



Nuevos planteamientos en EPOC:

Nuevos aspectos terapéuticos.

JC Martín Escudero

Hospital Universitario Río Hortega

Valladolid

Grandes estudios publicados

EPOC

- **TORCH**: Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in COPD. Calverley PMA et al. N Engl J Med **2007 Feb**.
- **INSPIRE**: The prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Wedzicha JA, et al. Am J Respir Crit Care Med. **2008 Jan**.
- **Risk for Death** Associated with Medications for Recently Diagnosed COPD. Lee TA. Ann Intern Med. 2008.
- Inhaled Anticholinergics and **Risk of Major Adverse Cardiovascular Events** in Patients With COPD. A Systematic Review and Meta-analysis. Sing S. JAMA. 2008.
- Effect of pharmacotherapy on rate of **decline of lung function** in COPD: results from the **TORCH** study. Celli BR, et al. Am J Respir Crit Care Med. **2008 Aug**.
- **UPLIFT**: A 4-Year Trial of Tiotropium in COPD. Tashkin DP. N Engl J Med **2008. Oct**.
- **CLIMB**: ATS 2009



TORCH

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 22, 2007

VOL. 356 NO. 8

Salmeterol and Fluticasone Propionate and Su
in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Peter M.A. Calverley, M.D., Julie A. Anderson, M.A., Bartolome Celli, M.D., Gary T. Ferguson, M.D., Ch
Paul W. Jones, M.D., Julie C. Yates, B.S., and Jørgen Vestbo, M.D., for the TORCH in

The logo for the TORCH study, featuring the word "TORCH" in a stylized, golden font inside a purple oval with a glowing effect.

TORCH

TORCH

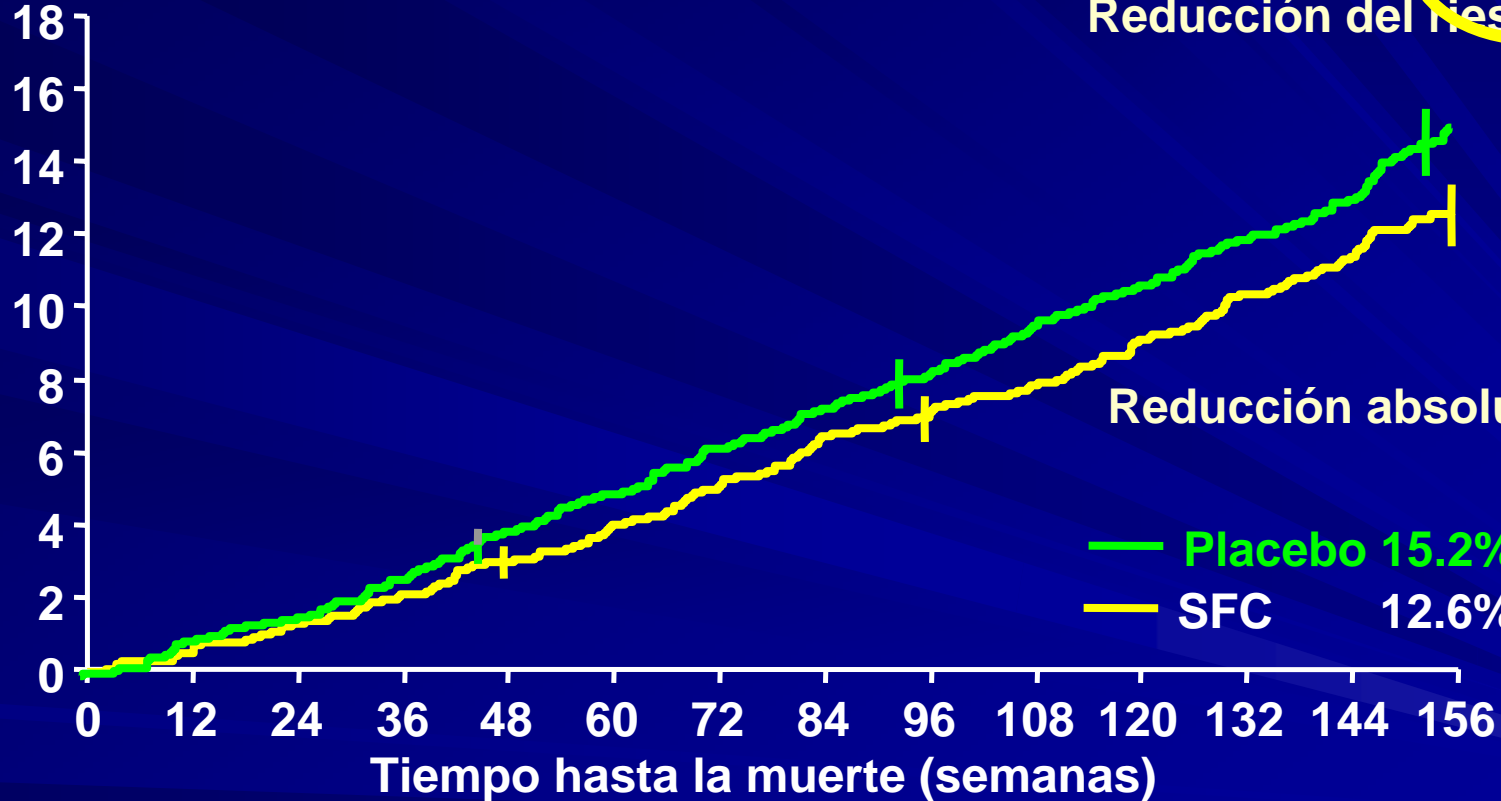
- 6000 EPOC moderada-severa a 3 años.
- Estudio muy ambicioso y exigente.
- Excluye pacientes con test broncodilatador +
- 4 ramas paralelas (S, Fc, S-Fc vs placebo).
- Análisis por Intención de Tratar.
- Análisis interino, que le penalizó.
- $P = 0,052$



TORCH: mortalidad

Probabilidad de muerte (%)

HR 0.825 **p= 0,052**
Reducción del riesgo: 17.5%



Pacientes	1524	1464	1399	1293
Vivos	1533	1487	1426	1339

The logo for TORCH is an oval with a purple and blue gradient background. The word "TORCH" is written in a bold, yellow, serif font across the top. Below the text, there is a small white checkmark icon. The entire logo is set against a dark blue background with diagonal lines.

