



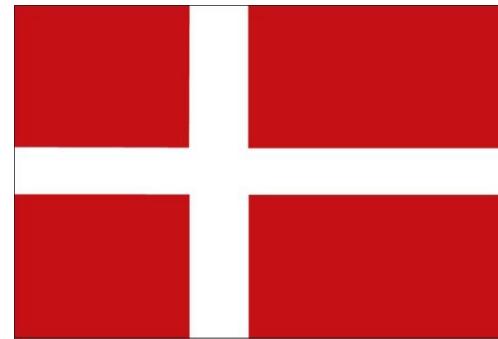
Hospital
El Escorial

La aventura de un nuevo LAMA-LABA

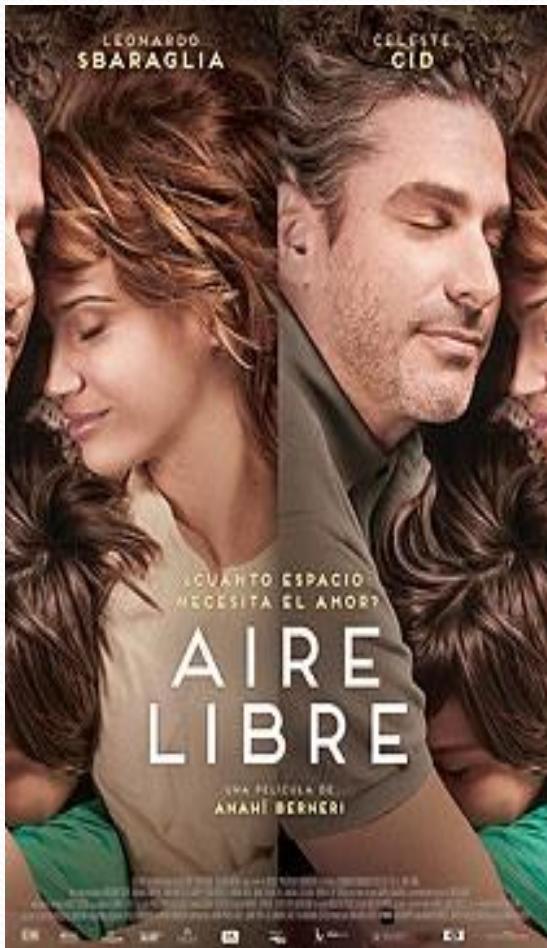
Pedro Gargantilla Madera
Hospital de El Escorial
Universidad Europea Madrid



- Afecta a 210 millones de personas en todo el mundo
- Es la 4º causa más frecuente de mortalidad
- El riesgo de muerte aumenta en paralelo con un mayor impacto de los síntomas
- Hay una alta tasa de infradiagnóstico



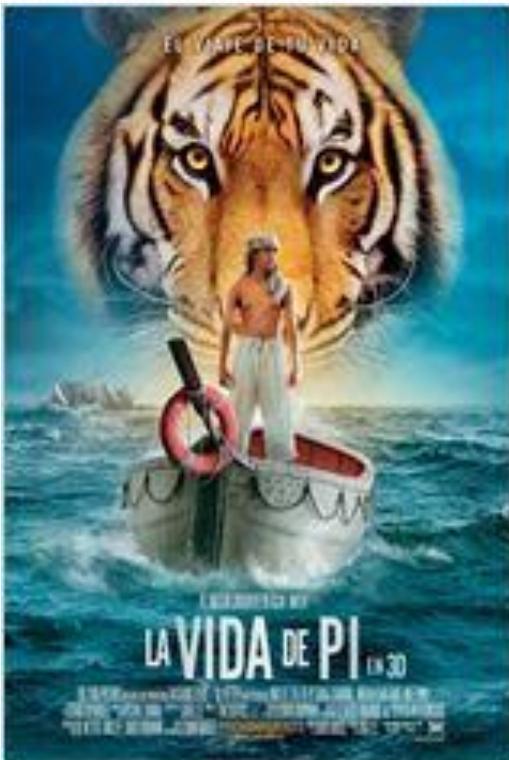




DISNEA

- Síntoma más frecuente (72.5%)
- 49.348 pacientes
 - . 82% tenía algún grado disnea
 - . 46% moderada-grave (MRC>3)

¹ Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. Kessler R, Partridge MR, Miravitles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Eur Respir J. 2011 Feb;37(2):264-72. ² Mullerova H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. PLoS One. 2014 Jan 10;9(1):e85540. ³ Howard K, Berry P, Petrillo J, Wiklund I, Roberts L, Watkins M et al. Development of the Shortness of Breath with Daily Activities questionnaire (SOBDA). Value Health. 2012 Dec;15(8):1042-50. ⁴ Kessler R, Partridge MR, Miravitles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. Eur Respir J. 2011 Feb;37(2):264-72. ⁵ Pharmacological treatment of refractory breathlessness. Booth S, Bausewein C, Higginson I, Moosavi SH. Expert Rev Respir Med. 2009 Feb;3(1):21-36. ⁶ Disease severity and symptoms among patients receiving monotherapy for COPD. Dransfield MT, Bailey W, Crater G, Emmett A, O'Dell DM, Yawn B. Prim Care Respir J. 2011 Mar;20(1):46-53. ⁷ Walke LM, Byers AL, Tinetti ME, Dubin JA, McCorkle R, Fried TR. Range and severity of symptoms over time among older adults with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. Arch Intern Med. 2006 Dec;166(22):2551-6.



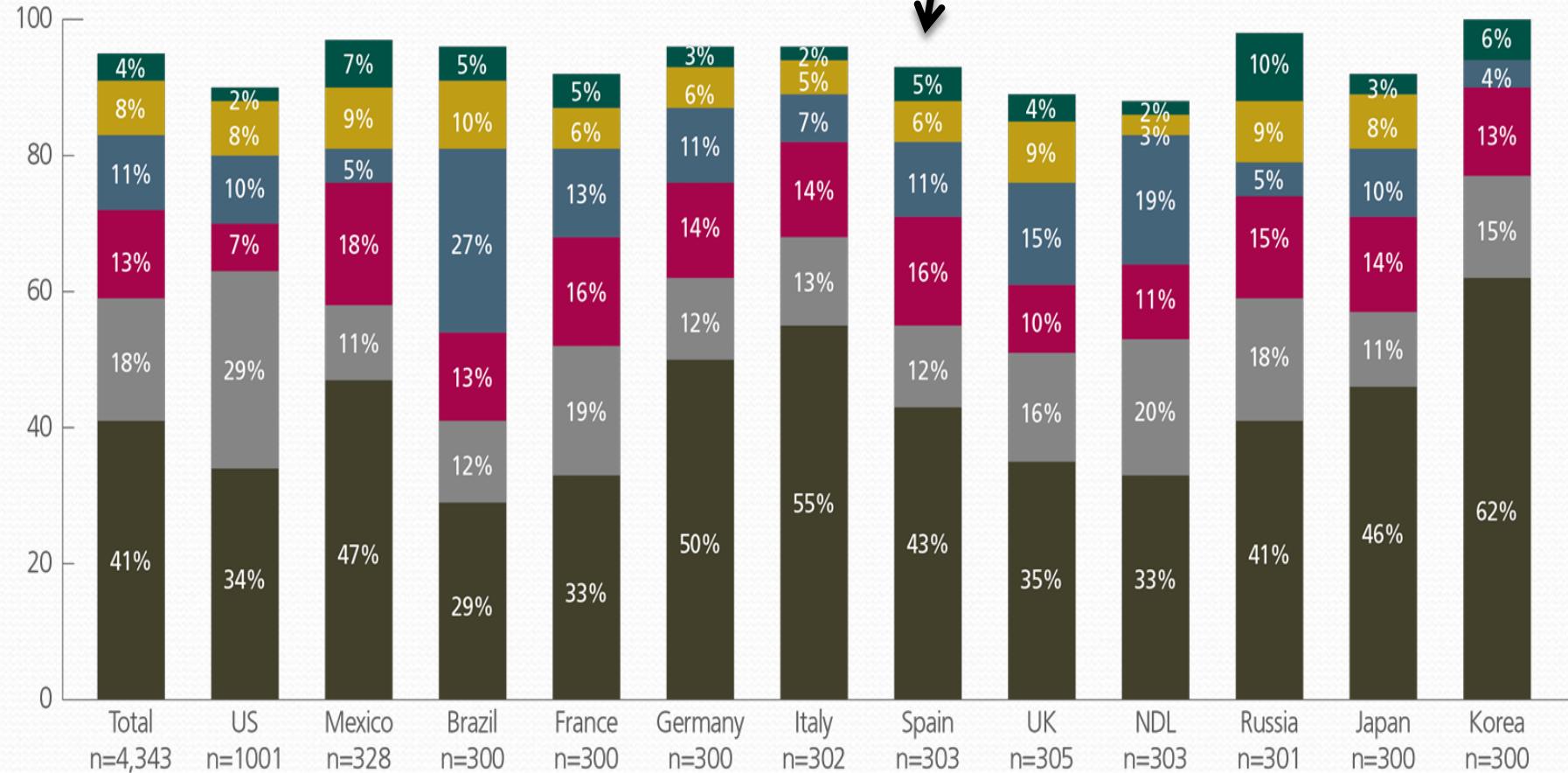
DISNEA

- Contribuye a una peor calidad de vida
- Tiene impacto negativo en actividades físicas diarias
- A pesar del tratamiento el 50% tienen disnea

¹ Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. Kessler R, Partridge MR, Miravitles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Eur Respir J. 2011 Feb;37(2):264-72. ². Mullerova H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. PLoS One. 2014 Jan 10;9(1):e85540. ³. Howard K, Berry P, Petrillo J, Wiklund I, Roberts L, Watkins M et al. Development of the Shortness of Breath with Daily Activities questionnaire (SOBDA). Value Health. 2012 Dec;15(8):1042-50. ⁴. Kessler R, Partridge MR, Miravitles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. Eur Respir J. 2011 Feb;37(2):264-72. ⁵. Pharmacological treatment of refractory breathlessness. Booth S, Bausewein C, Higginson I, Moosavi SH. Expert Rev Respir Med. 2009 Feb;3(1):21-36. ⁶. Disease severity and symptoms among patients receiving monotherapy for COPD. Dransfield MT, Bailey W, Crater G, Emmett A, O'Dell DM, Yawn B. Prim Care Respir J. 2011 Mar;20(1):46-53. ⁷. Walke LM, Byers AL, Tinetti ME, Dubin JA, McCorkle R, Fried TR. Range and severity of symptoms over time among older adults with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. Arch Intern Med. 2008 Dec;168(22):2530-6.

