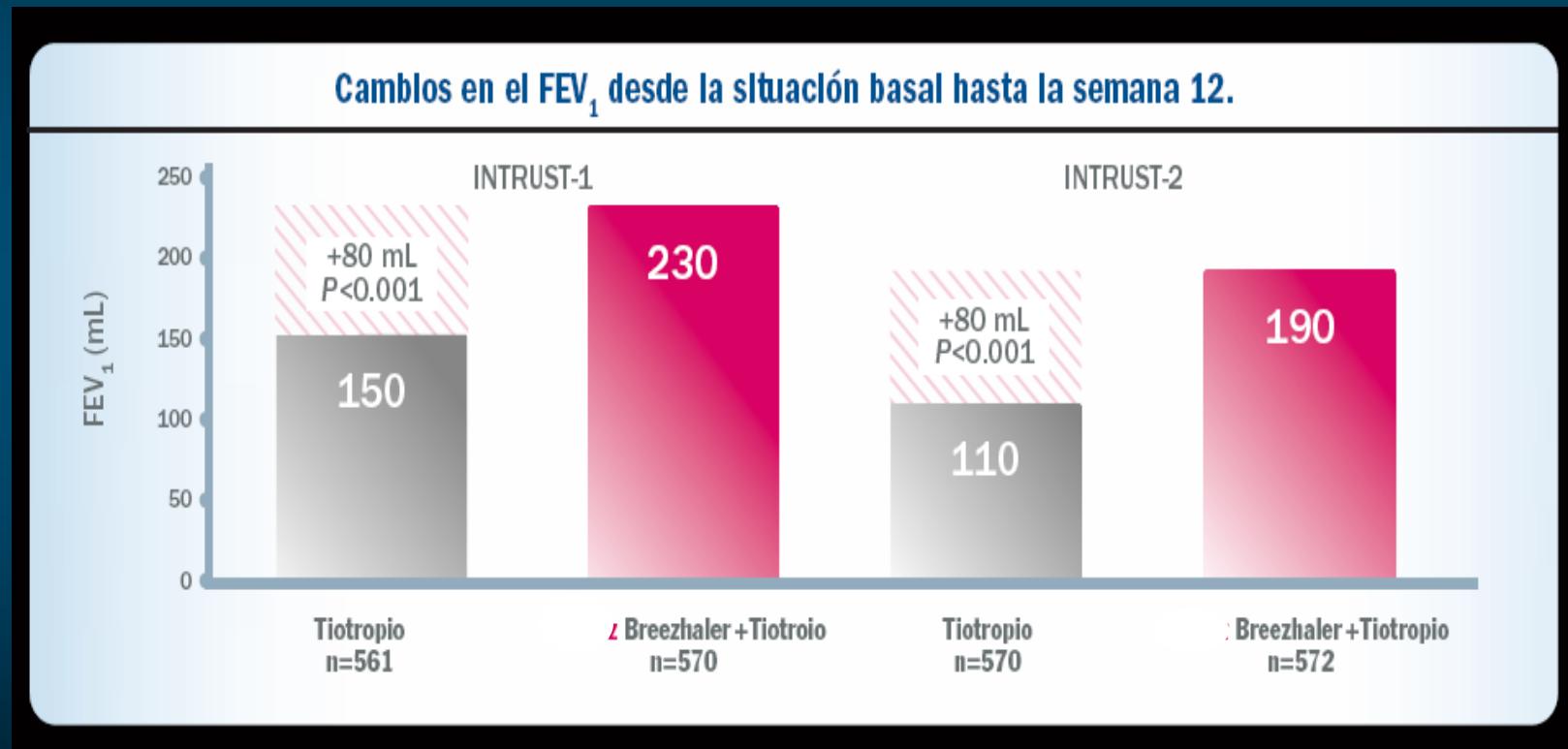
Tratamientos concomitantes

Salbutamol a demanda. Pacientes tratados previamente con corticoides inhalados (CI) o CI/LABA se cambiaron a CI en monoterapia a dosis/regimen equivalente.

*SDDPI = inhalador de polvo seco de dosis única

INTRUST 1/2: indacaterol más tiotropio mejora significativamente la broncodilatación vs tiotropio solo

FEV₁ valle (semana 12)



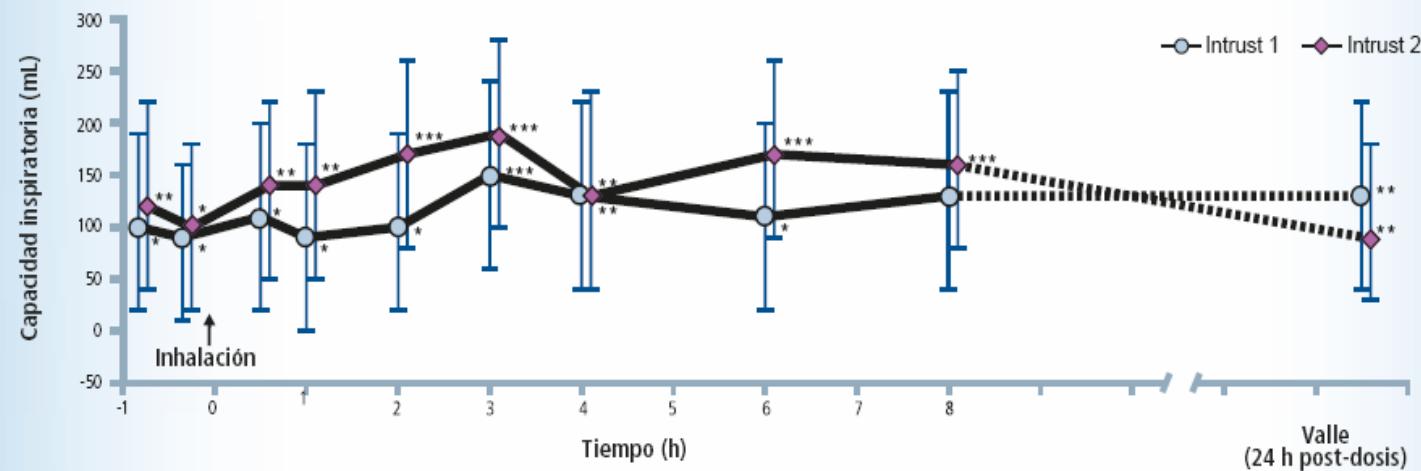
***p<0.001 para indacaterol más tiotropio vs tiotropio solo

INTRUST 1/2: indacaterol más tiotropio mejora significativamente la capacidad inspiratoria vs tiotropio solo

Capacidad inspiratoria (IC) a diferentes puntos post-dosis a la semana 12

- La CI a las 12 semanas fue superior con la combinación Indacaterol-tiotropio que con tiotropio en monoterapia en 130ml ($p=0.005$) y 100ml ($p=0.006$)².

Diferencias entre Indacaterol más tiotropio vs. tiotropio solo en la capacidad Inspiratoria (CI) en la semana 12 postdosis.