TORCH

Terapia Combinada S-Fc

■ Por demostrar efecto sobre mortalidad:

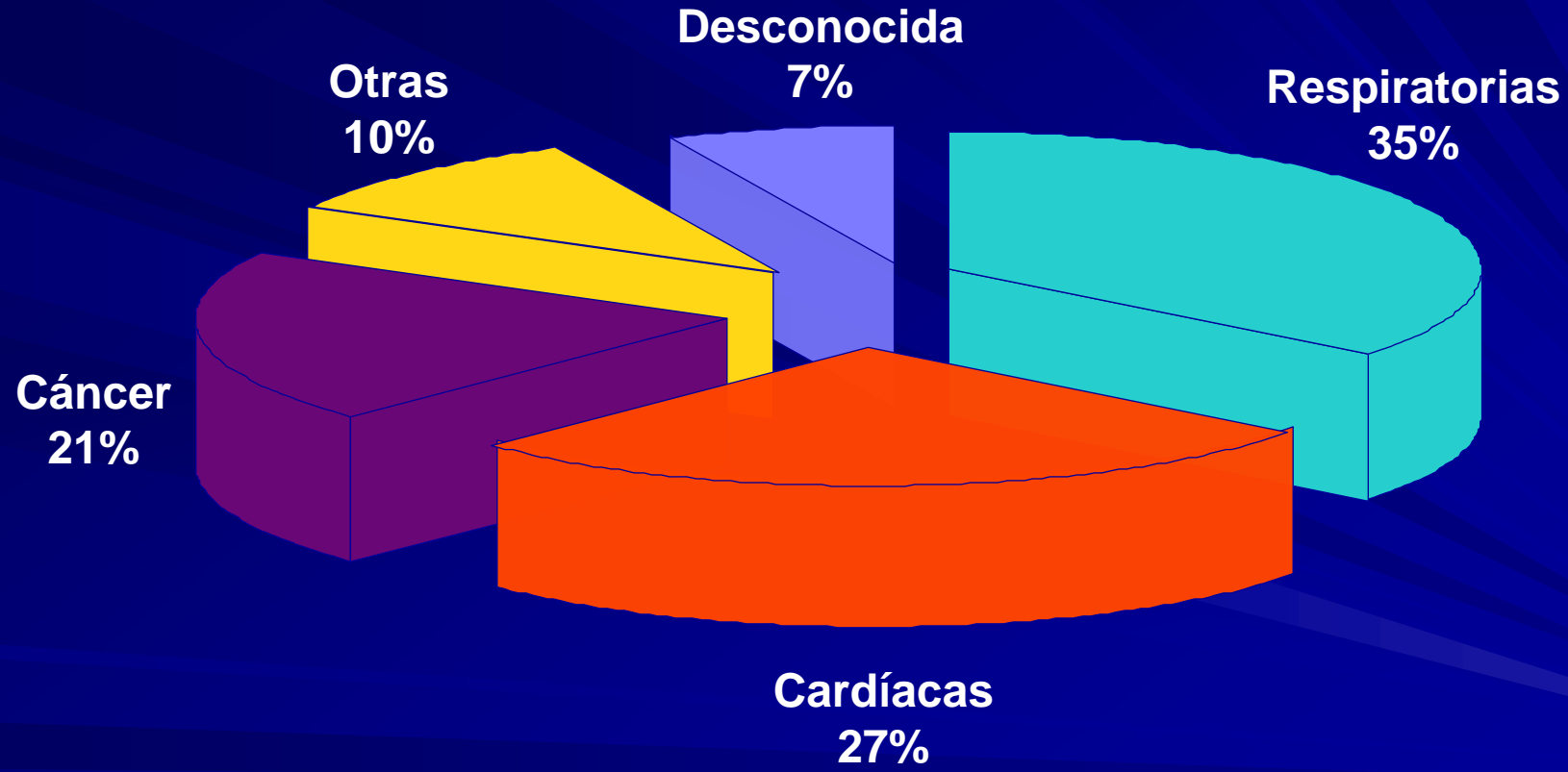
- $P = 0,052$
- Brazos monoterapia ningún efecto.

■ Efecto favorable:

- Penalizado por excluir P.brocodilatadora +
- Cálculo para una mortalidad mayor
- Alta tasa de abandonos
- Análisis por ITT
- Análisis de apoyo demostró diferencias significativas.