¿Cuál es su máxima preocupación?

Continuing to Confront COPD'- 12 países



■ Frenar o minimizar los síntomas

■ Mejorar las actividades cotidianas

■ Reducir la frecuencia de la tos

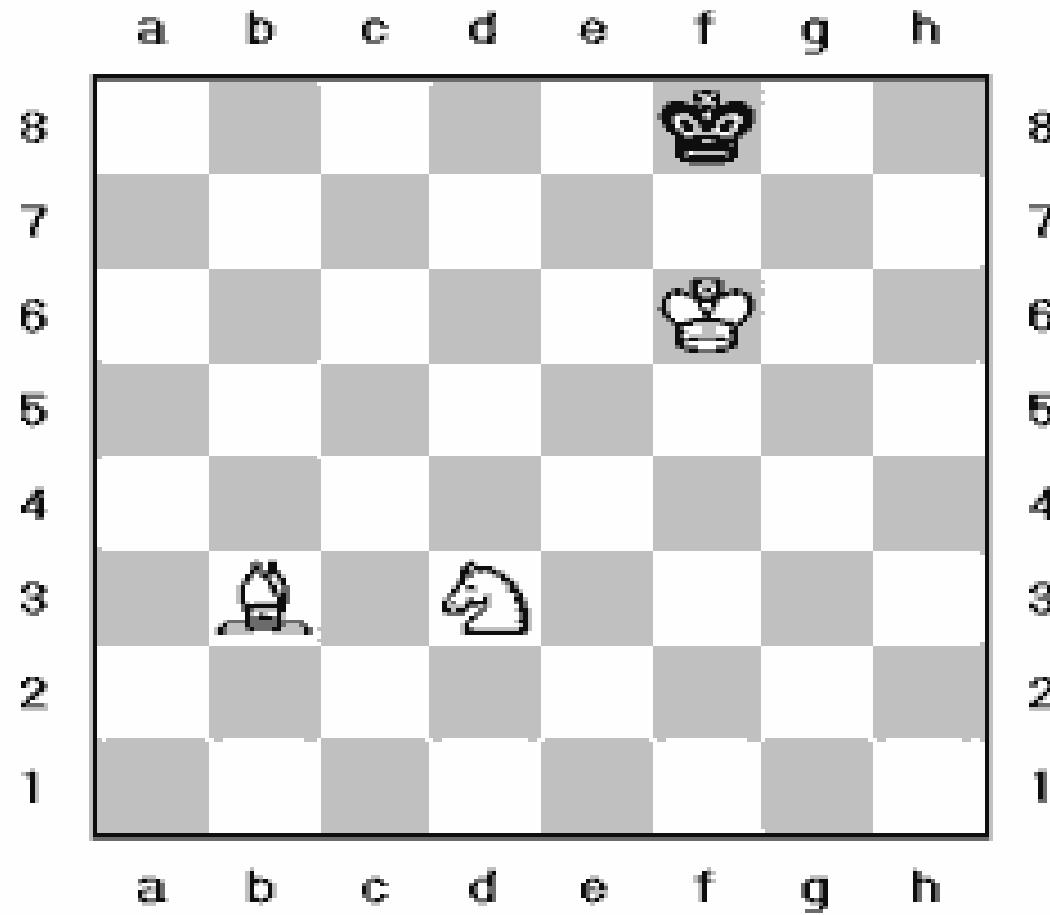
■ Reducir la disnea

■ Reducir la frecuencia del uso de medicación de rescate/hospitalizaciones

■ Reducir la opresión en el pecho

1. Menezes AM, Landis SH, Han MK, Muellerova H, Aisanov Z, van der Molen T et al. Continuing to Confront COPD International Surveys: comparison of patient and physician perceptions about COPD risk and management. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:159-172

¿Necesitamos broncodilatación dual?





La broncodilatación dual puede mejorar la eficacia de la broncodilatación

"La combinación de broncodilatadores de diferente clase farmacológica puede mejorar la eficacia y disminuir el riesgo de acontecimientos adversos, comparado con el incremento de dosis de un único broncodilatador"

GOLD 2014¹

LAMA

inhibe los receptores muscarínicos M₃ reduciendo la contracción de la musculatura lisa de la vía aérea^{2,3}



LABA

estimula los receptores β₂ adrenérgicos de la musculatura lisa de la vía aérea^{2,3}



**BRONCODILATACIÓN
DUAL**

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2014 [acceso 12 de diciembre de 2014]. Disponible en: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf. 2. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta₂-agonists and muscarinic antagonists in COPD. Pulm Pharmacol Ther. 2010 Aug;23(4):257-267. 3. Jones R, Ostrem A. Optimising pharmacological maintenance treatment for COPD in primary care. Prim Care Respir J, 2011 Mar;20(1):33-45.

UMEC/VI 55/22 µg

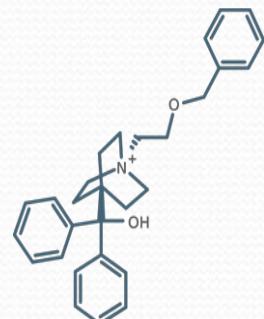
Bromuro de umeclidinio/Trifenatato de vilanterol





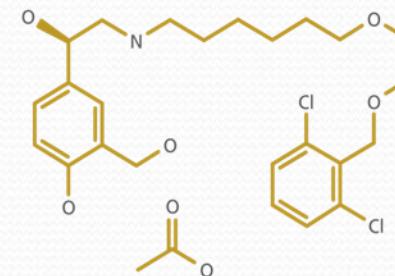
UMEC/VI 55/22 µg¹

UMEC/VI 55/22 µg es una combinación de dos broncodilatadores de clases farmacológicas diferentes, de administración **una vez al día**, suministrados en el **inhalador Ellipta®**



Bromuro de umeclidinio (UMEC)

Un potente antagonista
muscarínico de acción
prolongada (LAMA)



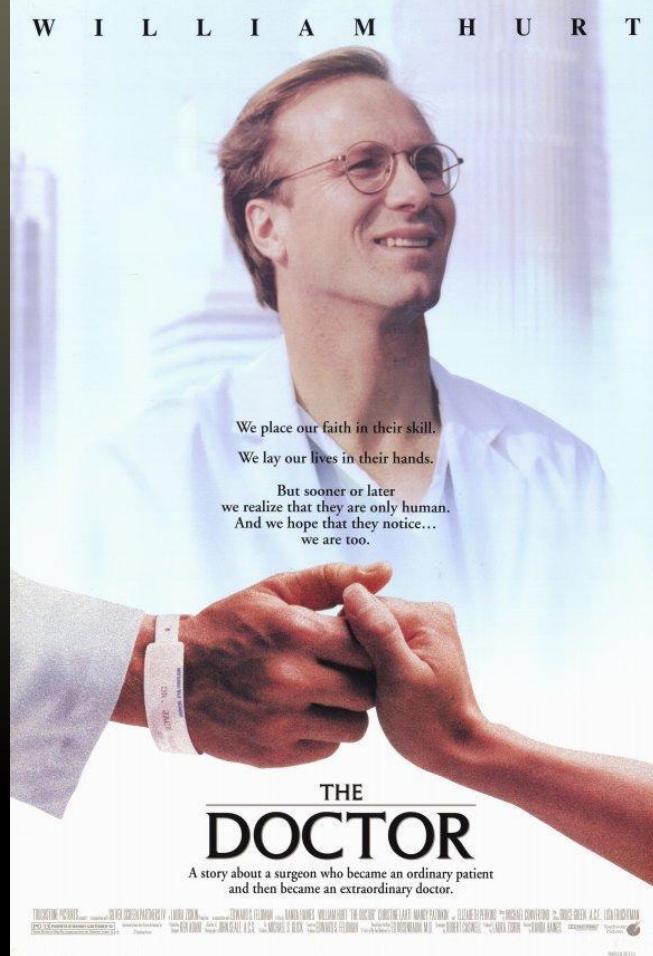
Trifluorato de vilanterol (VI)

Un potente agonista
adrenérgico de acción
prolongada (LABA)



UMEC/VI 55/22 µg

W I L L I A M H U R T



INDICACION

- . Tratamiento broncodilatador de mantenimiento
 - . Para aliviar los síntomas de la EPOC
 - . Pacientes adultos