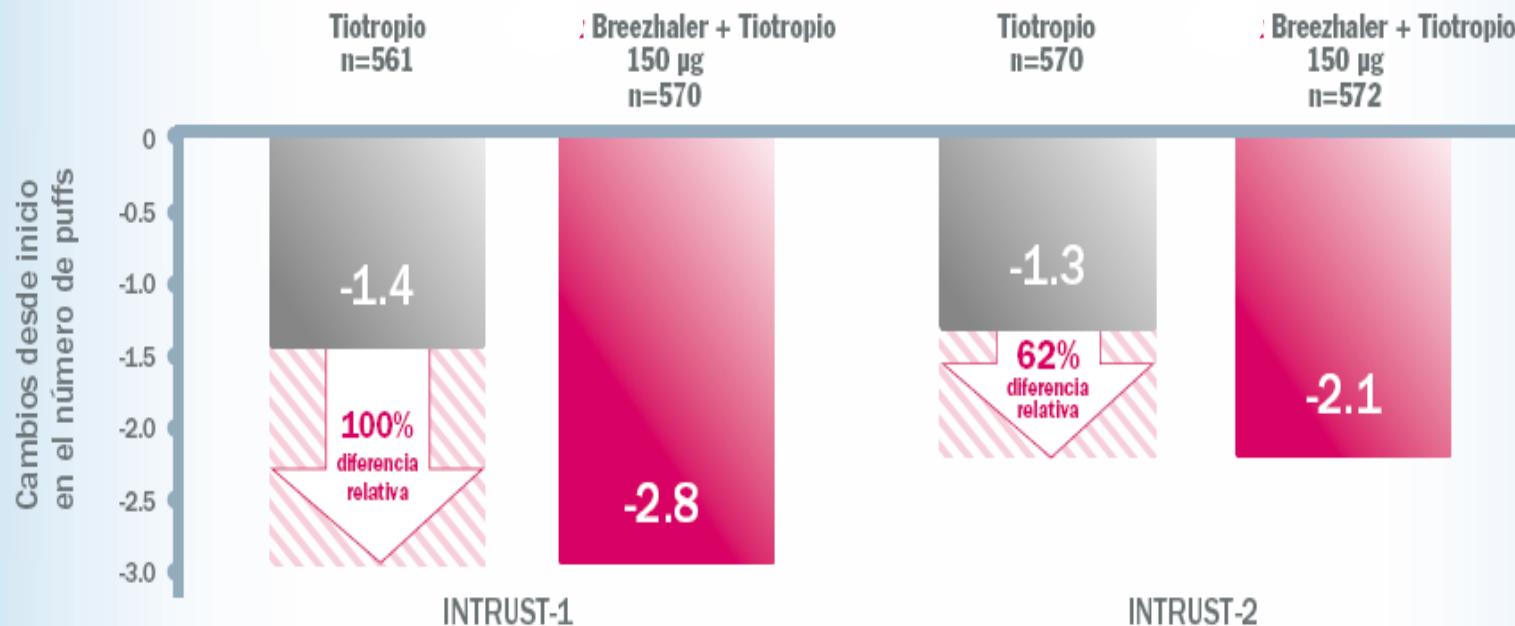


* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$. Entre 99 y 124 pacientes por grupo fueron incluidos en cada medición.

All differences for indacaterol plus tiotropium versus tiotropium alone significant at $p<0.05$

INTRUST 1/2: indacaterol más tiotropio reduce el uso de medicación de rescate

Reducción del número de puff de medicación resgate a las 12 semanas



**QVA149
(indacaterol/glycopyrronium)**

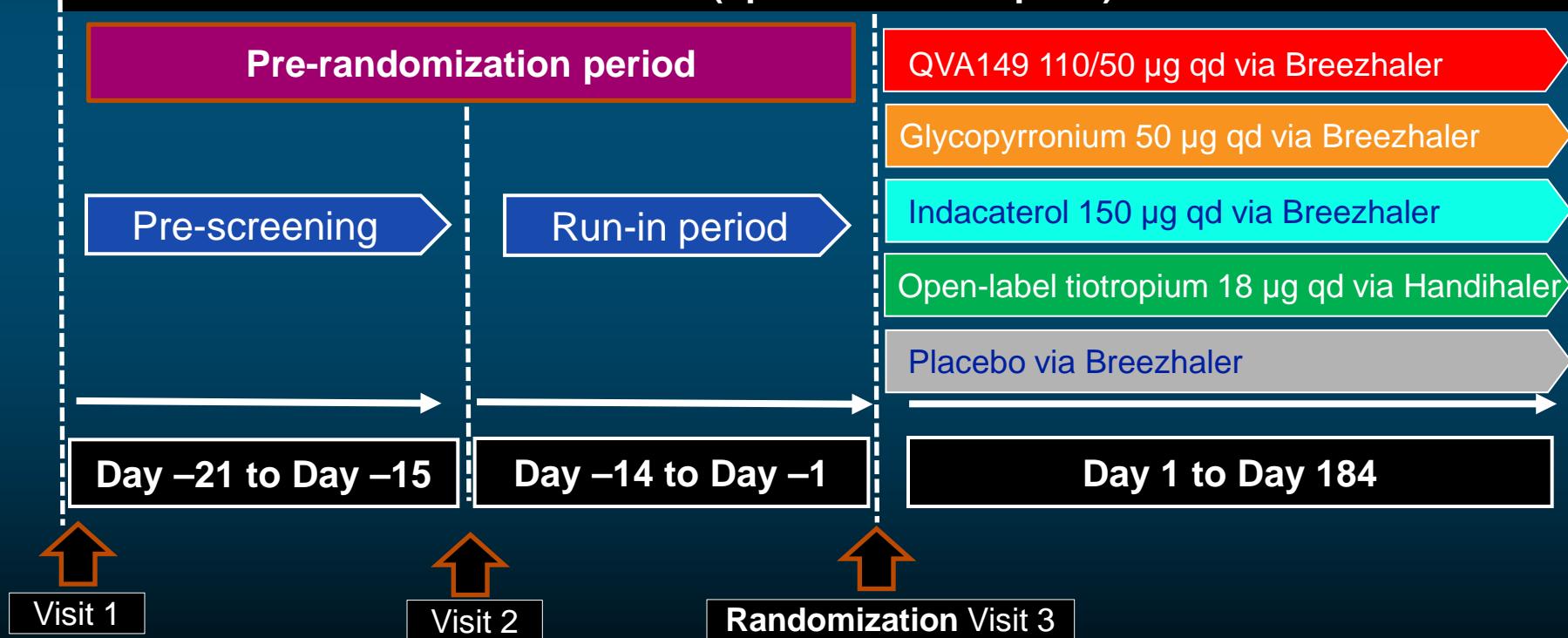




Study design of SHINE (A2303)

- ◆ 2144 COPD patients, randomized GOLD stage II/III (post bronchodilator FEV₁, 30-80% predicted)
 - 2135 full analysis set (474 QVA149; 476 indacaterol; 473 glycopyrronium; 480 tiotropium; 232 placebo)

26 week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active controlled (open-label tiotropium)

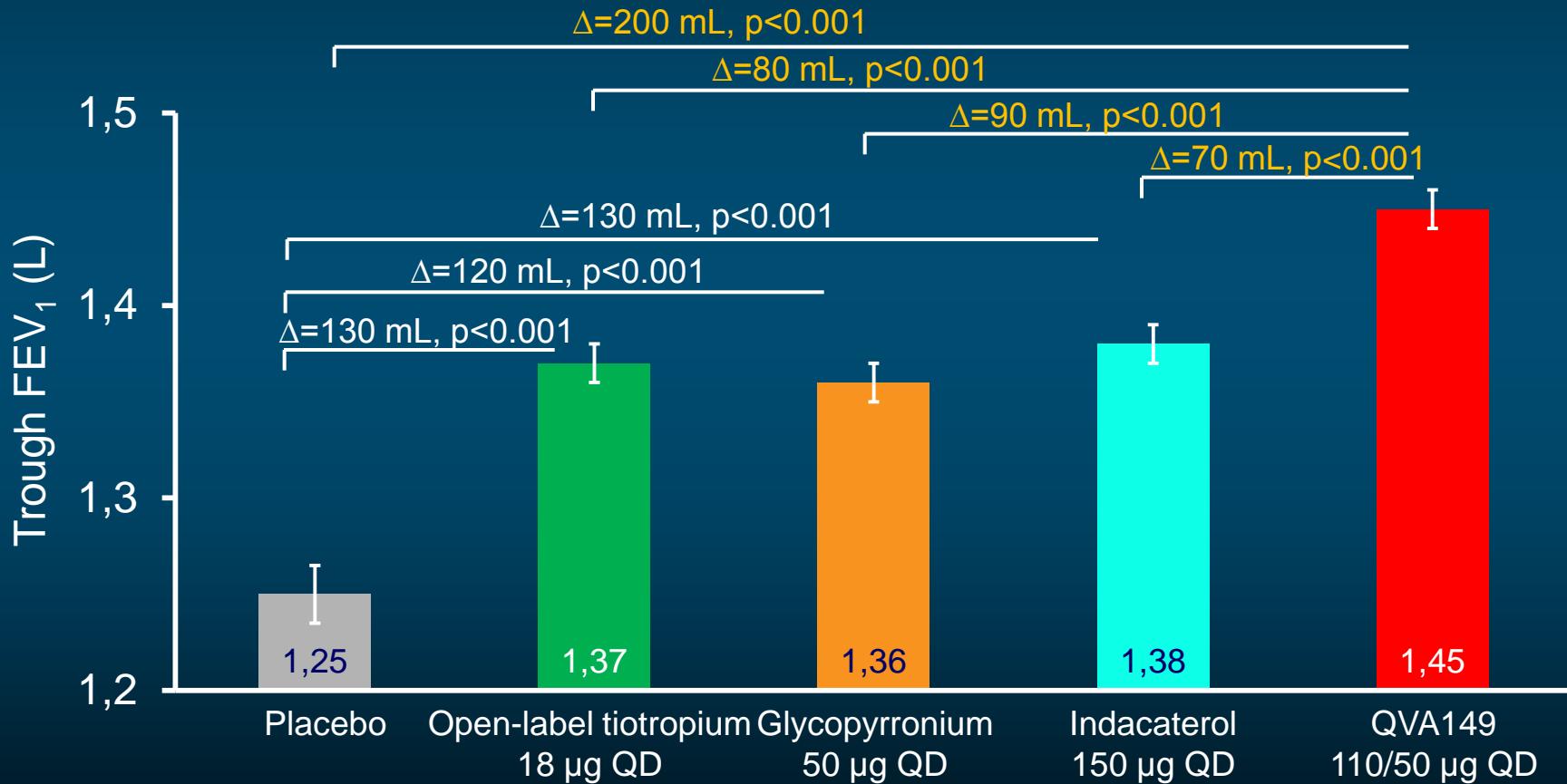


QVA149 = indacaterol + glycopyrronium

Bateman et al. ERS 2012

SHINE:QVA149 significantly improved mean trough FEV₁ at Week 26 vs all comparators