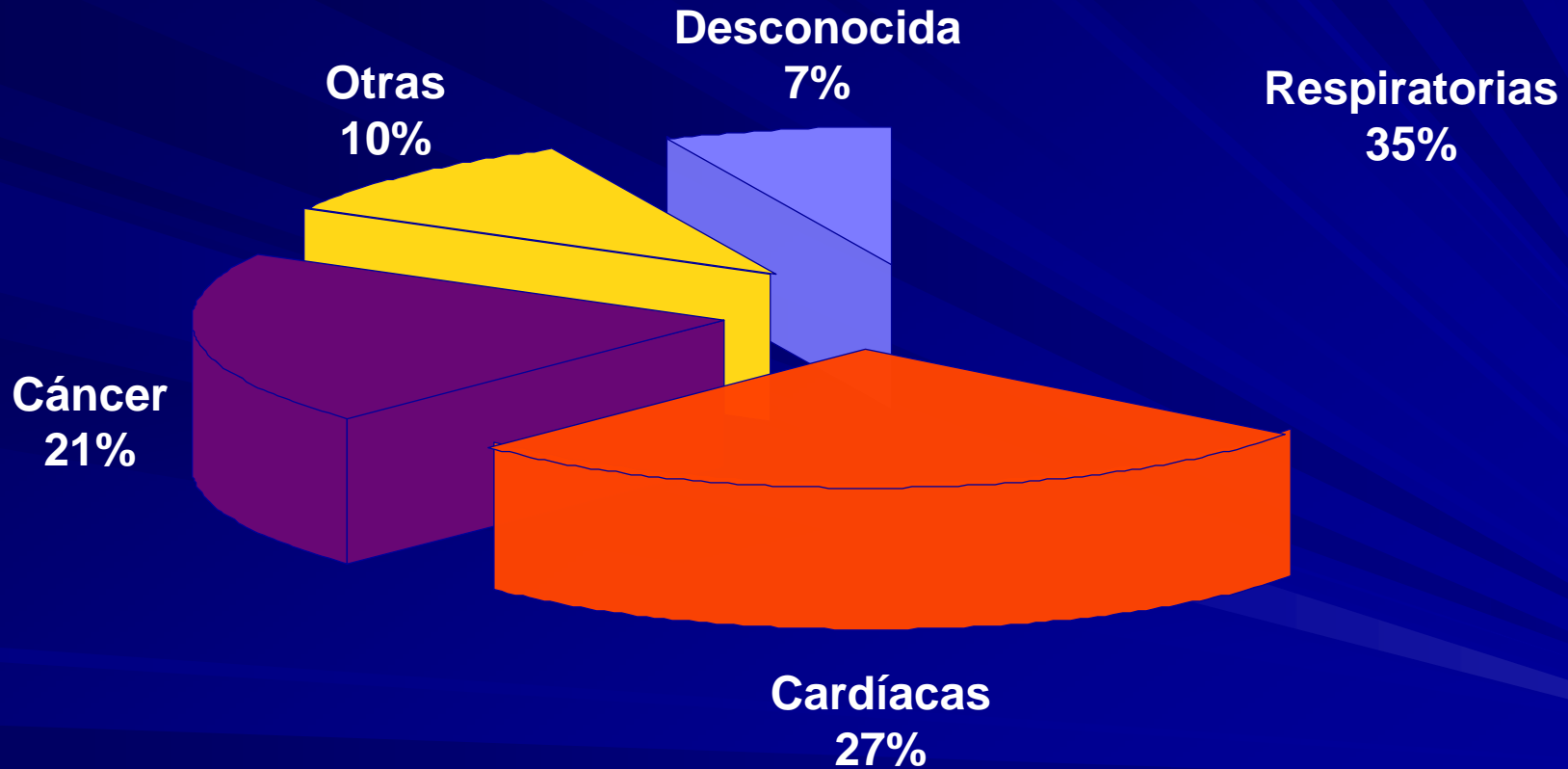


Causas de muerte en pacientes con EPOC





Causas de muerte en pacientes con EPOC



- Efecto favorable sobre la mortalidad de la terapia combinada **Salmeterol-Fluticasona** en EPOC moderada y grave.



LABA-Corticoides

- Efecto favorable sobre la mortalidad de la terapia combinada **Salmeterol-Fluticasona** en EPOC moderada y grave.



LABA-Corticoides

- Efecto favorable sobre la mortalidad de la terapia combinada en EPOC moderada y grave.