Bromuro de umeclidinio (UMEC)^{1,2}

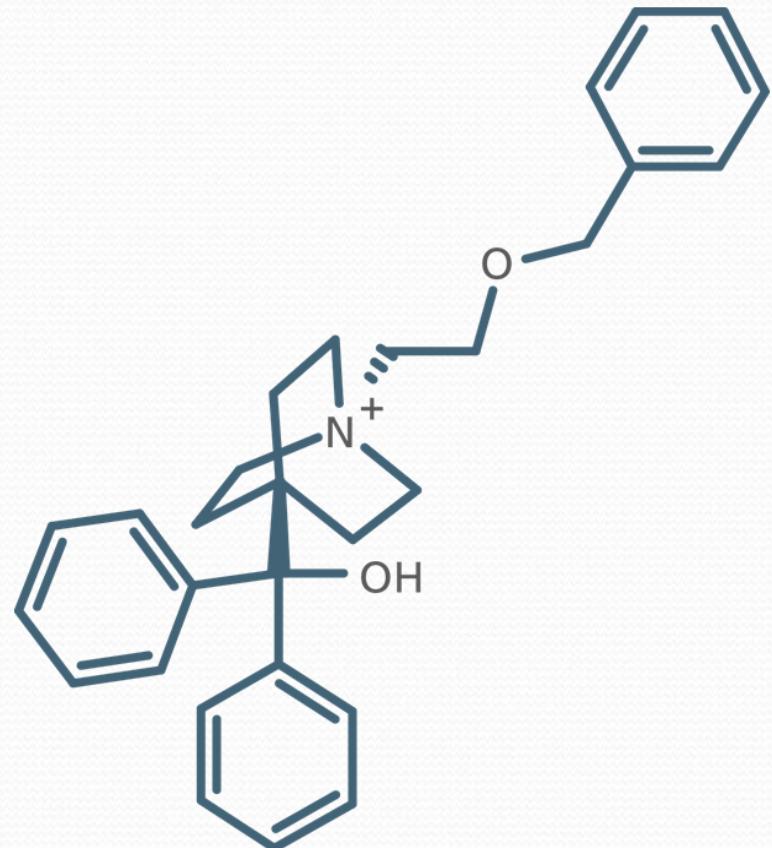
Derivado de la quinuclidina, **antagonista competitivo de los receptores muscarínicos colinérgicos**, situados en el músculo liso de las vías respiratorias

Tiene una **acción prolongada**

Actividad sobre **múltiples subtipos** de receptores muscarínicos

Efecto rápido: broncodilatación a los **30 minutos** tras su administración ($\text{FEV}_1 \geq 100 \text{ ml}$)

No hay evidencia de taquifilaxia a lo largo del tiempo



• 1. Salmon M, Luttmann MA, Foley JJ, Buckley PT, Schmidt DB, Burman M et al. Pharmacological characterization of GSK573719 (umeclidinium): a novel, long-acting, inhaled antagonist of the muscarinic cholinergic receptors for treatment of pulmonary diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013 May;345(2):260-70. 2. Ficha técnica Incruse® 05/2014 GSK



UMECA: Afinidad por los receptores muscarínicos¹

- Tanto UMEC como tiotropio tienen afinidad por **todos los subtipos de receptores muscarínicos**
- UMEC tiene una afinidad in vitro **similar a tiotropio** en cuanto a los **receptores M₂ y M₃**

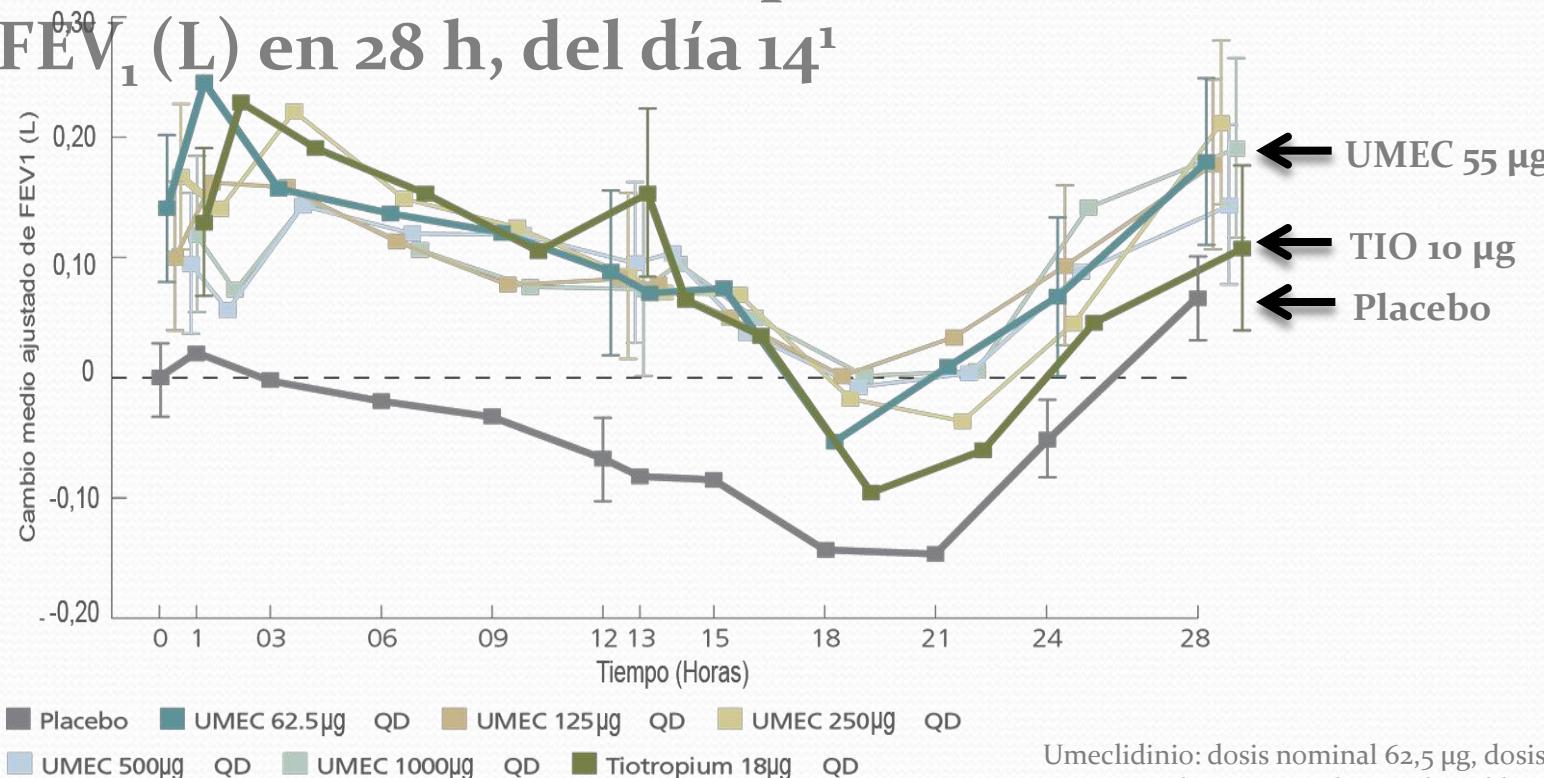
LAMA	Ki (nM)				
	M1	M2	M3	M4	M5
Tiotropio	0.05 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.13 ± 0.01
Umeclidinio	0.159 ± 0.010	0.151 ± 0.007	0.062 ± 0.005	0.050 ± 0.013	0.131 ± 0.003

¹. Salmon M, Luttmann MA, Foley JJ, Buckley PT, Schmidt DB, Burman M *et al.* Pharmacological characterization of GSK573719 (umeclidinium): a novel, long-acting, inhaled antagonist of the muscarinic cholinergic receptors for treatment of pulmonary diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013 May;345(2):260-70.



UMEC: Duración de acción in vivo 24h¹

Media del cambio con respecto a la situación basal del FEV₁ (L) en 28 h, del día 14¹



Umeclidinio: dosis nominal 62,5 µg, dosis liberada 55 µg
Tiotropio: dosis nominal 18µg, dosis liberada 10µg

Adaptado de Donohue et al. Respir Med 2012; 106: 970–979.

Estudio fase IIb, de 14 días de duración, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulado, controlado con placebo, cruzado de 3 vías, 176 pacientes con EPOC (ITT)



Vilanterol (VI)¹

Modelos experimentales han demostrado que tiene una **acción broncodilatadora potente**
Comparado con salmeterol, tiene un **inicio de acción más rápido y mayor duración** de acción
Es **altamente selectivo** para el receptor β_2

Potencia y tiempo de inicio de acción de β_2 -AR agonistas determinados en cobayas

β_2 -AR Agonist	Potency	Onset $t_{1/2}$
	pEC_{50}	min
Vilanterol	$8,62 \pm 0,27$	$5,8 \pm 0,5^{***}$
Salmeterol	$6,84 \pm 0,03$	$15,2 \pm 0,6$
Formoterol	$8,56 \pm 0,18$	$4,0 \pm 0,1^{***}$
Indacaterol	$6,84 \pm 0,16$	$4,0 \pm 0,2^{***}$

*** $P < 0,0001$ versus salmeterol.

Persistencia de la acción en el receptor adrenérgico β_2 ¹

Comparable a indacaterol
Mayor que formoterol

Selectividad de los receptores β_2 (vs β_1 and β_3)¹

Mayor que formoterol e indacaterol
Similar a salmeterol

Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos

¹. Slack RJ, Barrett VJ, Morrison VS, Sturton RG, Emmons AJ, Ford AJ et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action [J Pharmacol Exp Ther. 2013 Jan;344(1):218-30].