Primary endpoint: QVA149 vs. indacaterol and glycopyrronium

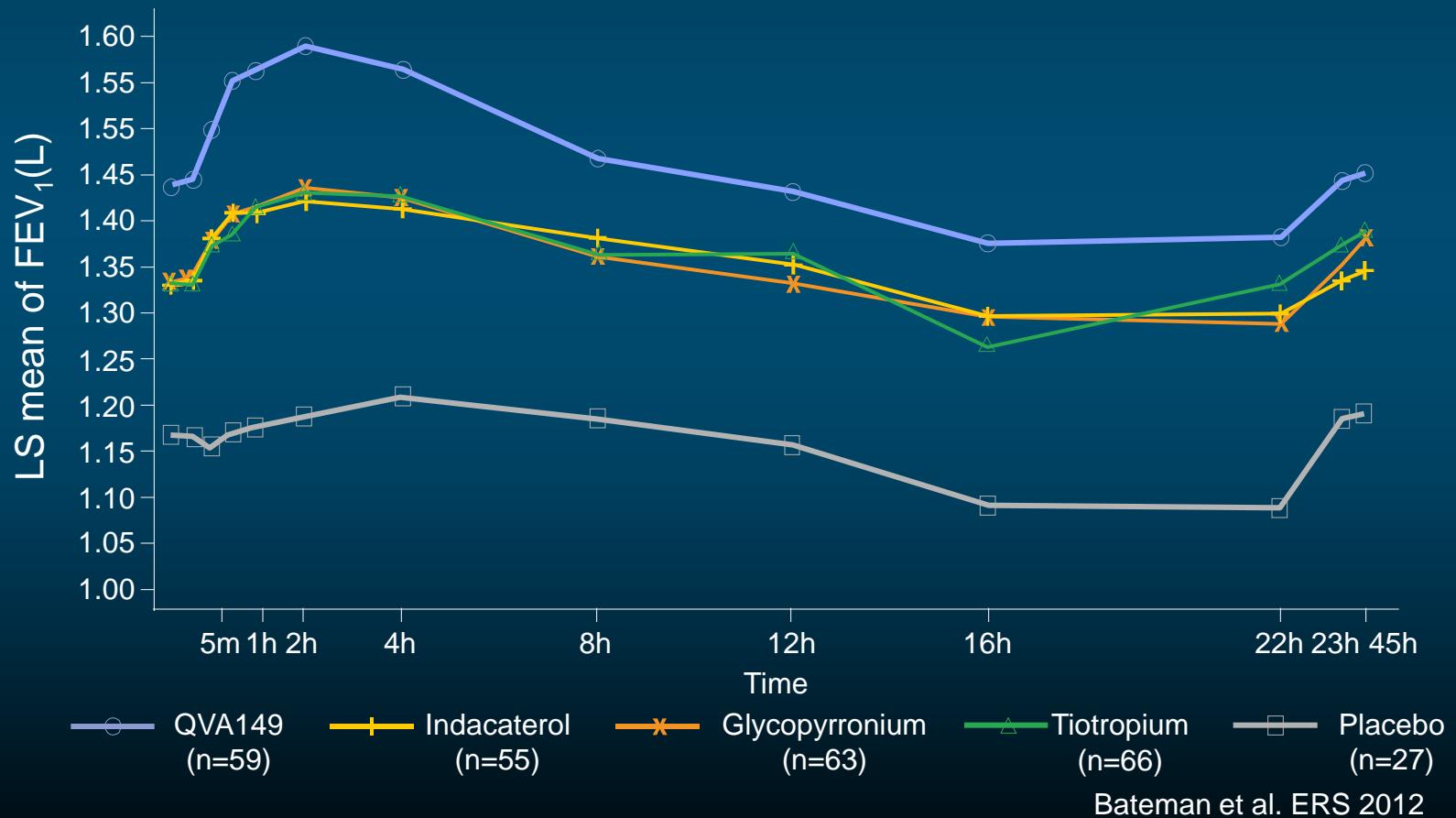


Values are least squares means \pm SE

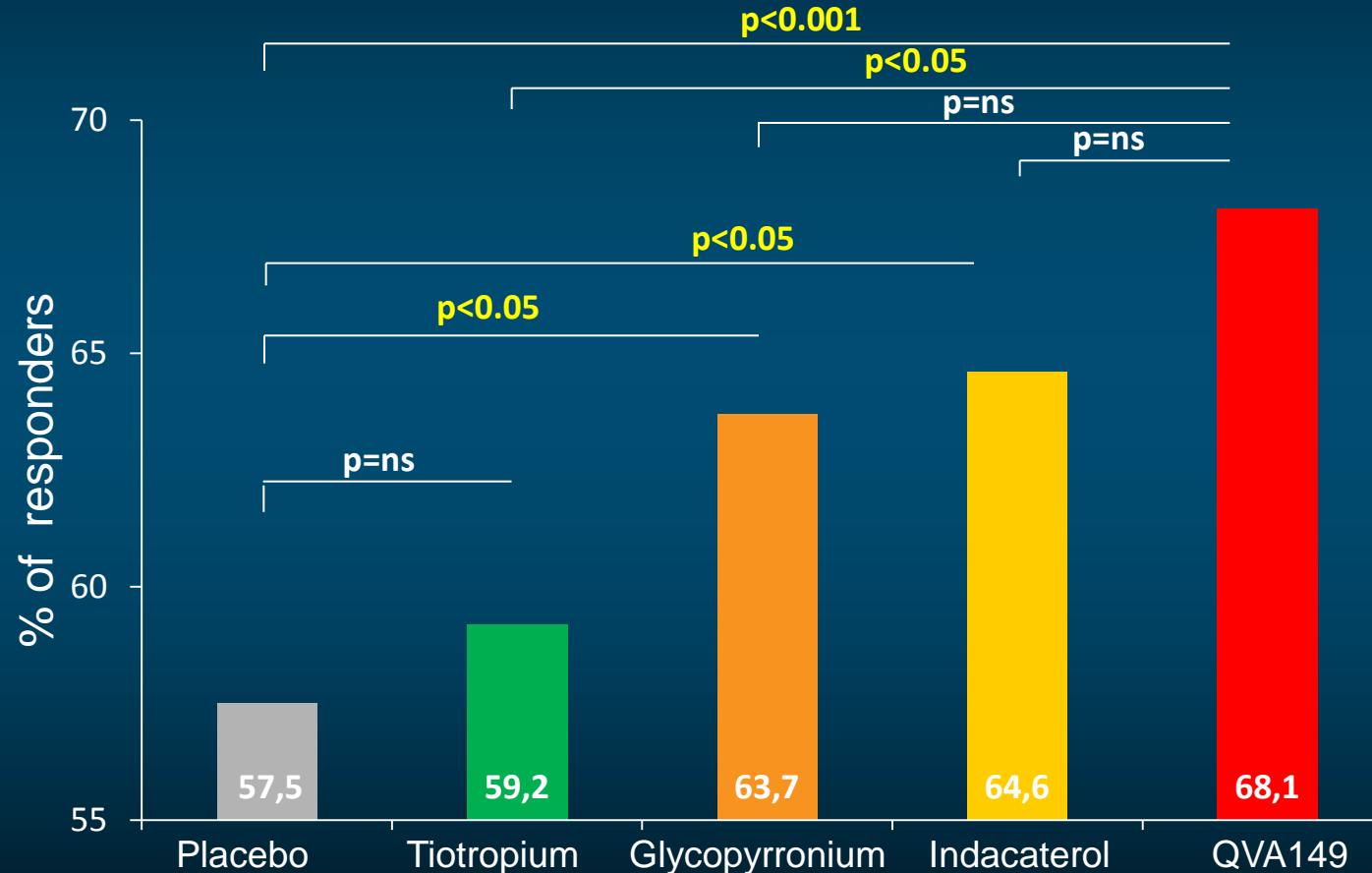
Bateman et al. ERS 2012

SHINE: Serial spirometry at Week 26 (subset of patients)