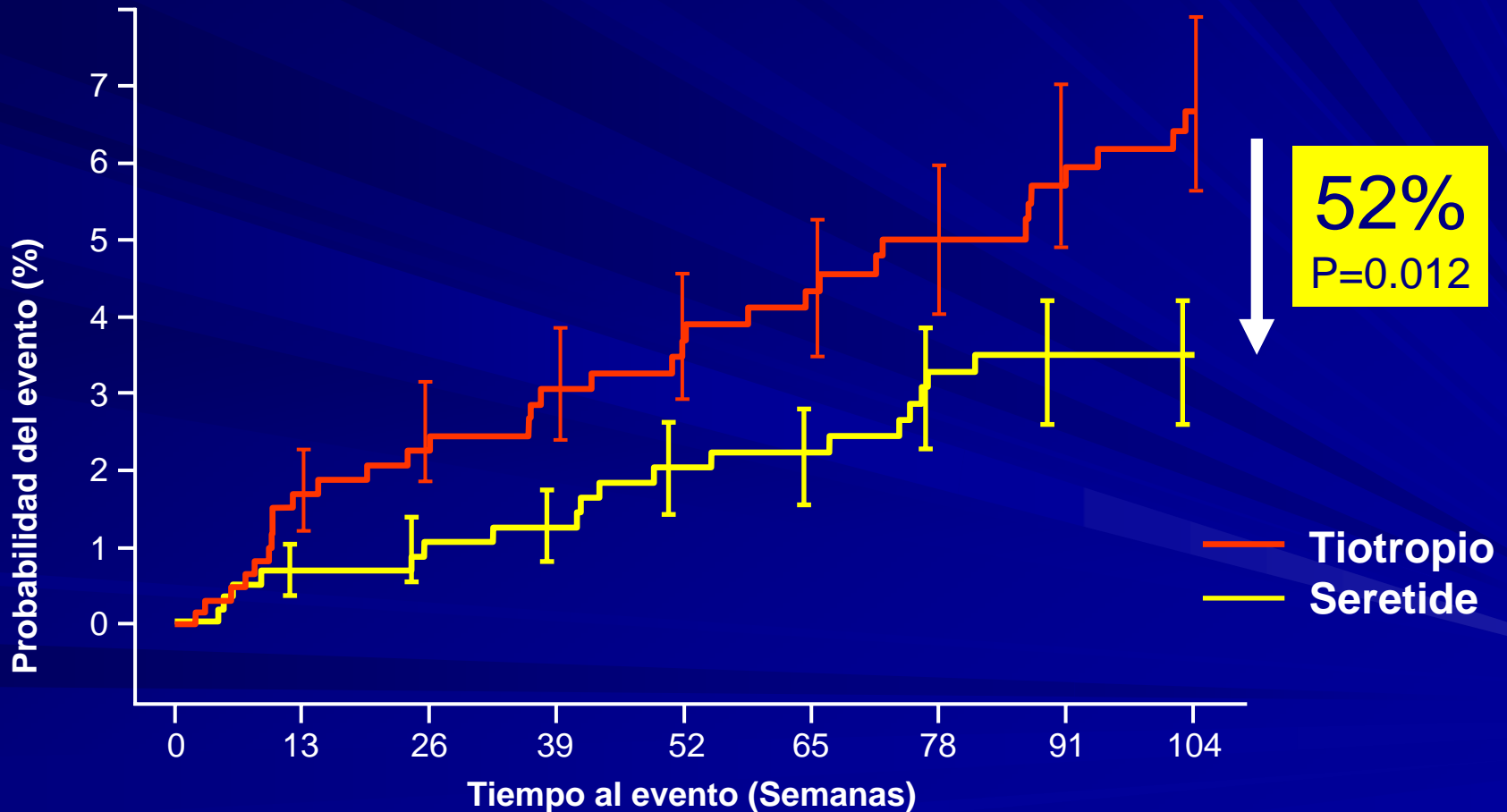


INSPIRE Study Enero 2008

- 1300 pacientes, dos ramas, dos años.
- Fracaso en el objetivo principal: *no previene más exacerbaciones Salmeterol/Fluticasona (50/500 μ g 2 veces dia) vs Tiotropio (18 μ g una vez dia).*
- Pero la curva de mortalidad se disocia.

INSPIRE Study

Reducción de la mortalidad por cualquier causa con Salmeterol-Fluticasona vs Tiotropio durante 2 años (p=0.012)



Dudas sobre seguridad Anticolinérgicos

- **Risk for Death** Associated with Medications for **Recently Diagnosed COPD**. Lee TA. Ann Intern Med. 2008.
- Inhaled Anticholinergics and **Risk of Major Adverse Cardiovascular Events** in Patients With COPD. A Systematic Review and Meta-analysis. Sing S. JAMA. 2008.

Dudas sobre seguridad Anticolinérgicos

- Risk for Death Associated with Medications for Recently Diagnosed COPD. Lee TA. Ann Intern Med. 2008.
- Inhaled Anticholinergics and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With COPD. A Systematic Review and Meta-analysis. Sing S. JAMA. 2008.



UPLIFT®

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 9, 2008

VOL. 359 NO. 15

A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Donald P. Tashkin, M.D., Bartolome Celli, M.D., Stephen Senn, Ph.D., Deborah Burkhart, B.S.N., Steven Kesten, M.D.,
Shailendra Menjoge, Ph.D., and Marc Decramer, M.D., Ph.D., for the UPLIFT Study Investigators*

ABSTRACT

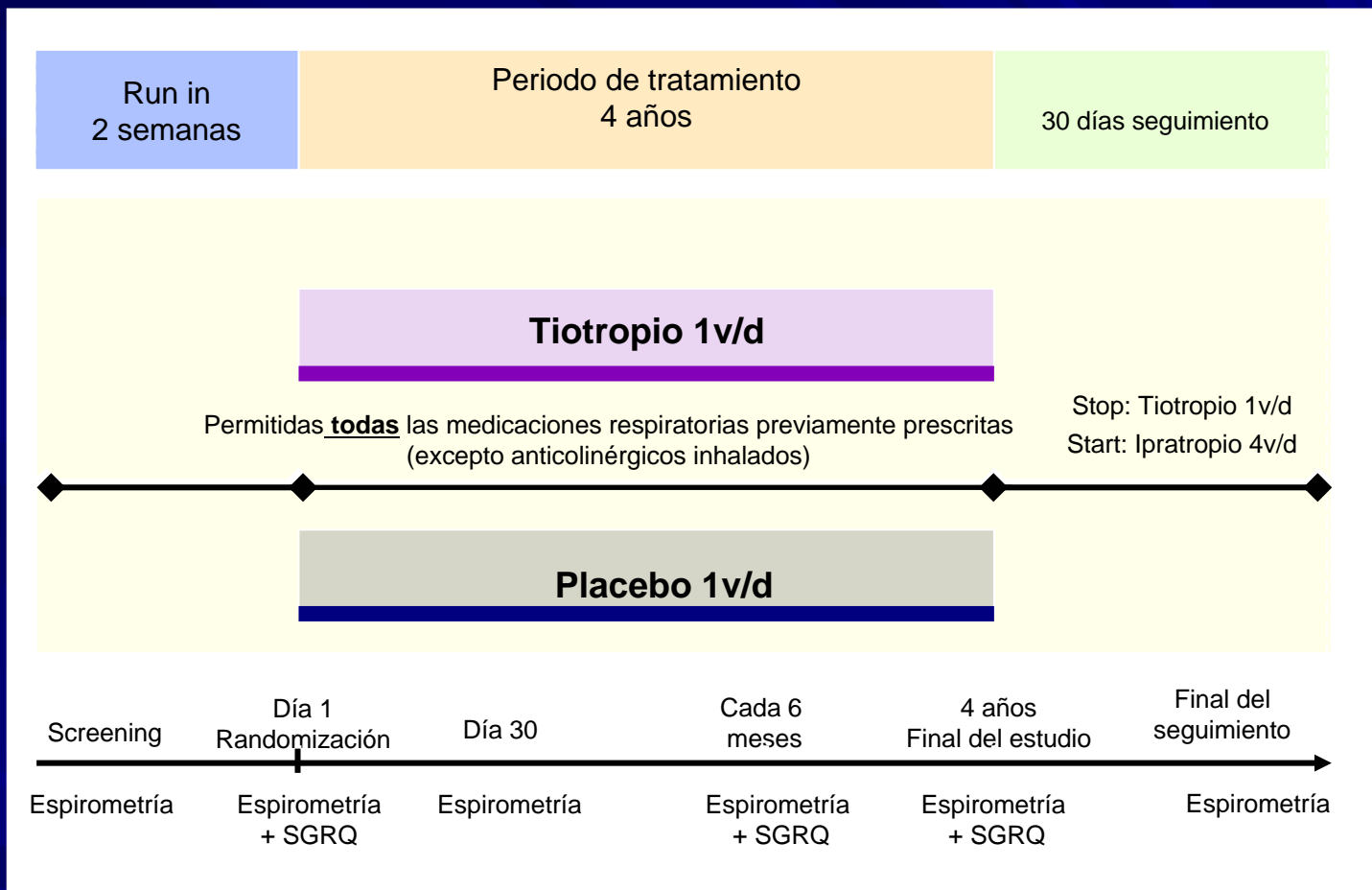
BACKGROUND

Previous studies showing that tiotropium improves multiple end points in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) led us to examine the long-term effects of tiotropium therapy.