Programa de desarrollo clínico





UMEC/VI 55/22 µg tiene un programa de desarrollo clínico muy robusto con **casi 7.000 pacientes**

Incluidos en sus siete ensayos clínicos pivotales en fase IIIa



Estudio controlado con placebo

Duración: 24 semanas



Estudios de eficacia-comparado con tiotropio

Duración: 24 semanas



Estudios de tolerancia al ejercicio

Duración: 12 semanas



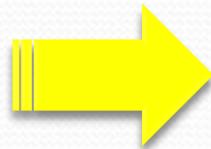
Estudio de seguridad

Duración: 52 semanas



UMEC/VI 55/22 µg tiene un programa de desarrollo clínico muy robusto con **casi 7.000 pacientes**

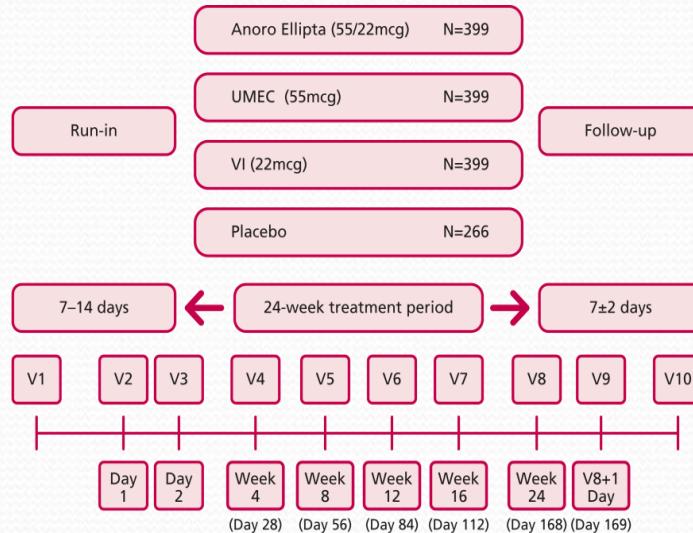
Incluidos en sus siete ensayos clínicos pivotales en fase IIIa



Estudio controlado con placebo

Duración: 24 semanas

UMEC/VI 55/22µg comparado con placebo¹



Abbreviations: UMEC=umeclidinium bromide; VI=vilanterol; V=visit.

Estudio de 24 semanas de duración, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

Salbutamol como rescate durante el periodo de run-in y periodo de tratamiento

Criterios de inclusión:

- FEV₁/FVC < 0,70 y FEV₁post-salbutamol ≤ 0,70 y FEV₁ ≤70% del teórico
- Puntuación de disnea de ≥3 en la escala MRC

Variable primaria:

- FEV₁ valle en el día 169 (al finalizar las 24s de tratamiento)

Variables secundarias:

- Puntuación TDI en la semana 24
- Media ponderada del FEV₁ de 0-6h post-dosis en la semana 24

Variables adicionales:

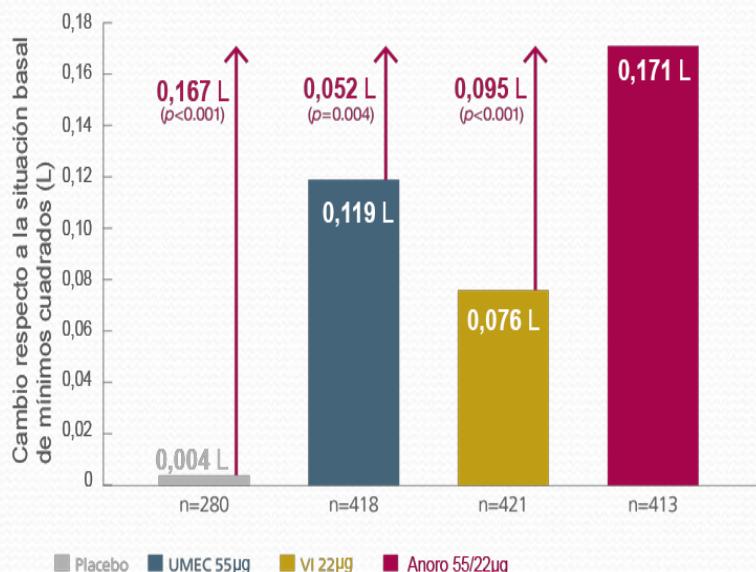
- Puntuación del cuestionario SGRQ en la semana 24
- Uso de medicación de rescate entre las semanas 1-24

Vilanterol no está autorizado como monoterapia para el tratamiento de la EPOC

UMEC/VI 55/22 μ g mejora la función pulmonar¹

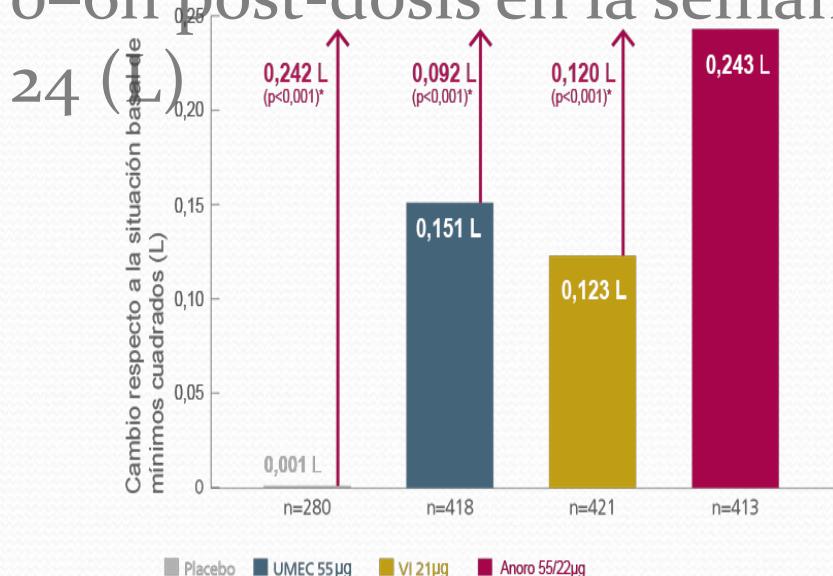
Variable primaria:

FEV₁ valle en el día 169 (L), al finalizar las 24s de tratamiento



Variable secundaria:

Media ponderada del FEV₁ de 0-6h post-dosis en la semana 24 (L)



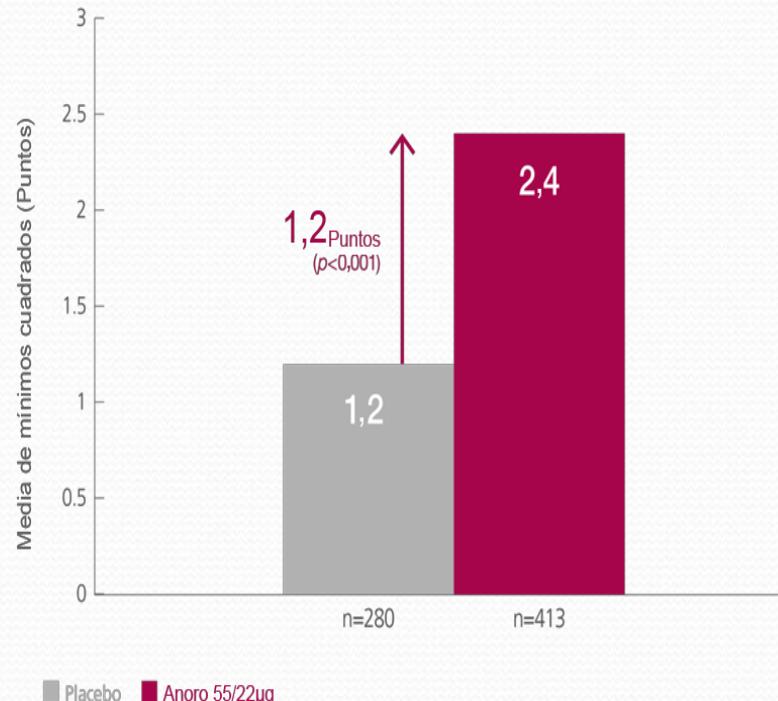
Adaptado de Donohue JF et al. 2013 Respir Med 2013; 107: 1538-1546

*En este estudio se utilizó jerarquía estadística y esta comparación estaba en un nivel de comparación inferior a una variable que no alcanzó significación estadística. Por lo tanto, NO se puede inferir significación estadística



UMECEC/VI 55/22 μ g mejora la disnea¹

Variable secundaria: puntuación del índice focal de disnea transicional, TDI, en el día 169
tras finalizar las 24s de tratamiento

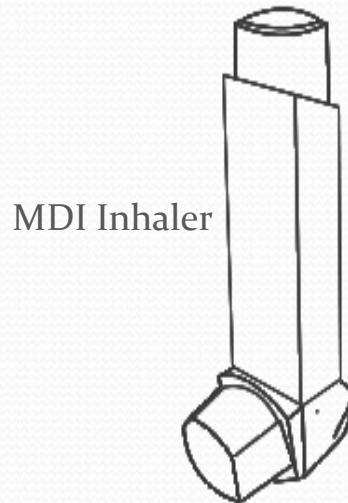


Adaptado de Donohue JF et al. 2013 Respir Med 2013; 107: 1538-1546



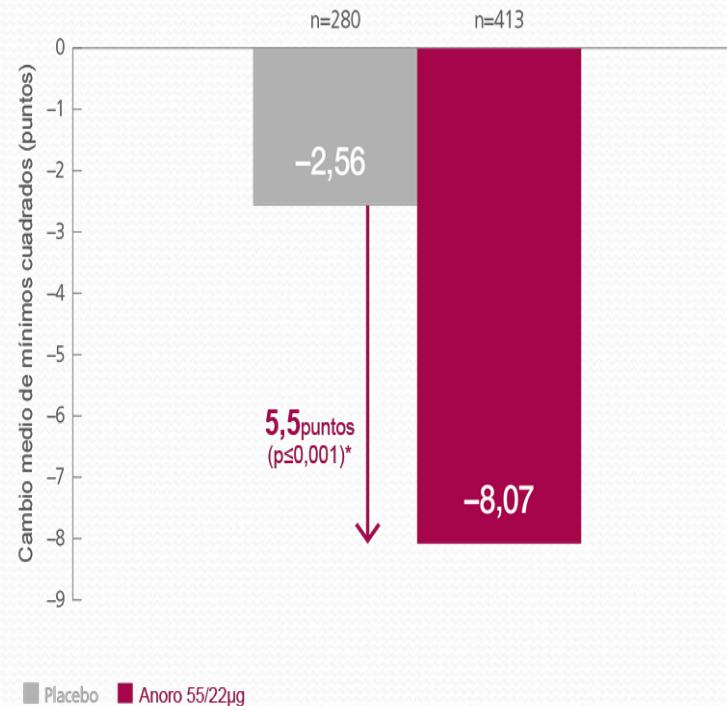
UMEV/VI 55/22 μ g en la calidad de vida y el uso de medicación de rescate¹