- QVA149 showed a statistically significantly improvement at each time point versus placebo ($p<0.001$) and indacaterol ($p<0.05$)
 - QVA149 was also superior to glycopyrronium at all timepoints ($p<0.05$) except 23 h 15 m, and tiotropium at all timepoints ($p<0.05$) except 22 h and 23 h 45 m



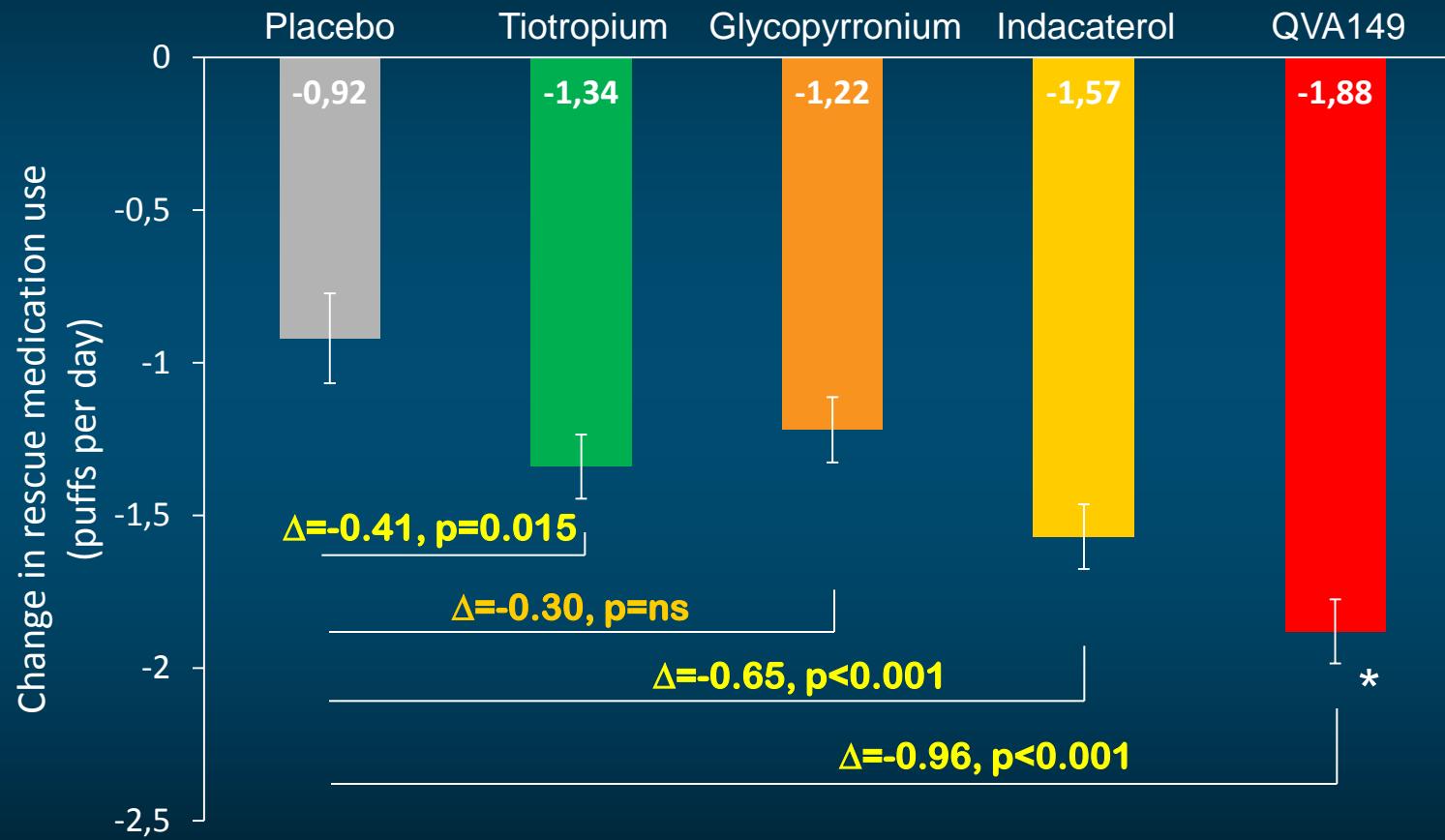
SHINE: Proportion of patients with TDI total score improvement ≥ 1 at Week 26



ns = not significant

Values are LS mean \pm SE

SHINE: Daily rescue medication use over 26 weeks (change from baseline)

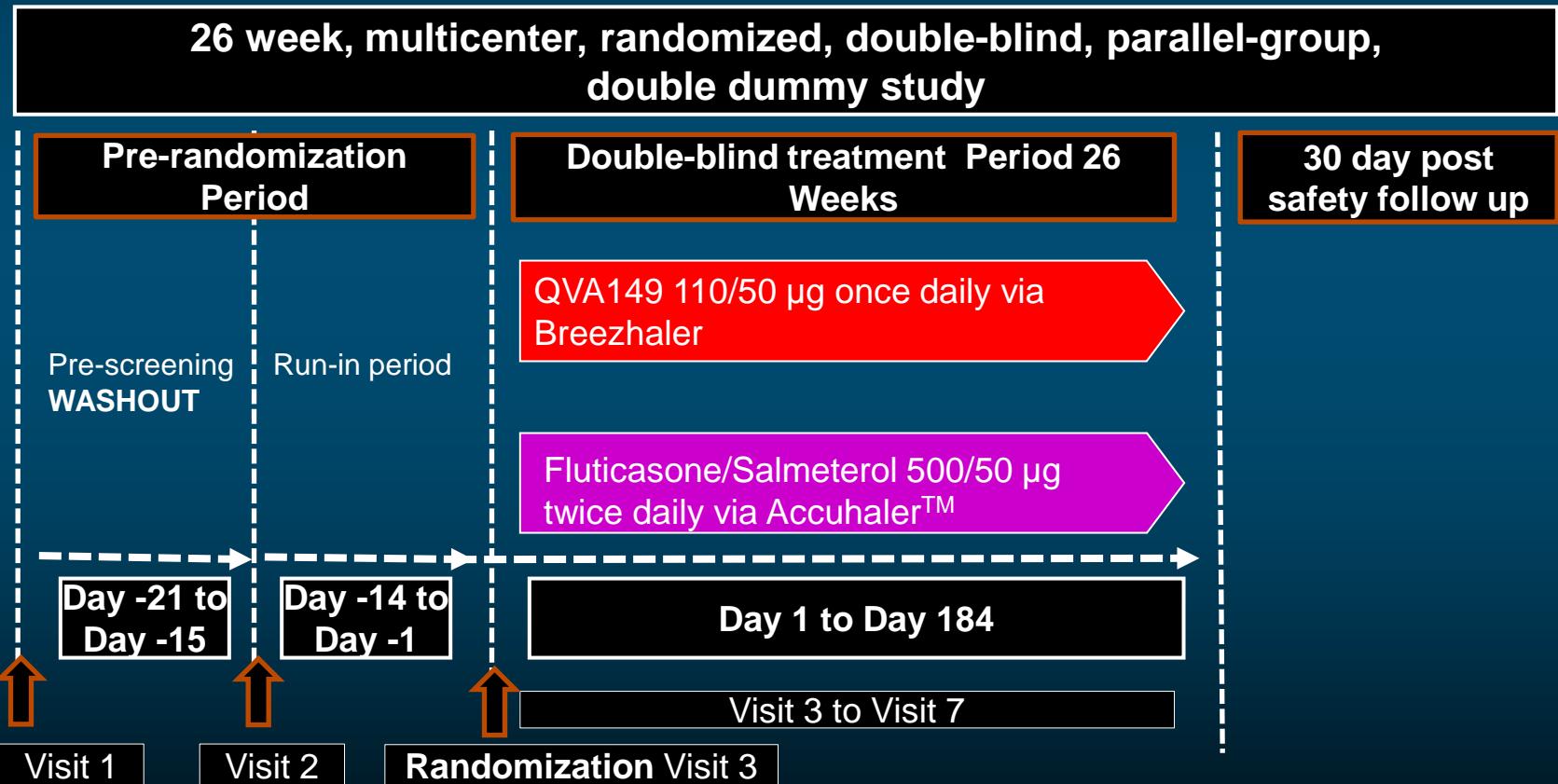


Values are LS mean \pm SE

* QVA149 statistically significant versus all monotherapies ($p < 0.05$)