From the David Geffen School of Medicine at the University of California, Los Angeles (D.P.T., B.C., S.S., D.B., S.K., S.M., M.D.); and the University of Colorado, Denver (M.D.).



UPLIFT: diseño del estudio





UPLIFT: diseño del estudio

- Casi 6000 EPOC durante 4 años.
- EPOC moderada-muy grave.
- No se excluye si test broncodilatador +.
- Esfuerzo para garantizar espirometría de calidad.
- No compara con placebo realmente, ambos grupos están tratados
 - 80% Beta corta
 - 71% LABA
 - 74% Corticoides inhalados
 - 54% Corticoides sistémicos



UPLIFT: resultados

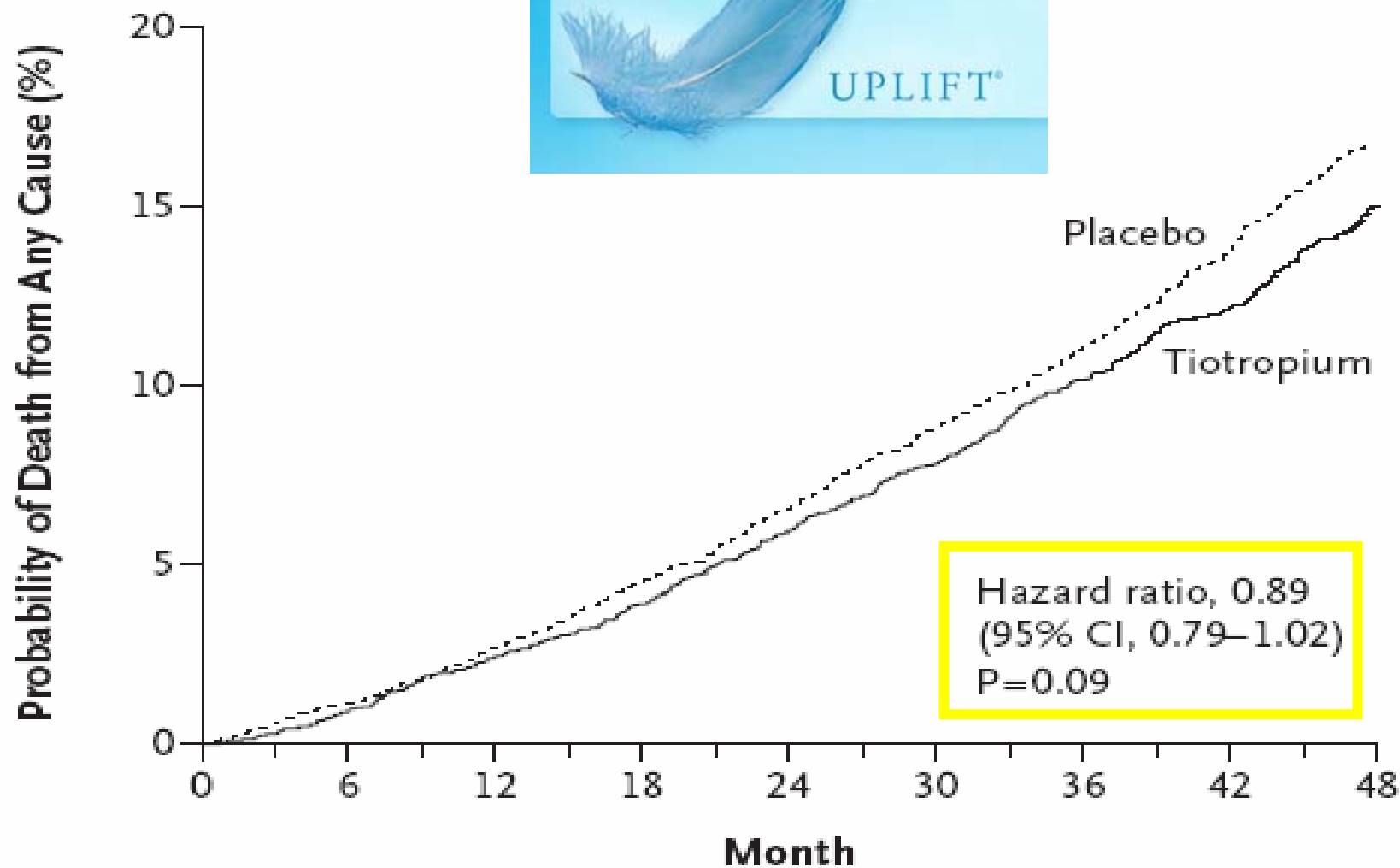
■ Fracaso en objetivo principal:

Tiotropio no redujo tasa de caída del FEV1.

■ Objetivos secundarios:

- Reduce exacerbaciones
- Mejora Calidad de Vida
- Mortalidad.