Variable adicional: uso de medicación de rescate



0,8 menos puffs/día
($p \leq 0,001$)*
(95% CI: -1,3, -0,3)

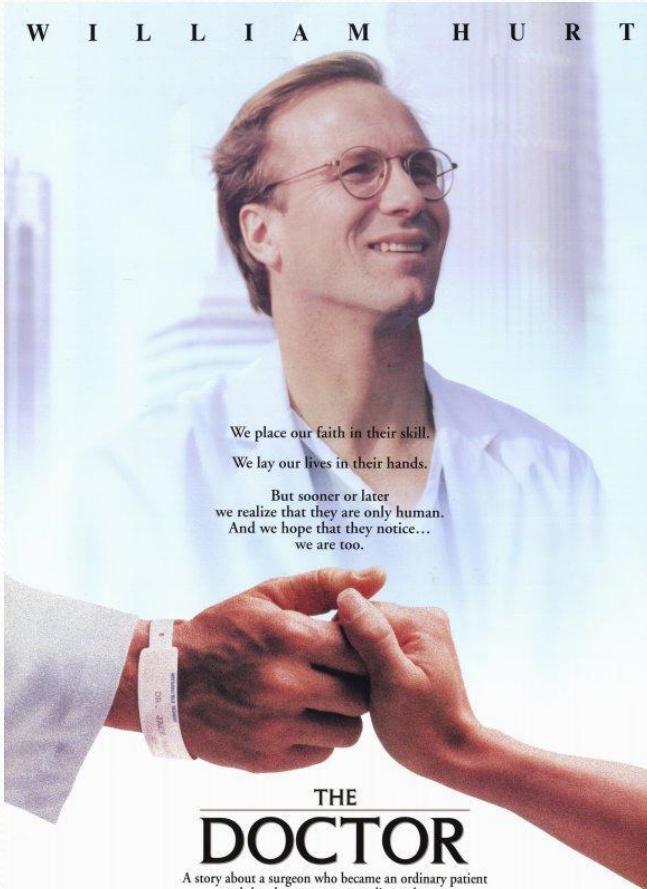
Variable adicional: calidad de vida, SGQR



Adaptado de Donohue JF et al. 2013 Respir Med 2013; 107: 1538-1546

*En este estudio se utilizó jerarquía estadística y esta comparación estaba en un nivel de comparación inferior a una variable que no alcanzó significación estadística. Por lo tanto, NO se puede inferir significación estadística

W I L L I A M H U R T



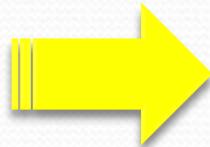
UMEV/VI vs placebo

- . Mejora función pulmonar
 - . Reduce el uso de medicación de rescate
 - . Mejora calidad de vida



UMEC/VI 55/22 µg tiene un programa de desarrollo clínico muy robusto con **casi 7.000 pacientes**

Incluidos en sus siete ensayos clínicos pivotales en fase IIIa



Estudios de eficacia-comparado con tiotropio
Duración: 24 semanas



UMEC/VI 55/22µg comparado con TIO^{1,2}

Tres estudios, multicéntricos, aleatorizados, ciegos y doble simulados, de 24 semanas de duración

7-10 días como período de run-in

Estudios de grupos paralelos en pacientes EPOC
Salbutamol como rescate durante el periodo de run-in y periodo de tratamiento

Criterios de inclusión:

- FEV₁/FVC < 0,70, FEV₁ post-salbutamol ≤ 0,70 y FEV₁ ≤ 70% del teórico
- Puntuación de disnea de ≥ 3 en la escala MRC

TIO: dosis nominal 18µg, dosis liberada 10µg

UMEC/VI 55/22: dosis nominal UMEC/VI 62,5/25µg, dosis liberada UMEC/VI 55/22 µg

	Brazos de tratamiento				
	UMEC/V I 55/22µg	UMEC/VI 113/22µg	UMEC 113µg	VI 22µg	TIO 10µg
DB2113360 ¹ (N=843)	X	X		X	X
DB2113374 ¹ (N=869)	X	X	X		X
ZEP117115 ² (N=905)	X				X

Variable primaria:

- FEV₁ valle en el día 169 (al finalizar las 24s de tratamiento)

Variable secundaria:

- Media ponderada del FEV₁ de 0-6h post-dosis en la semana 24

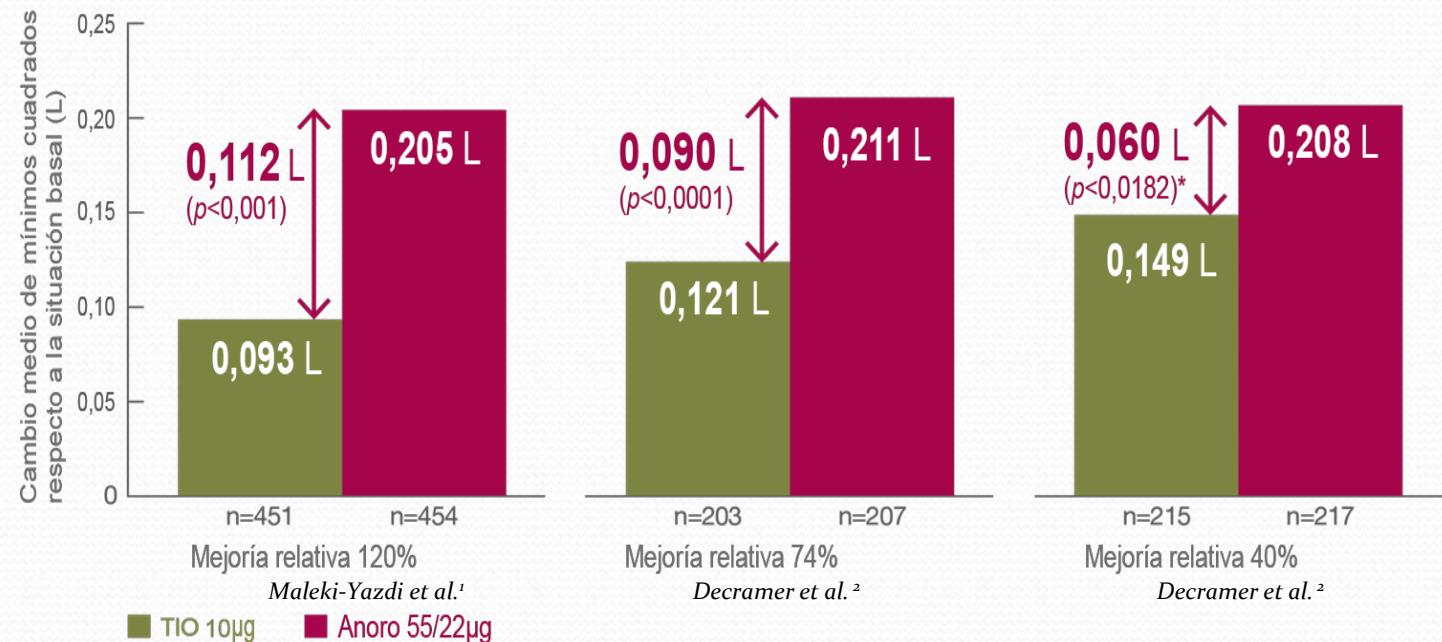
Otras variables:

- **Uso de medicación de rescate entre las semanas 1-24**
- Puntuación TDI en la semana 24
- **Puntuación del cuestionario SGRQ en la semana 24**

1.Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):472-486. 2. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62,5/25µg and tiotropium 18µg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. Respir Med. 2014 Oct 15; 108(12):1752-1760

UMECL/VI 55/22µg mejora la función pulmonar^{1,2}

Variable primaria: FEV₁ valle en el día 169 (L), al finalizar las 24s de tratamiento



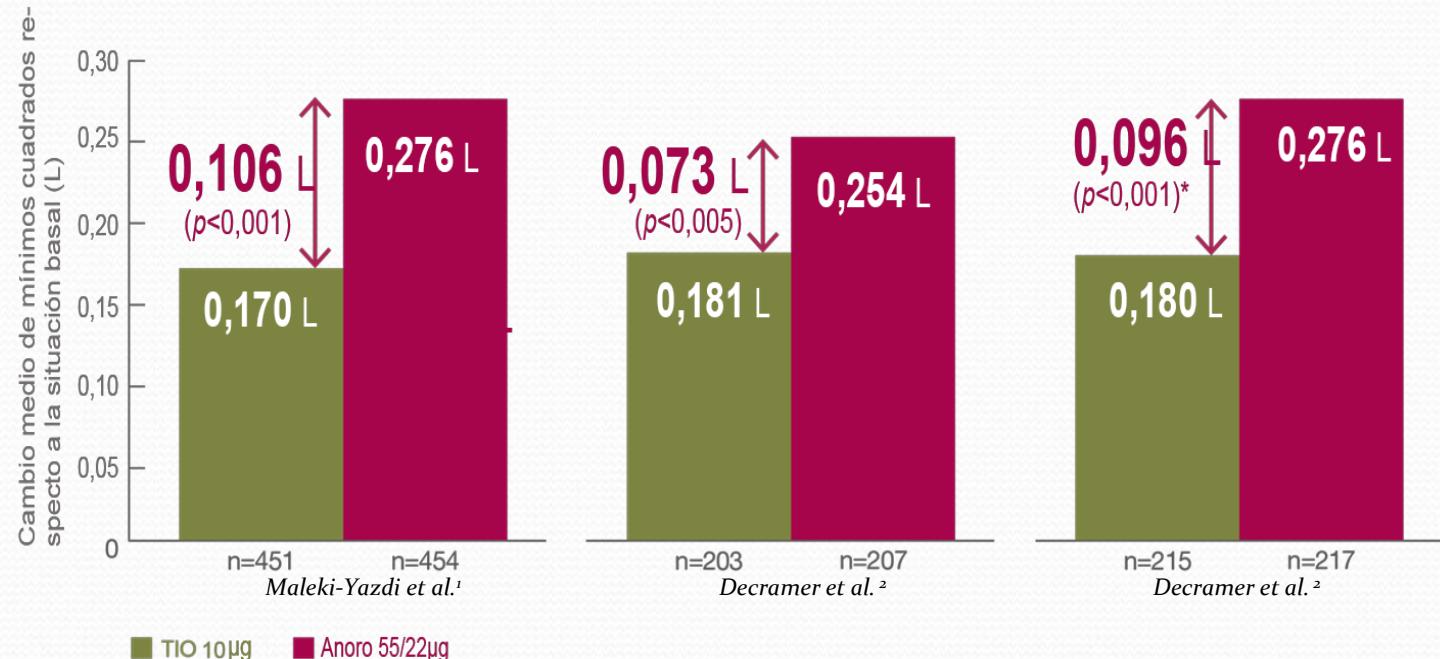
Adaptado de Decramer M et al Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):472-486 y Maleki-Yazdi MR et al Respir Med. 2014 Oct 15; 108(12):1752-1760