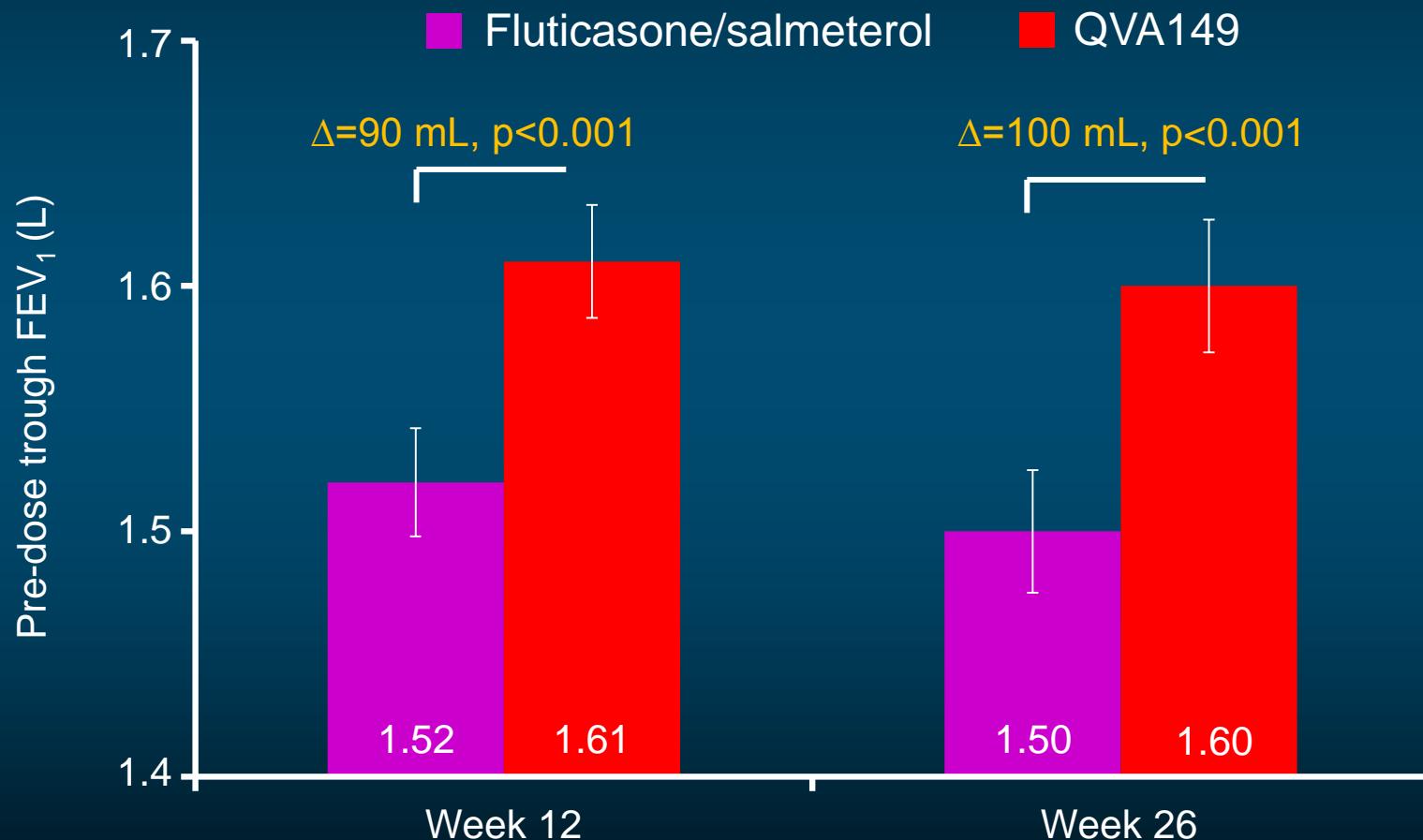
Study design of ILLUMINATE (A2313)

- ◆ 523 COPD patients randomized, no exacerbations in the last year, 40-80% post-bronchodilator FEV₁
 - 522 full analysis set (258 QVA149; 264 SFC)



*Salbutamol "as needed" can be throughout the study as rescue medication

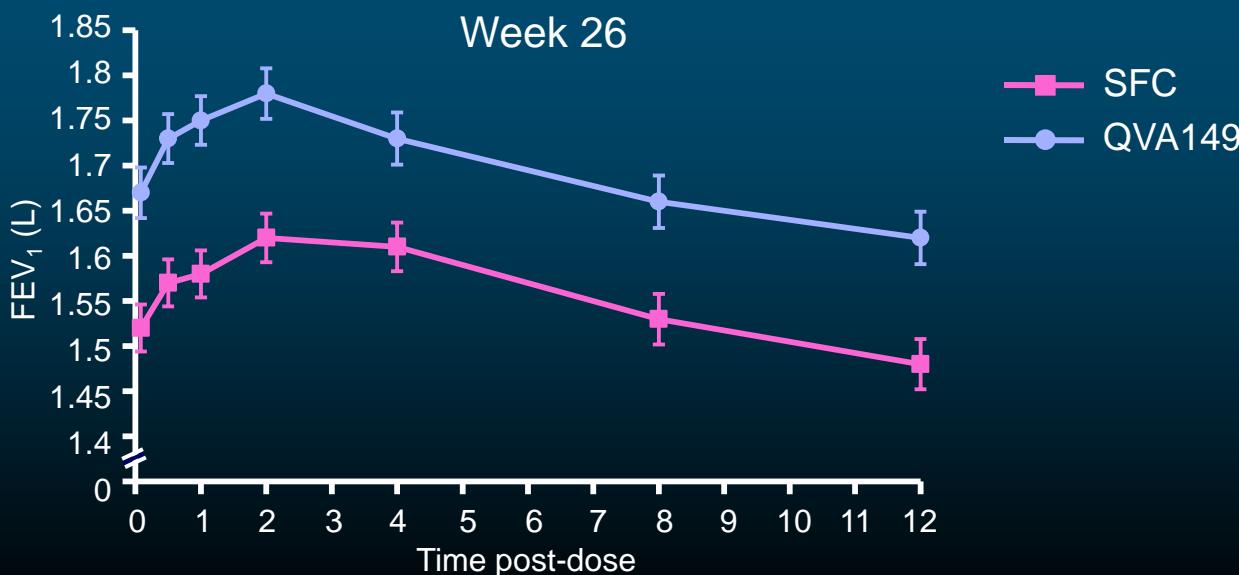
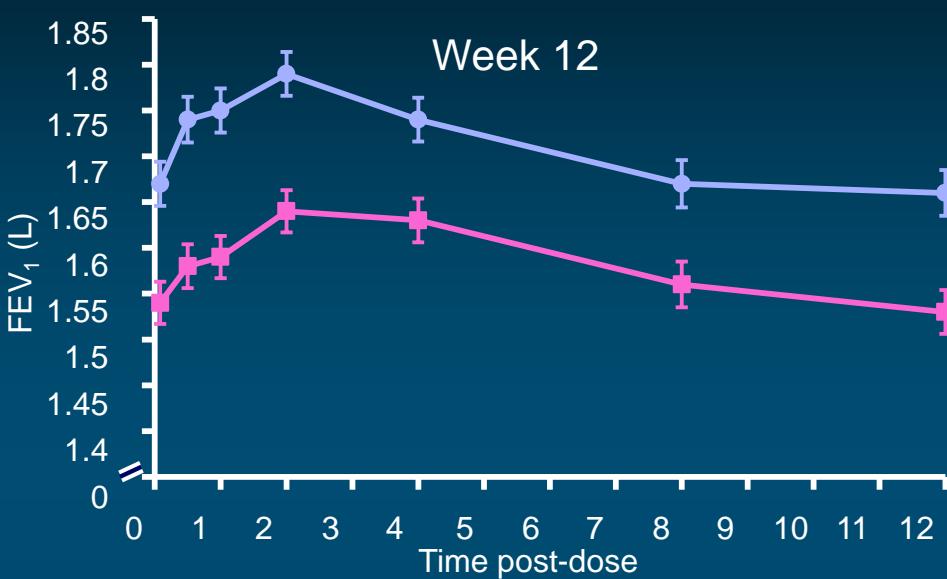
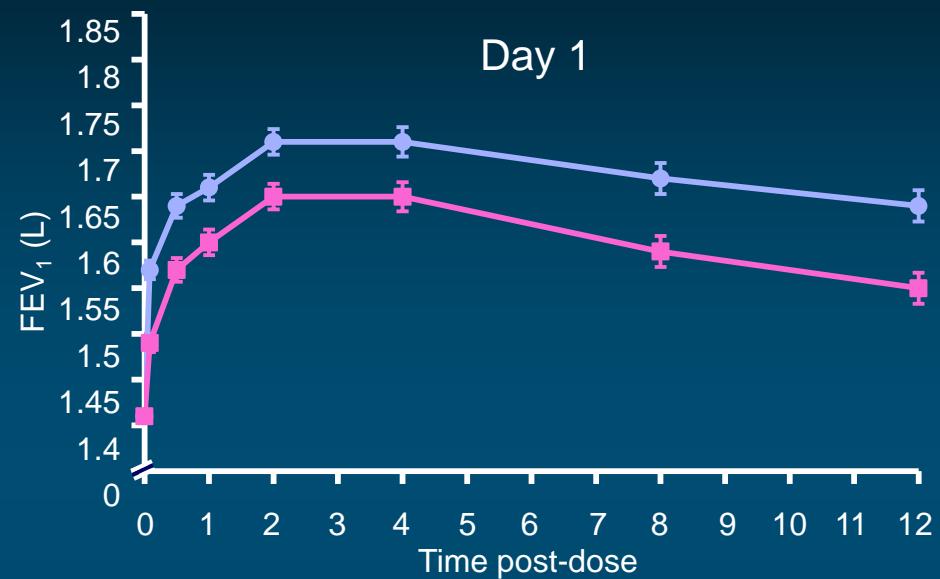
QVA149 significantly improved pre-dose trough FEV₁ vs fluticasone/salmeterol at Week 12 and 26