B Death from Any Cause

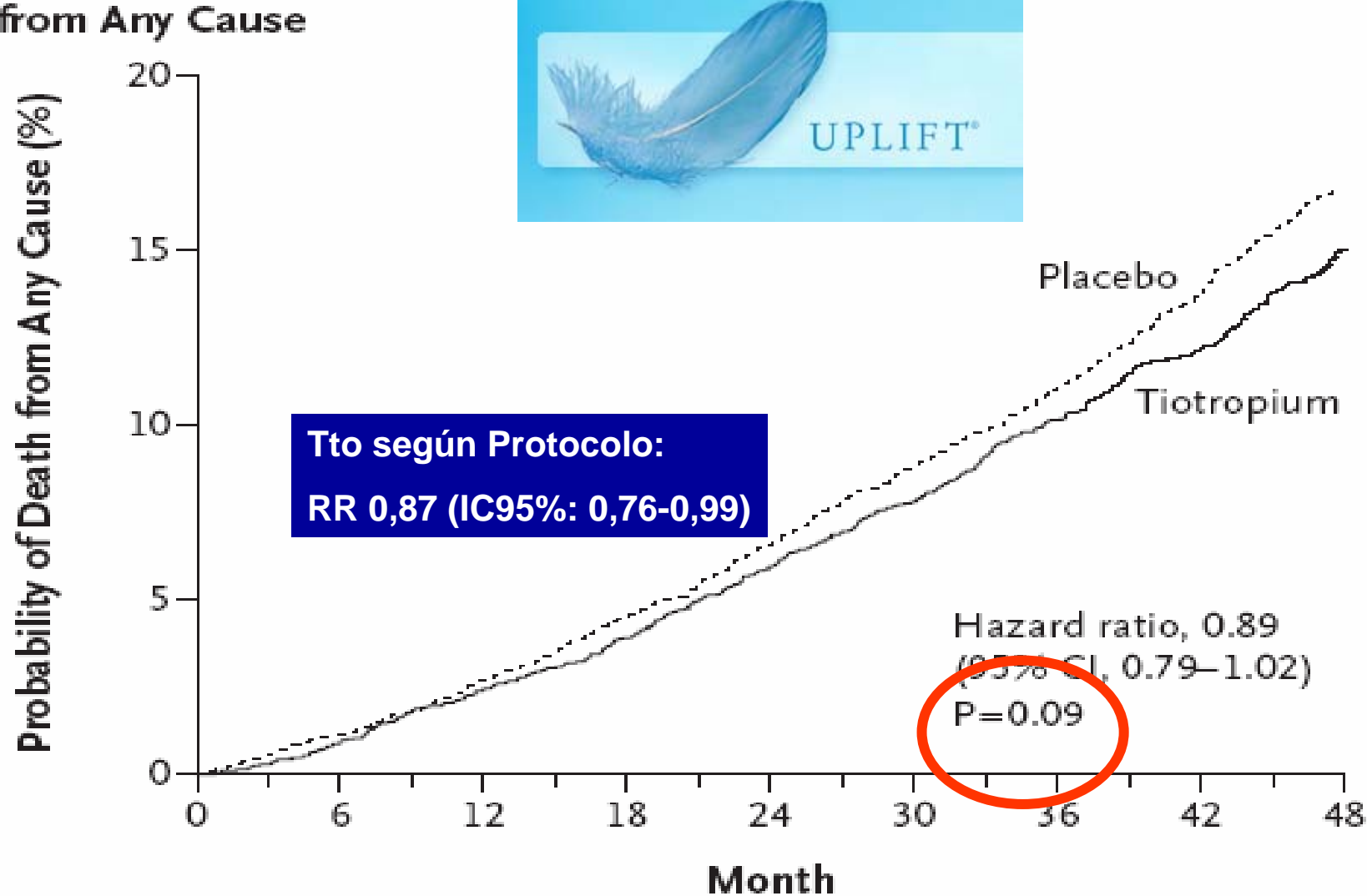


No. at Risk

Tiotropium	2986	2948	2899	2851	2785	2721	2646	2574	2306
Placebo	3006	2961	2903	2836	2772	2696	2624	2523	2249

Figure 3. Kaplan–Meier Estimates of the Probability of COPD Exacerbation and Death from Any Cause.