*En este estudio se utilizó jerarquía estadística y esta comparación estaba en un nivel de comparación inferior a una variable que no alcanzó significación estadística. Por lo tanto, NO se puede inferir significación estadística

1. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 µg and tiotropium 18 µg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. Respir Med. 2014 Oct 15; 108(12):1752-1760. 2. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):472-486.

UMEC/VI 55/22µg mejora la función pulmonar^{1,2}

Variable secundaria: media ponderada del FEV₁ de 0-6h post-dosis en la semana 24 (L)



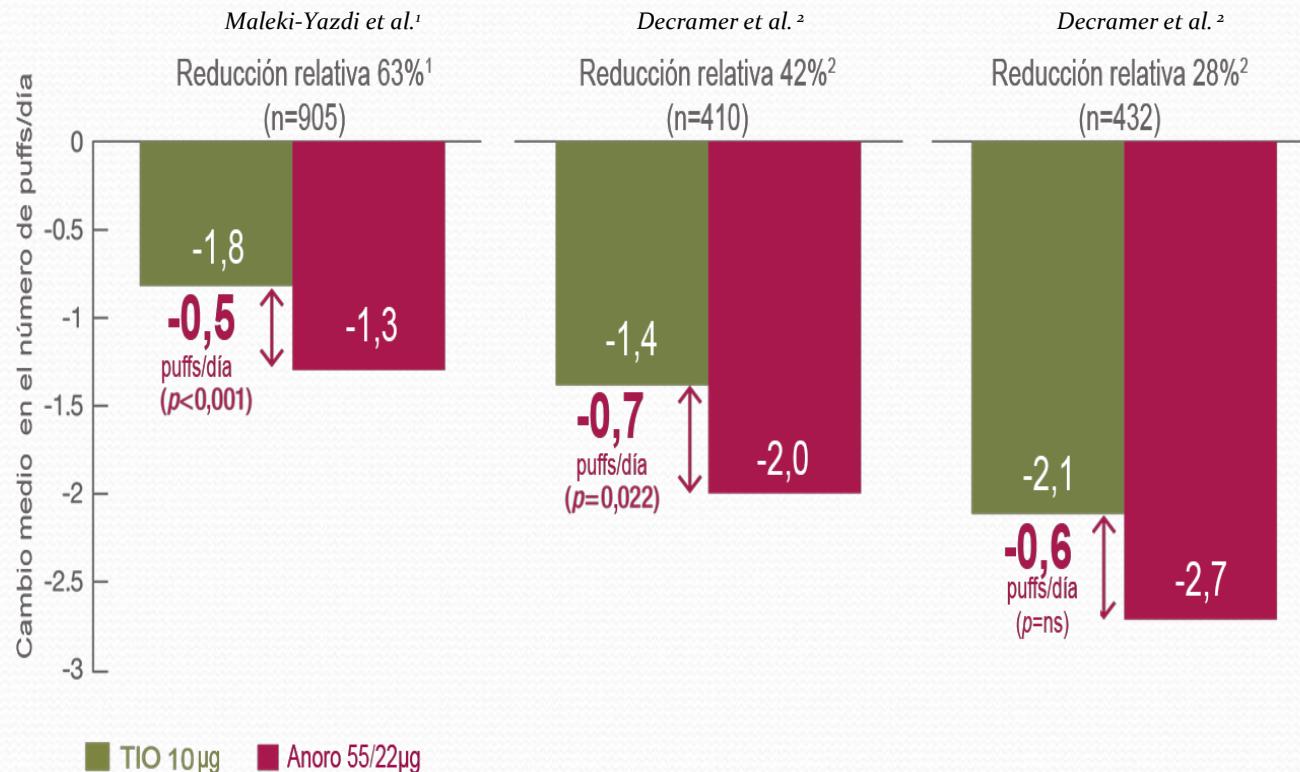
Adaptado de Decramer M et al Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):472-486 y Maleki-Yazdi MR et al Respir Med. 2014 Oct 15; 108(12):1752-1760

*En este estudio se utilizó jerarquía estadística y esta comparación estaba en un nivel de comparación inferior a una variable que no alcanzó significación estadística. Por lo tanto, NO se puede inferir significación estadística

1. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 µg and tiotropium 18 µg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. Respir Med. 2014 Oct 15; 108(12):1752-1760. 2. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):472-486.

UMECL/VI 55/22μg reduce el uso de medicación de rescate^{1,2}

Variable adicional: uso de medicación de rescate durante las semanas 1–24 (puffs/día)

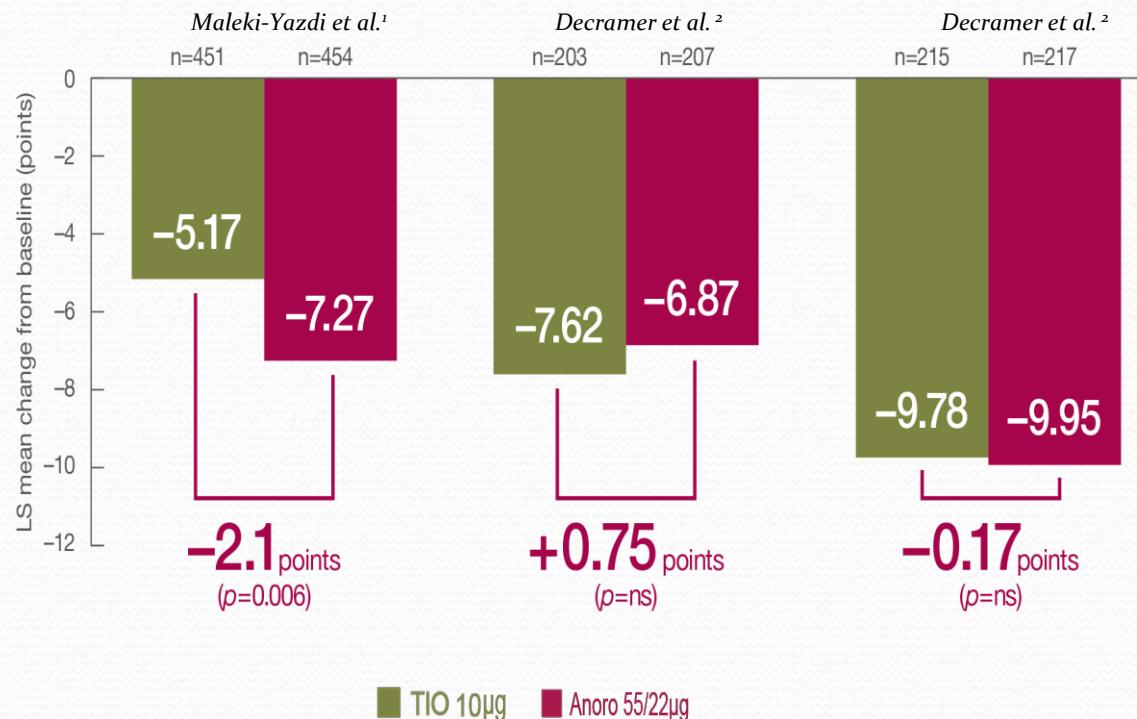


Adaptado de Decramer M et al Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):472-486 y Maleki-Yazdi MR et al Respir Med. 2014 Oct 15; 108(12):1752-1760

1. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 μg and tiotropium 18 μg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med.* 2014 Oct 15; 108(12):1752-1760. 2. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014 Jun;2(6):472-486.