Values are least squares means ± SE

Vogelmeier et al. ERS 2012

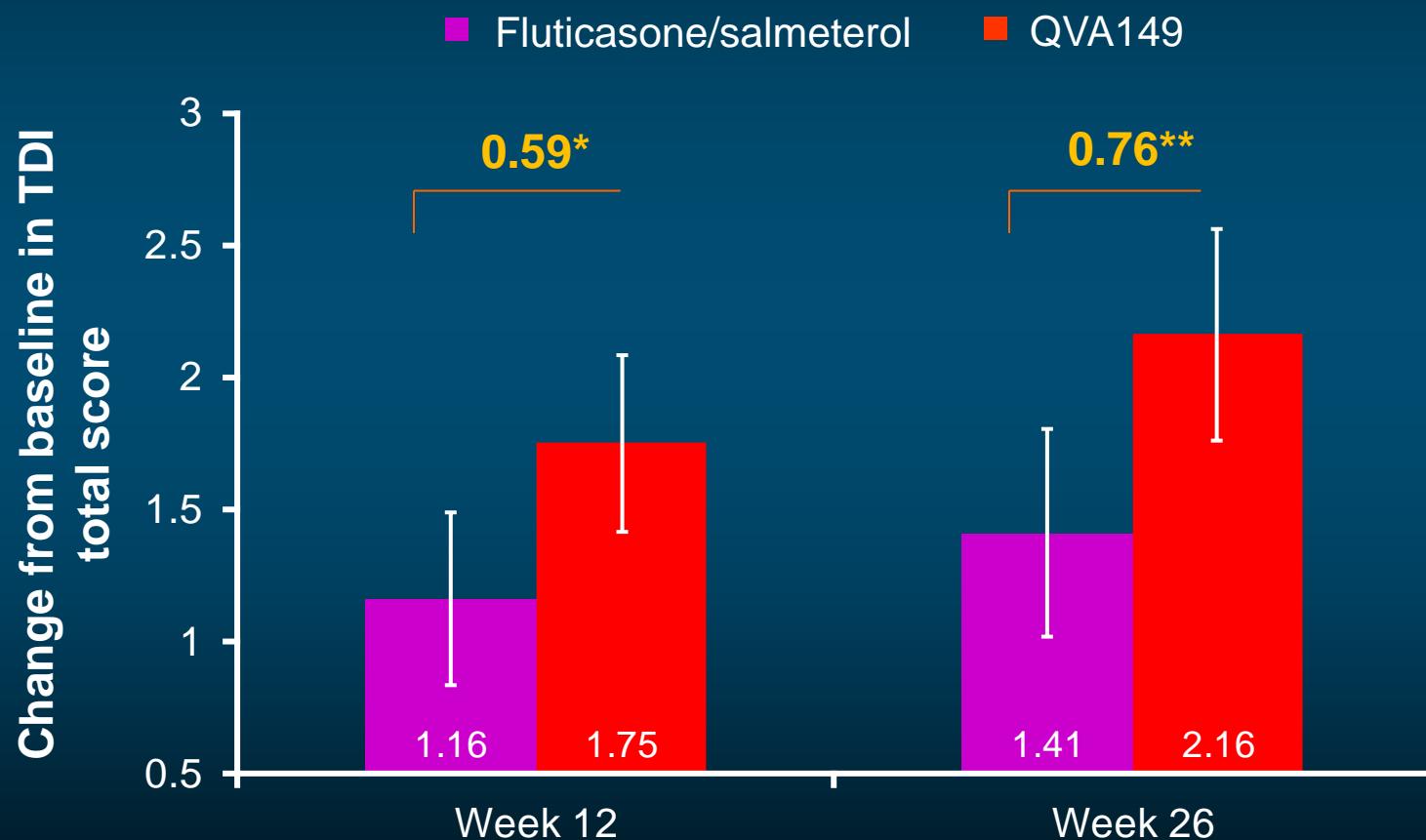
Serial spirometry



Values are LS mean \pm SE

p<0.001 for QVA149 vs.
SFC at each assessed
timepoint

QVA149 significantly improved TDI total score at Week 12 and 26 vs fluticasone/salmeterol



Values are least squares means \pm SE; **p<0.01, *p<0.05

Vogelmeier et al. ERS 2012

**Analysis of chronic obstructive pulmonary disease
exacerbations with the dual bronchodilator QVA149
compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK):
a randomised, double-blind, parallel-group study**



Jadwiga A Wedzicha, Marc Decramer, Joachim H Ficker, Dennis E Niewoehner, Thomas Sandström, Angel Fowler Taylor, Peter D'Andrea, Christie Arrasate, Hungta Chen, Donald Banerji

SPARK: Indacaterol/Glicopirronio Evaluación de las exacerbaciones

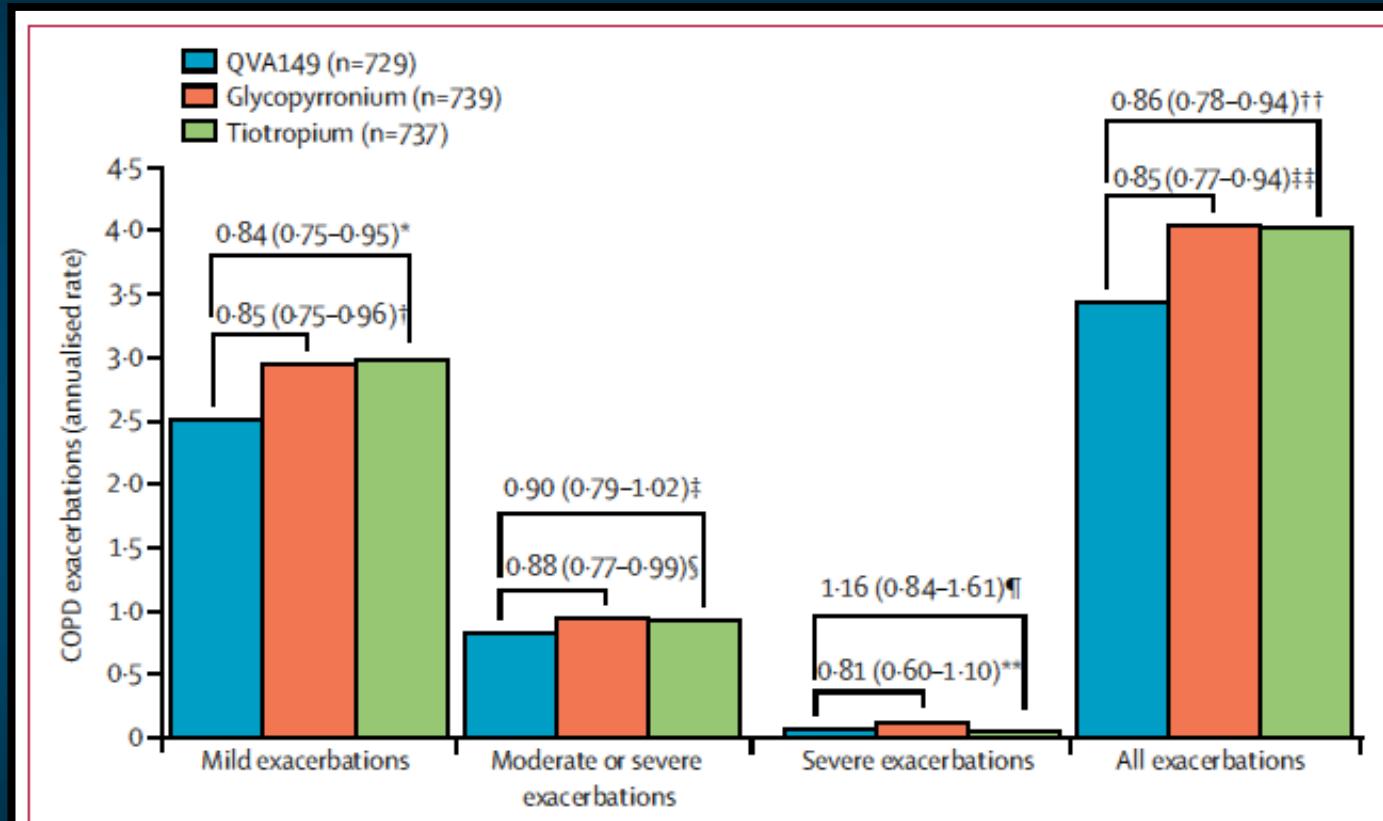


Figure 2: Annualised rate of COPD exacerbations, by treatment group

Values are rate reduction (95% CI; p value). * $p=0.0052$. † $p=0.0072$. ‡ $p=0.096$. § $p=0.038$. ¶ $p=0.36$. ** $p=0.18$. †† $p=0.0017$. ‡‡ $p=0.0012$.