B Death from Any Cause



No. at Risk

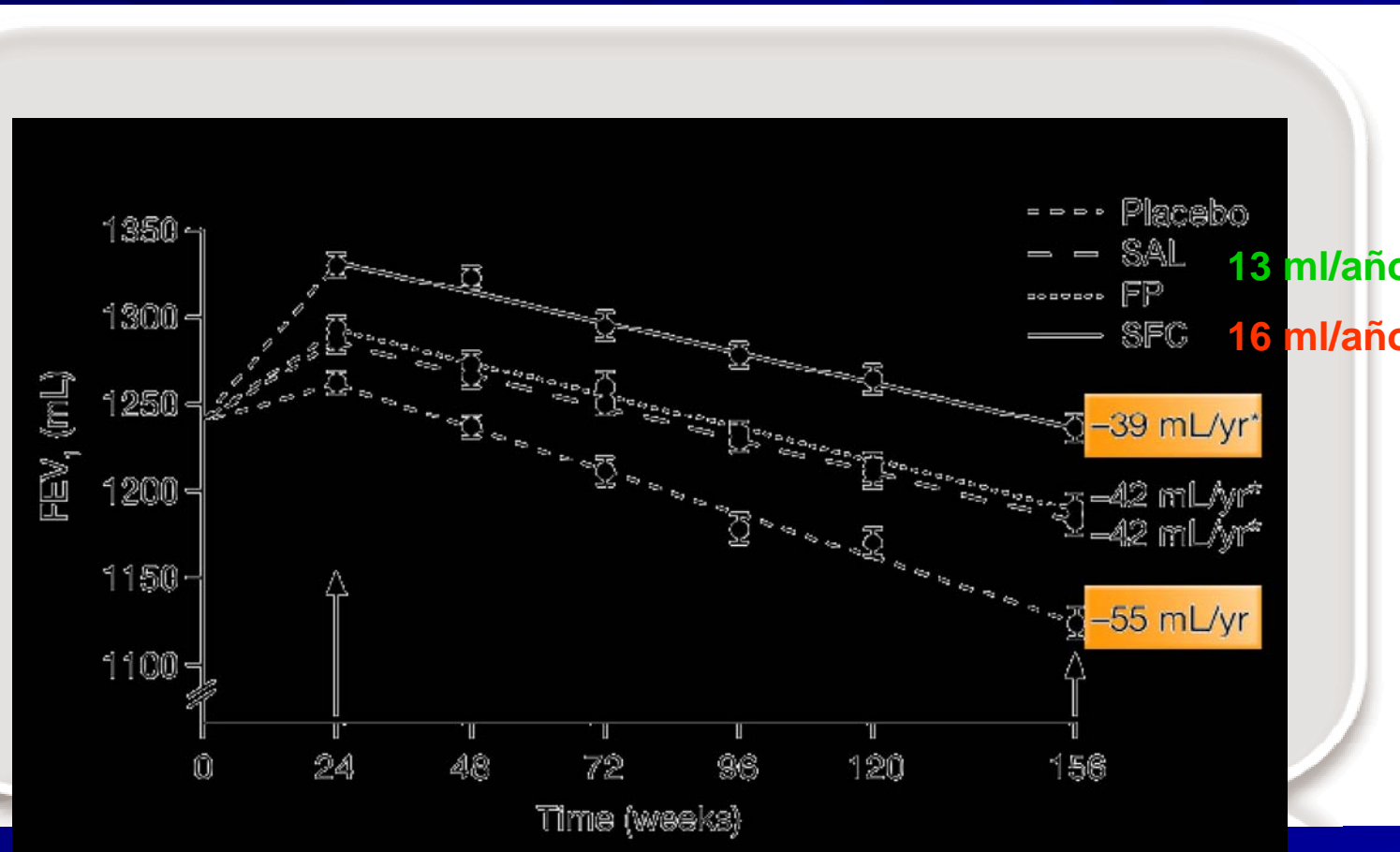
Tiotropium	2986	2948	2899	2851	2785	2721	2646	2574	2306
Placebo	3006	2961	2903	2836	2772	2696	2624	2523	2249

Figure 3. Kaplan–Meier Estimates of the Probability of COPD Exacerbation and Death from Any Cause.



TORCH Study:

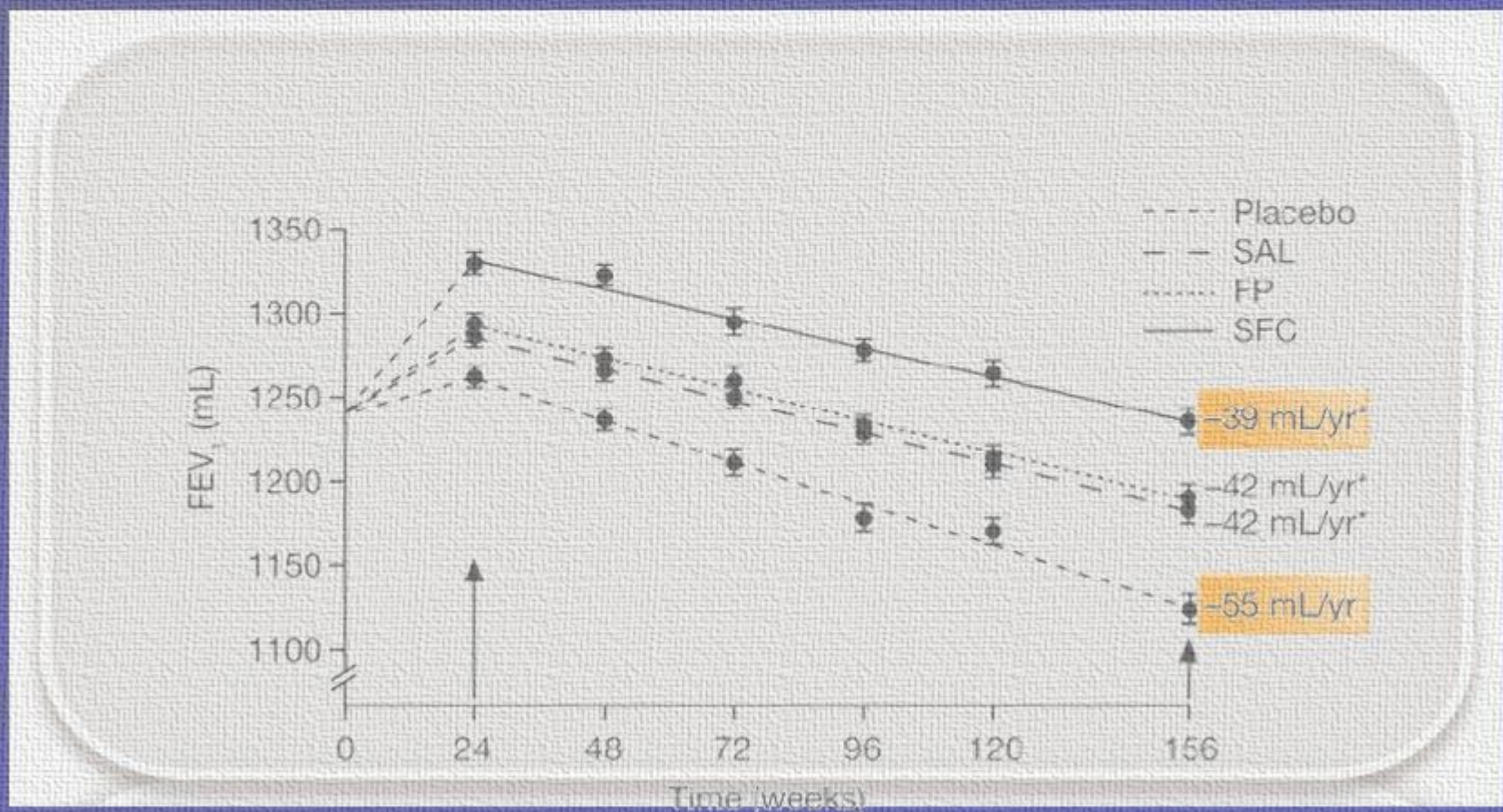
Efecto de la Farmacoterapia en el declive de la Función Pulmonar en EPOC