UMECEC/VI 55/22μg y la calidad de vida^{1,2}

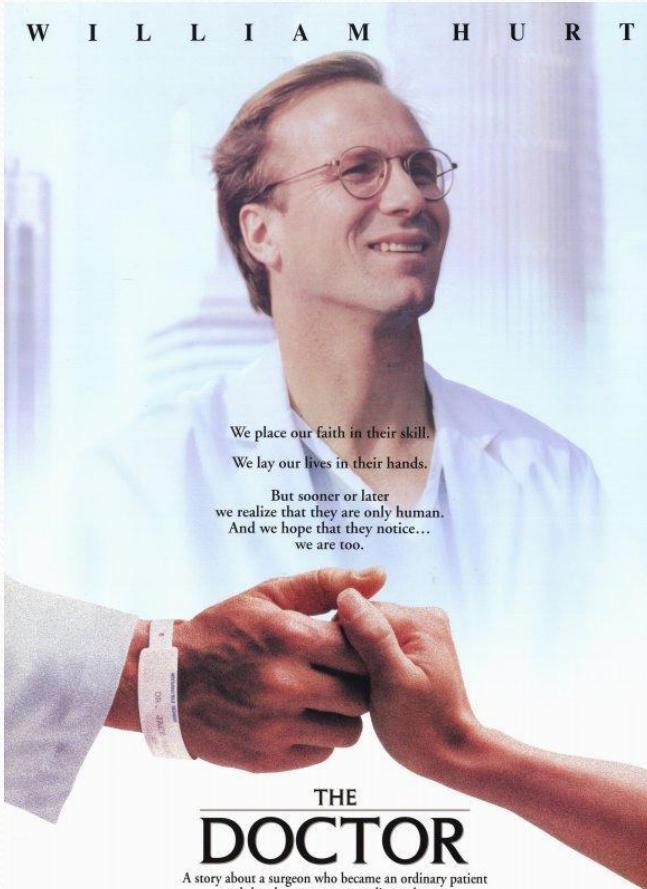
Variable adicional: puntuación del cuestionario SGQR en la semana 24



Adaptado de Decramer M et al Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):472-486 y Maleki-Yazdi MR et al Respir Med. 2014 Oct 15; 108(12):1752-1760

1. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 μg and tiotropium 18 μg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med.* 2014 Oct 15; 108(12):1752-1760. 2. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014 Jun;2(6):472-486.

W I L L I A M H U R T



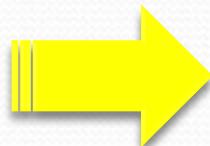
UMEV/VI vs tiotropio

- . Mejora función pulmonar
 - . Reduce el uso de medicación de rescate
 - . Mejora calidad de vida



UMEC/VI 55/22 µg tiene un programa de desarrollo clínico muy robusto con **casi 7.000 pacientes**

Incluidos en sus siete ensayos clínicos pivotales en fase IIIa



Estudios de tolerancia al ejercicio

Duración: 12 semanas

UMEC/VI 55/22 µg y la tolerancia al ejercicio^{1,2}

Dos estudios de 12 semanas de duración, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo

Dos períodos de 12 semanas de tratamiento separados por 14 días de lavado

En cada visita se realizaron espirometrías, se evaluó la hiperinsuflación. El test utilizado fue “Endurance shuttle walk test (ESWT)”

EET - Exercise Endurance Time

Pacientes fueron randomizados a recibir dos tratamientos en una de las 26 diferentes secuencias



Variables primarias:

- Tiempo de resistencia al ejercicio (EET) 3h post-dosis en la semana 12
- FEV₁ valle en la semana 12

Variables secundarias:

Volúmenes pulmonares (medidos mediante pletismografía) antes y 3h post dosis, en la semana 12

- Capacidad inspiratoria
- Capacidad funcional residual
- Volumen residual

¹. Maltais F, Singh S, Donald AC, Crater G, Church A, Goh AH, Riley JH. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. Ther Adv Respir Dis. 2014 Dec;8(6):169-81.2. Ficha técnica Anoro® 05/2014 GSK

UMECA/VI 113/22 µg, UMECA 113 µg y VI 22 µg como monoterapia, no están autorizados por las autoridades regulatorias

Endurance shuttle walking test (ESWT)¹

Los pacientes son instruidos para caminar entre dos conos en un pasillo cerrado de 10 m, durante el mayor tiempo posible a una velocidad definida previamente

Esta velocidad predeterminada se define durante otro test denominado ISWT (Incremental Shuttle Walk Test), en el que el paciente tiene que caminar siguiendo unas instrucciones incrementando la velocidad de la caminata cada minuto. La prueba termina cuando los pacientes son incapaces de llegar al otro cono en el tiempo requerido

Razones para detenerse: disnea, fatiga en las piernas, dolor de cabeza, mareos, palpitaciones, etc

Parámetro de eficacia

En el ESWT puede expresarse como eficacia: el **tiempo de resistencia al ejercicio (EET) o la distancia recorrida**

Todavía no se ha establecido una diferencia clínicamente relevante para esta prueba, pero los pacientes consideran un cambio importante cuando el rendimiento se incrementa en 45 a 85 segundos²

1. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999 Mar;54(3):213-22. 2. Pepin V, Laviolette L, Brouillard C, Sewell L, Singh SJ, Revill SM et al. Significance of changes in endurance shuttle walking performance. Thorax. 2011 Feb;66(2):115-20.

UMEC/VI 55/22µg y el tiempo de resistencia al ejercicio^{1,2}

Variable primaria de eficacia:

Tiempo de resistencia al ejercicio (EET)

3h post-dosis en la semana 12 (s)

Resultado de uno de los dos estudios realizados en pacientes con hiperinsuflación pulmonar¹

*69,5 seg fue la diferencia comparada con situación basal
 La diferencia comparada con placebo fue de 69,4 seg,
 $p=0,003$ Intervalo de confianza del 95%: 24,5 a 114,4



Anoro® 55/22µg
 $(n=130)$ 69.5 segundos*

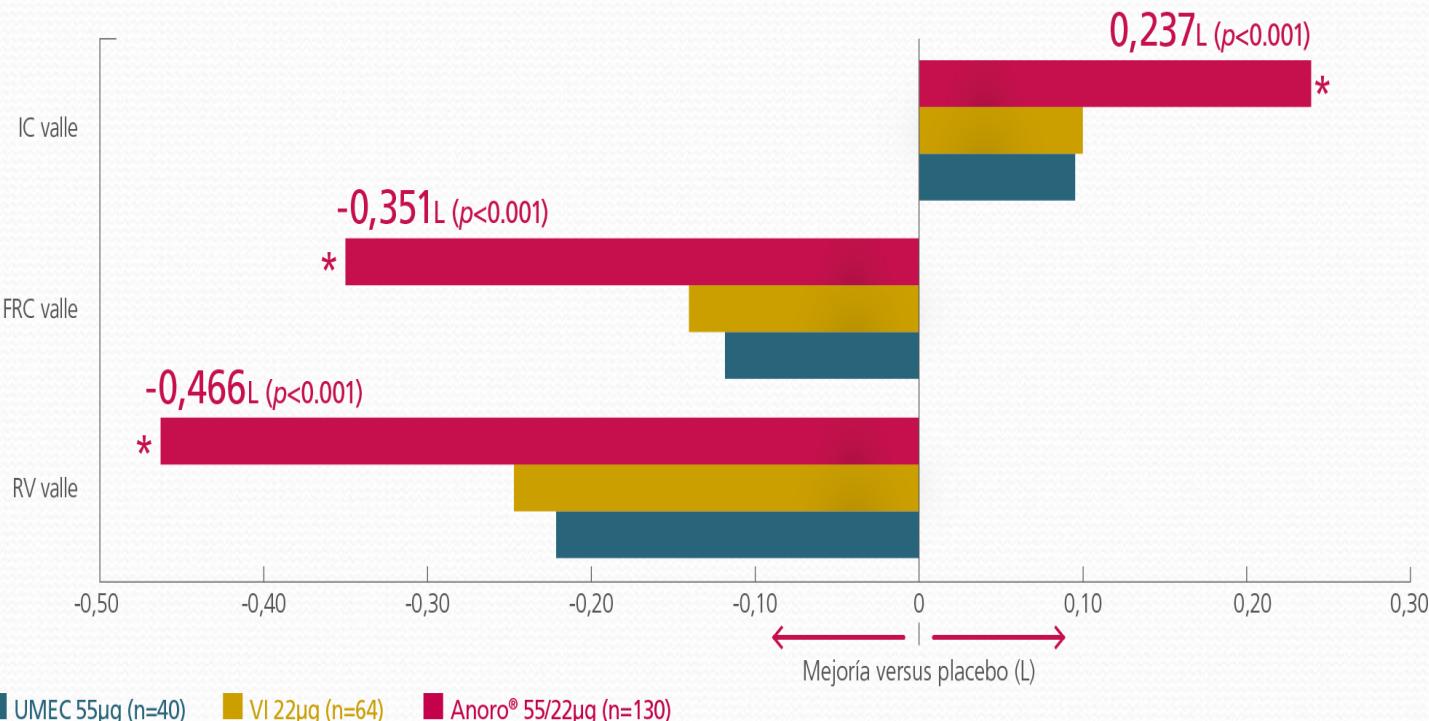
EET.- Exercise Endurance Time
 Adaptado de Maltais F et al. Respir Dis.2014

Un segundo estudio mostró un aumento de 21,9 segundos en EET para UMEC/VI 55/22 sobre placebo, esta comparación no fue estadísticamente significativa

Aunque aún no se ha establecido una diferencia clínicamente relevante, un cambio en el EET de 45-85 seg podría ser una diferencia mínima clínicamente relevante percibida por los pacientes³

^{1.} Maltais F, Singh S, Donald AC, Crater G, Church A, Goh AH, Riley JH. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. Ther Adv Respir Dis. 2014 Dec;8(6):169-81.^{2.} Ficha técnica Anoro® 05/2014 GSK. ^{3.} Pepin V, Laviolette L, Brouillard C, Sewell

UMEC/VI 55/22µg y los volúmenes pulmonares: capacidad inspiratoria, capacidad funcional residual y volumen residual, en el punto valle de la semana 12^{1,2}