Presente y futuro



CHEST

Original Research
COPD

Efficacy of Aclidinium Bromide 400 µg Twice Daily Compared With Placebo and Tiotropium in Patients With Moderate to Severe COPD

Rainard Fuhr, MD, PhD; Helgo Magnussen, MD; Kristina Sarem, MD; Anna Ribera Llovera, PharmD, PhD; Anne-Marie Kirsten, MD; Meritxell Falqués, MS; Cynthia F. Caracta, MD, FCCP; and Esther Garcia Gil, MD

International Journal of COPD

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

Role of indacaterol and the newer very long-acting β_2 -agonists in patients with stable COPD: a review

Arievich et al. BMC Pulmonary Medicine 2012, 12:74
<http://www.biomedcentral.com/1471-2466/12/74>

BMC Pulmonary Medicine

RESEARCH ARTICLE

Open Access

A novel model-based approach for dose determination of glycopyrronium bromide in COPD

Helen Arievich¹, Tim Overend^{2*}, Didier Renard³, Michael Gibbs², Vijay Alagappan², Michael Looby³ and Donald Banerji⁴

Presente y futuro

BRONCODILATADORES

Convinaciones fijas

- Indacaterol/glycopyrronium
- Olodaterol/tiotropium
- Umeclidinium/ vilanterol
- Formoterol/aclidinium
- Formoterol/glycopyrrolate

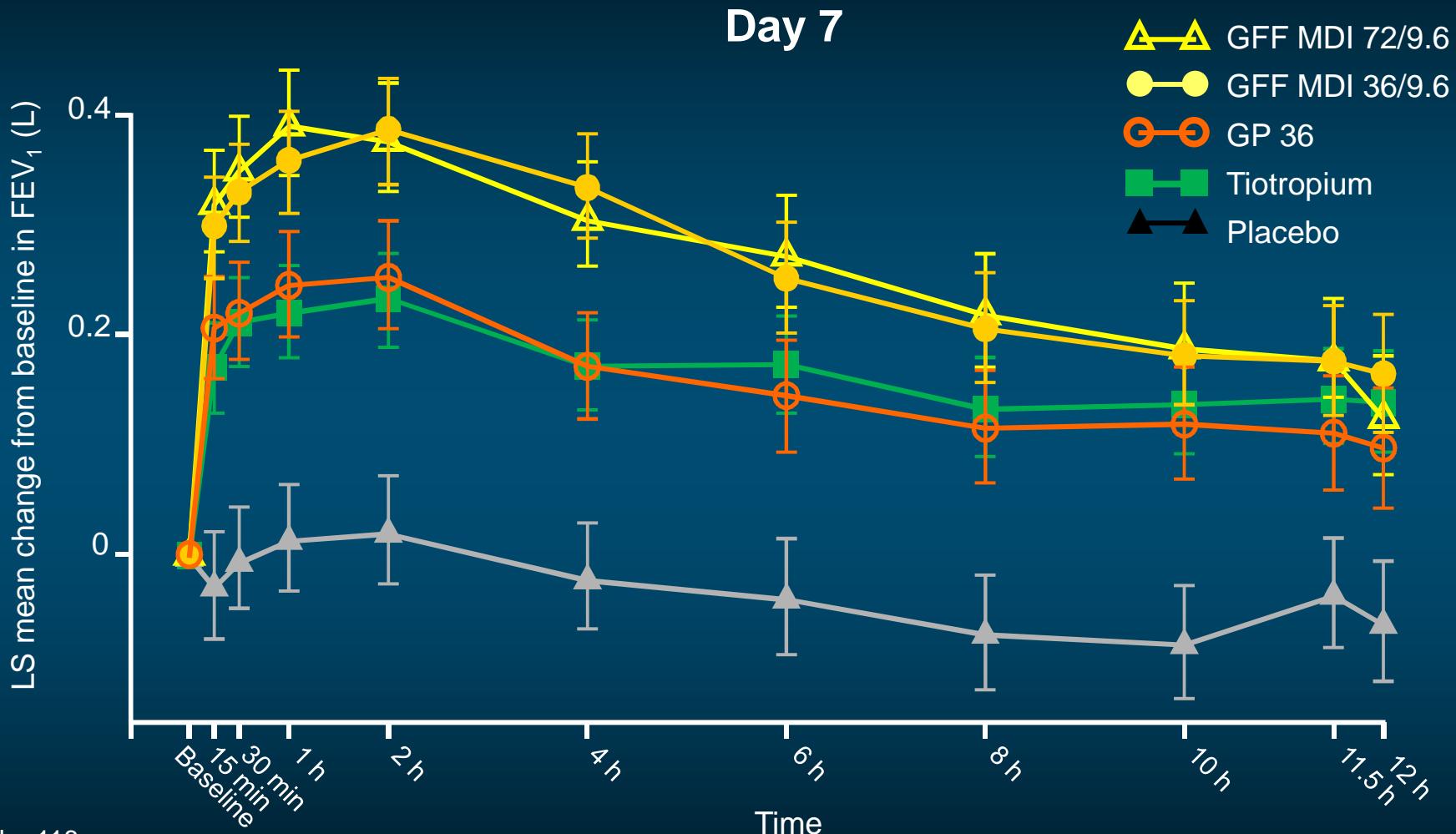
Vilanterol

Carmoterol

GSK233705

Formoterol/Glycopyrrolate (PT003)

Twice-daily GFF-MDI provided superior bronchodilation vs anticholinergic treatment alone and placebo



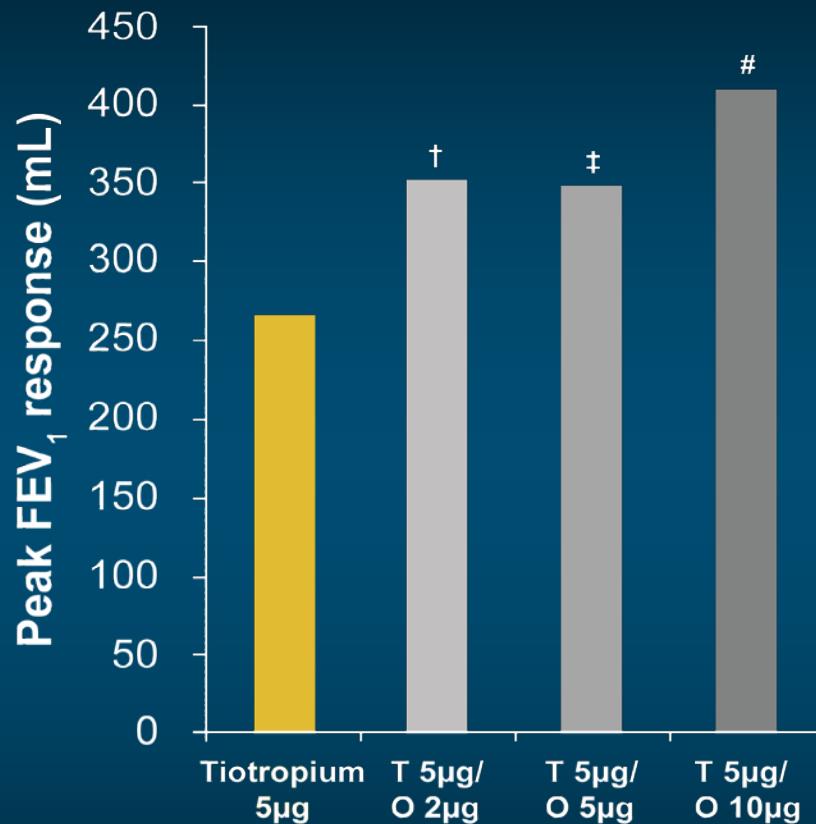
N = 118

GP = glycopyrrolate; GFF = glycopyrrolate formoterol fumarate
All actives and placebo were administered twice daily, except tiotropium, which was administered once daily