TORCH Study:

Efecto de la Farmacoterapia en el declive de la Función Pulmonar en EPOC



Grandes estudios publicados

EPOC

- **TORCH:** Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in COPD. Calverley PMA et al. N Engl J Med **2007 Feb.**
- **INSPIRE:** The prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Wedzicha JA, et al. Am J Respir Crit Care Med. **2008 Jan.**
- Risk for Death Associated with Medications for Recently Diagnosed COPD. **Lee TA.** Ann Intern Med. **2008.**
- Inhaled Anticholinergics and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With COPD. A Systematic Review and Meta-analysis. **Sing S.** JAMA. **2008.**
- Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in COPD: results from the TORCH study. Celli BR, et al. Am J Respir Crit Care Med. **2008 Aug.**
- **UPLIFT:** A 4-Year Trial of Tiotropium in COPD. Tashkin DP. N Engl J Med **2008. Oct.**
- **CLIMB: ATS 2009**

¿Que hay en horizonte próximo?

Estudio CLIMB



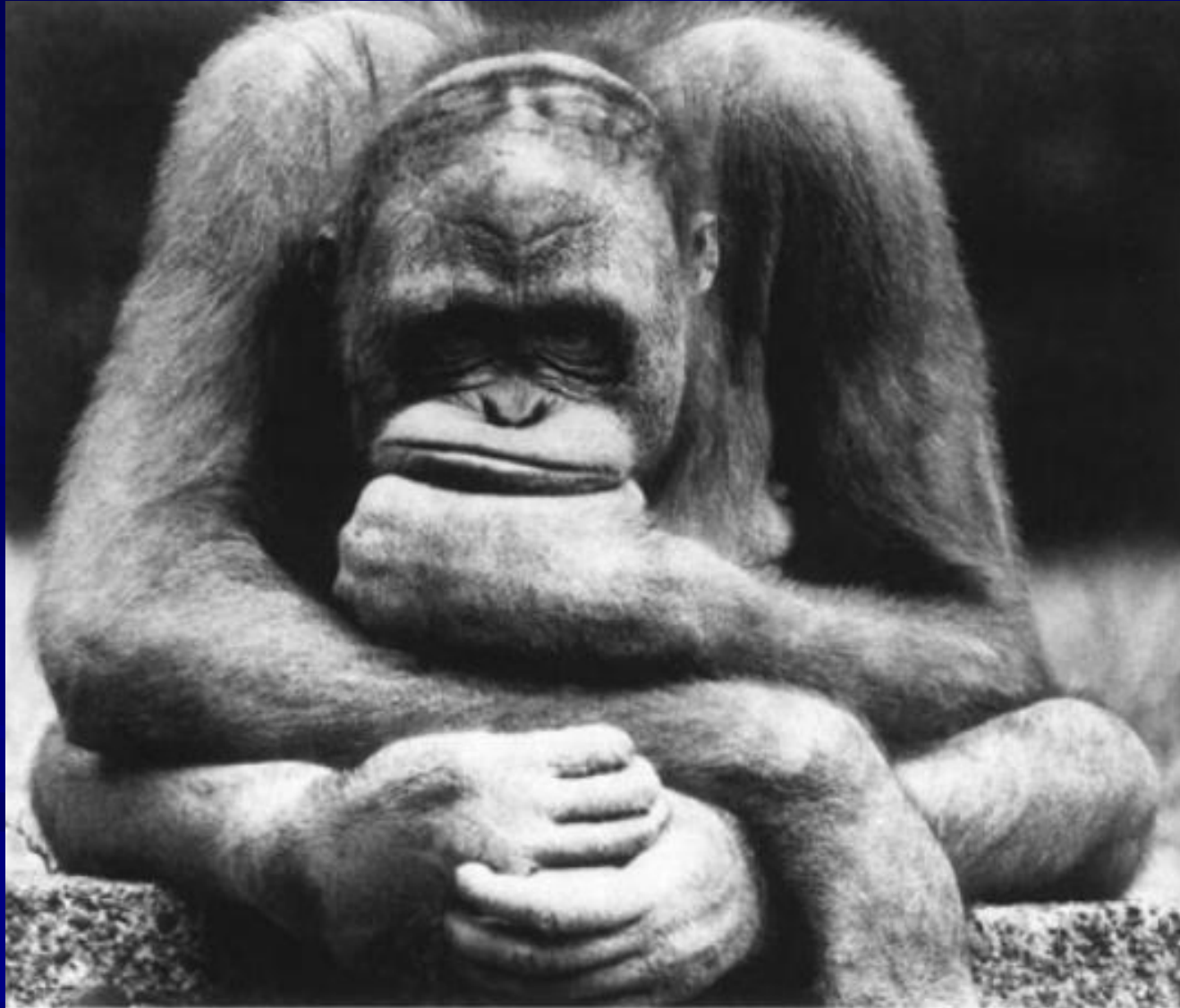
Resultados en el Congreso de la ATS de 2009

Estudio CLIMB

- Doble ciego a 12 semanas
- Objetivo Primario: mejoría del FEV1 prebroncodilatador.
- Objetivos Secundarios: mejoría FEV1 postbroncodilatador, exacerbaciones graves, score de síntomas diarios.

Resultados en el Congreso de la ATS de 2009

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

- En EPOC Mod-Severa es difícil sostener terapia aislada con Tiotropio.
- En EPOC Mod-Severa Salmeterol-Fluticasona + Tiotropio mejoran calidad de vida, exacerbaciones y muy posiblemente la mortalidad.

Por Resolver

- ¿Acción LABA-Corticoide es un efecto de clase?
- ¿Pueden evitar el declive en la evolución del FEV1?
- Muchas más...



TEAM
CABELLO