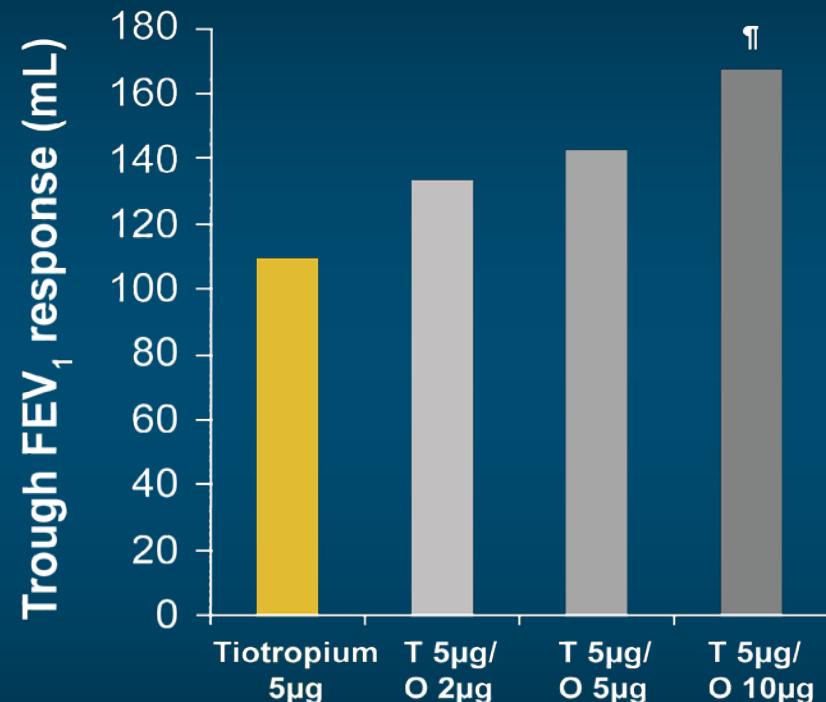
Reisner et al. Am J Respir Crit Care Med 2011

Olodaterol/Tiotropium

Olodaterol/tiotropium (using the Respimat™) FDC significantly improved lung function vs tiotropium alone over 4 weeks



[†]p=0.008 vs tiotropium; [‡]p=0.012 vs tiotropium;
[#]p<0.0001 vs tiotropium



[¶]p=0.034 vs tiotropium

T = tiotropium 5 µg; O = olodaterol

Treatments: once-daily T 5 µg (n=90), T+O 5/2 µg (n=89), T+O 5/5 µg (n=93),
T+O 5/10 µg (n=88).

Maltais et al. Eur Respir J 2010 (abstract)

Nuevas combinaciones fijas

Formoterol/Aclidinium Programa de Fase III en curso

- ◆ Dos estudios de Fase IIb en rangos de dos dosis de Formoterol/Aclidinium han demostrado:¹
 - Mejoras estadísticamente significativas en el FEV₁ AUC_{0-12h} vs placebo
 - Mayor broncodilatación vs. sus componentes individuales.
- ◆ Ensayos de Fase III se han iniciado en Septiembre 2011
 - El primer ensayo se completó en Diciembre 2012²

Umeclidinium/Vilanterol Phase III programme

- ◆ Cuatro ensayos de Fase III se han completado en paciente con EPOC moderado/severo
- ◆ Resultado iniciales:
 - Mejoras estadísticamente significativas en el FEV1 valle vs placebo, tiotropio y sus componentes individuales
 - Archivos FDA Diciembre 2012

¹Forest Laboratories Press Release 2011; ² UKMi 2012

GSK Press Release 2012

Seguridad

INTRUST 1/2: indacaterol más tiotropio es bien tolerado

Efecto adverso, n (%)	INTRUST-1		INTRUST-2	
	Indacaterol + tiotropio (n=570)	Tiotropio+ placebo (n=561)	Indacaterol + tiotropio (n=572)	Tiotropio+ placebo (n=570)
Cualquier efecto adverso	259 (45.4)	231 (41.2)	246 (43.0)	229 (40.2)
Tos	59 (10.4)	21 (3.7)	52 (9.1)	25 (4.4)
Empeoramiento EPOC	54 (9.5)	60 (10.7)	47 (8.2)	59 (10.4)
Nasofaringitis	24 (4.2)	20 (3.6)	13 (2.3)	12 (2.1)
Espasmo muscular	13 (2.3)	0	2 (0.3)	6 (1.1)
Disnea	12 (2.1)	13 (2.3)	12 (2.1)	3 (0.5)
Dolor de cabeza	11 (1.9)	18 (3.2)	9 (1.6)	13 (2.3)
Infección vías resp altas	10 (1.8)	11 (2.0)	8 (1.4)	11 (1.9)
Boca seca	9 (1.6)	6 (1.6)	12 (2.1)	3 (0.5)
Efecto adverso grave	21 (3.7)	17 (3.0)	19 (3.3)	18 (3.2)

SHINE: Safety profile of QVA149

Adverse events by preferred term	Treatment arms and dose				
	QVA149 n=474 %	Placebo n=232 %	Indacaterol n=476 %	Glyco n=473 %	Tiotropium n=480 %
Patients with any AE(s)	55.1	57.8	61.1	61.3	57.3
COPD worsening	28.9	39.2	32.1	31.7	28.8
Nasopharyngitis	6.5	9.9	7.4	9.7	8.3
Cough	5.5	3.4	8.0	3.8	4.4
Upper respiratory tract infection	4.2	5.6	6.7	4.2	5.0
Oropharyngeal pain	3.6	3.0	1.5	2.1	2.1
Death*	0.2	0	0.4	0.2	0.6
SAE(s)	4.6	5.6	5.5	6.1	4.0
Discontinuation due to AE(s)	1.3	4.3	5.0	3.0	2.1
Discontinuation due to SAE(s)	0.6	1.3	2.3	1.3	1.0

AE, adverse events; SAEs, serious adverse events; Glyco, Glycopyrronium; OL, open-label.

*Death occurred during the treatment period plus 30 days after the last dose of study medication

Bateman et al. ERS 2012

SHINE: all adjudicated serious CCV events (MACE and non-MACE)

	Treatment arms				
	QVA149 n=474 %	Placebo n=232 %	Indacaterol n=476 %	Glycopyrronium n=473 %	Tiotropium n=480 %
Patients with any serious CCV event	0	0.4	1.3	1.5	0.8
Major adverse cardiovascular event	0	0	0.4	0.6	0.6
Non-fatal myocardial infarction	0	0	0	0.2	0
Non-fatal stroke	0	0	0.2	0	0.4
Heart failure requiring hospitalization	0	0	0.2	0.2	0
Coronary revascularization*	0	0	0	0.2	0.4
Non-major serious adverse cardiovascular event	0	0.4	0.8	1.3	0.6

All deaths, serious CCV events and atrial fibrillation cases were adjudicated by an external, independent adjudication board, with oversight of a data monitoring committee.

MACE = major adverse cardiovascular event; CCV = cardio/cerebrovascular

*Coronary artery bypass graft or percutaneous coronary intervention

Síntomas y signos de riesgo futuro de mortalidad

Objective measures

- ◆ FEV1, TLC, RV, IC etc
- ◆ Pulmonary arterial pressure

Subjective measures

- ◆ Dyspnoe (MRC)

Maxima broncodilatación mejora la mayoría de estos síntomas y signos, directa o indirectamente

- ◆ BMI
- ◆ Smoking status
- ◆ Comorbidities

Conclusiones

- ◆ GesEPOC y GOLD recomiendan la **adición de un segundo broncodilatador** en pacientes no controlados con monoterapia para optimizar el control sintomático
- ◆ Los resultados de ensayos clínicos confirman las recomendaciones de las guías referente a la combinación de broncodilatadores de acción larga, **mejorando significativamente los síntomas** y de la **función pulmonar** en comparación con la monoterapia.
- ◆ Existe un claro beneficio y mejoría clínica en paciente tratados con doble broncodilatación, siendo **bien tolerados** y con **buen perfil de seguridad**.
- ◆ La broncodilatación dual **disminuye el número de exacerbaciones** frente a la monoterapia y reduce el uso de medicación de rescate.
- ◆ Estos datos proporcionan un claro apoyo a la idea de que **las combinaciones de LABA /LAMA serán preferibles a los LABA / ICS** en pacientes estables, con pocas o con ninguna exacerbación
- ◆ Varias **combinaciones de dosis fijas** de broncodilatadores de acción prolongada se encuentran en desarrollo

“No es lo mismo no tener evidencia de que un tratamiento es eficaz a tener evidencia de que un tratamiento no es eficaz”

Gracias por su atención