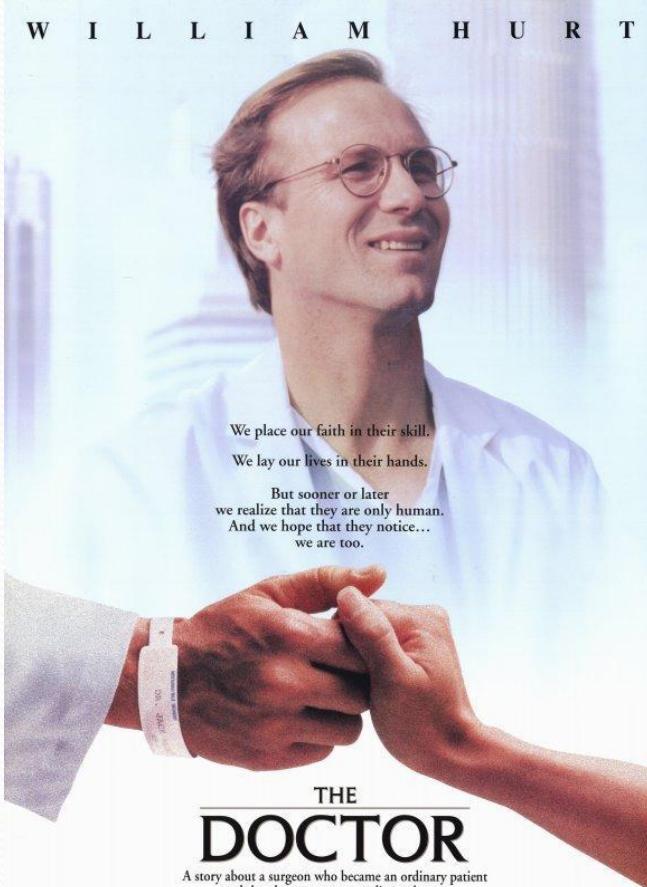
Adaptado de Maltais F et al. trials.Ther Adv Respir Dis.2014

* Diferencia comparada con placebo, p<0,001. Intervalos de confianza del 95% para IC valle: 0,166, 0,308, para FRC valle: -0,473, -0,230, para RV valle: -0,593, -0,342

- En el segundo estudio, UMEC/VI 55/22 mostró mejoras en los volúmenes pulmonares (IC, FRC y RV) tanto en el punto valle como 3h postdosis (todos los valores de p fueron p<0,001). En este estudio se utilizó jerarquía estadística y la variable primaria no alcanzó significación estadística. Por lo tanto, no se puede inferir significación estadística

1. Maltais F, Singh S, Donald AC, Crater G, Church A, Goh AH, Riley JH. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. Ther Adv Respir Dis. 2014 Dec;8(6):169-81,2. Ficha técnica Anoro® 05/2014 GSK

W I L L I A M H U R T



UMEC/VI

- . Mejora la tolerancia al ejercicio
 - . Mejora los volúmenes pulmonares

UMEC/VI 55/22 µg tiene un programa de desarrollo clínico muy robusto con **casi 7.000 pacientes**

Incluidos en sus siete ensayos clínicos pivotales en fase IIIa



Estudio de seguridad
Duración: 52 semanas

Análisis de datos agrupados de seguridad

Los datos de seguridad agrupados se analizan a partir de cuatro estudios pivotales^{1,2}

DB2113360

UMEC/VI (55/22 µg) y UMEC/VI (113/22 µg) vs. VI (22 µg) y TIO (10 µg)

DB2113361

UMEC/VI (113/22 µg) vs. UMEC (113 µg), VI (22 µg) y placebo

DB2113373

UMEC/VI (55/22 µg) vs. UMEC (55 µg), VI (22 µg) y placebo

DB2113374

UMEC/VI (55/22 µg) and UMEC/VI (113/22 µg) vs. UMEC (113 µg) y TIO (10 µg)

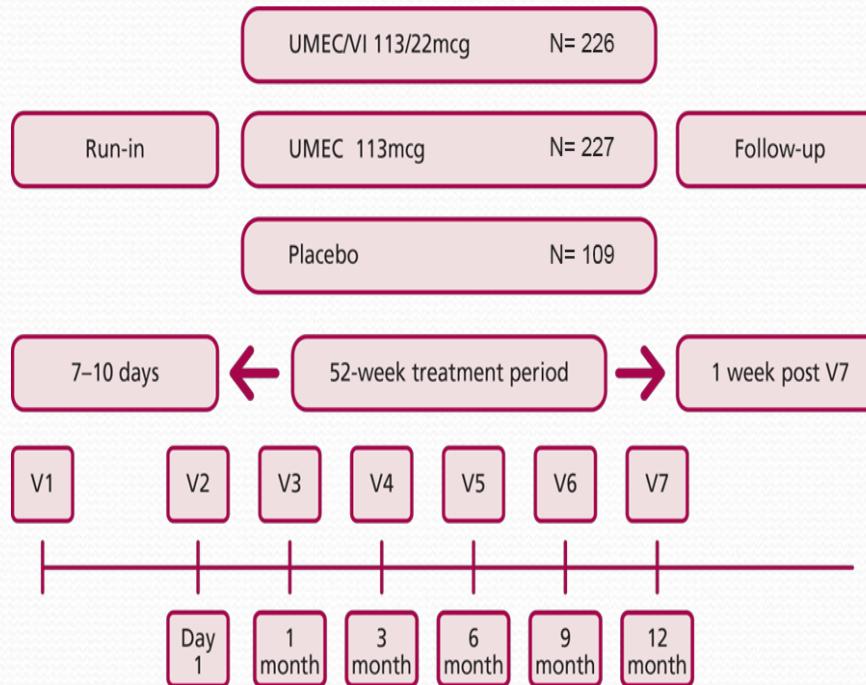


Resumen integrado de seguridad^{1,2} (N=4733)

UMEC/VI 113/22 µg, UMEC 113 µg y VI 22 µg como monoterapia, no están autorizados por las autoridades regulatorias

Estudio de seguridad¹

Estudio que evalúa principalmente la frecuencia y gravedad de los acontecimientos adversos (AA)



Estudio de 52 semanas de duración, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo
7-10 días de run-in

Salbutamol como rescate durante el periodo de run-in y periodo de tratamiento

En cada visita se realizó:

- Espirometría: FEV₁, FVC
- ECG
- Monitorización Holter 24h, visitas 1,4 y 7

Permitido el tratamiento con corticoides inhalados

1.- Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 µg and umeclidinium 125 µg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res*. 2014 Jul 11;15:78.

AA, n (%)	Placebo N=109	UMEC/VI 113/22µg N=226	UMEC 113µg N=227
Cualquier AA	57 (52)	120 (53)	132 (58)
Cefalea	9 (8)	20 (9)	25 (11)
Nasofaringitis	5 (5)	11 (5)	20 (9)
Extrasístoles ventriculares	5 (5)	11 (5)	12 (5)
Extrasístoles	4 (4)	10 (4)	10 (4)
Dolor lumbar	3 (3)	10 (4)	9 (4)
Hipertensión	5 (5)	8 (4)	4 (2)
Sinusitis	3 (3)	8 (4)	6 (3)
Gripe	5 (5)	6 (3)	5 (2)
Tos	1 (<1)	6 (3)	6 (3)

El AA más común en todos los grupos de tratamiento, incluyendo placebo, fue la cefalea

La **tos** fue el AA más frecuente en el grupo de pacientes tratados con UMEC/VI 113/ 22 µg (3%) que en el grupo placebo (<1%)

Adaptado de Donohue JF et al. Respir Res. 2014 Jul 11;15:78.



AA, n (%)	Placebo N=109	UMEV/VI 113/22µg N=226	UMEV 113µg N=227
Cualquier AA	25 (23)	34 (15)	49 (22)
Arritmias cardiacas	17 (16)	26 (12)	39 (17)
Isquemia cardiaca	4 (4)	4 (2)	4 (2)
Hipertensión	7 (6)	8 (4)	6 (3)
Fallo cardiaco	1 (<1)	2 (<1)	4 (2)
Accidente cerebrovascular	0	0	1 (<1)
Prolongación intervalo QT	0	0	0
Muerte súbita	0	0	0

Adaptado de Donohue JF et al. Respir Res. 2014 Jul 11;15:78.



AA, n (%)	Placebo	UMECAVI 113/22μg	UMECA 113μg
	N=109	N=226	N=227
Todos los eventos	2 (2)	5 (2)	5 (2)
Retención urinaria	0	0	0
Vision borrosa	0	0	1 (<1)
Boca seca	1 (<1)	1(<1)	1(<1)

Adaptado de Donohue JF et al. Respir Res. 2014 Jul 11;15:78.

AA, n (%)	Placebo	UMEV/VI 113/22µg	UMEV 113µg
	N=109	N=226	N=227
Efecto sobre la glucosa	0	8 (4)	1 (<1)
Efecto sobre el potasio	0	0	1 (<1)
Temblor	0	0	0

Adaptado de Donohue JF et al. Respir Res. 2014 Jul 11;15:78.

Ficha técnica: Resumen del perfil de seguridad¹

El perfil de seguridad de UMEC/VI 55/22 se basa en los datos de seguridad del desarrollo clínico que comprende **6.855 pacientes**

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario Sinusitis Nasofaringitis Faringitis Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Ritmo idioventricular Taquicardia Extrasístole supraventricular	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Dolor orofaríngeo	Frecuente Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Boca seca	Frecuente Frecuente
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuente

La frecuencia de efectos adversos se define como:

- Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$)
- Raro ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$)
- Muy raro($<1/10,000$)

Ficha técnica:

Resumen del perfil de seguridad¹

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes (lactosa y estearato de magnesio)

Precauciones

- No utilizar ANORO en pacientes con asma
- Suspender el tratamiento con ANORO en el caso de broncoespasmo paradójico e iniciar una terapia alternativa si es necesario
- Utilizar ANORO con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares graves
- ANORO no está indicado para episodios agudos de broncoespasmo
Advertir a los pacientes que acudan a su médico si aumenta el uso de broncodilatadores inhalados de rescate, reevaluándose el tratamiento del paciente

Poblaciones especiales

No se requiere ajuste de dosis en:

- pacientes con insuficiencia renal
- pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada
- pacientes mayores de 65 años

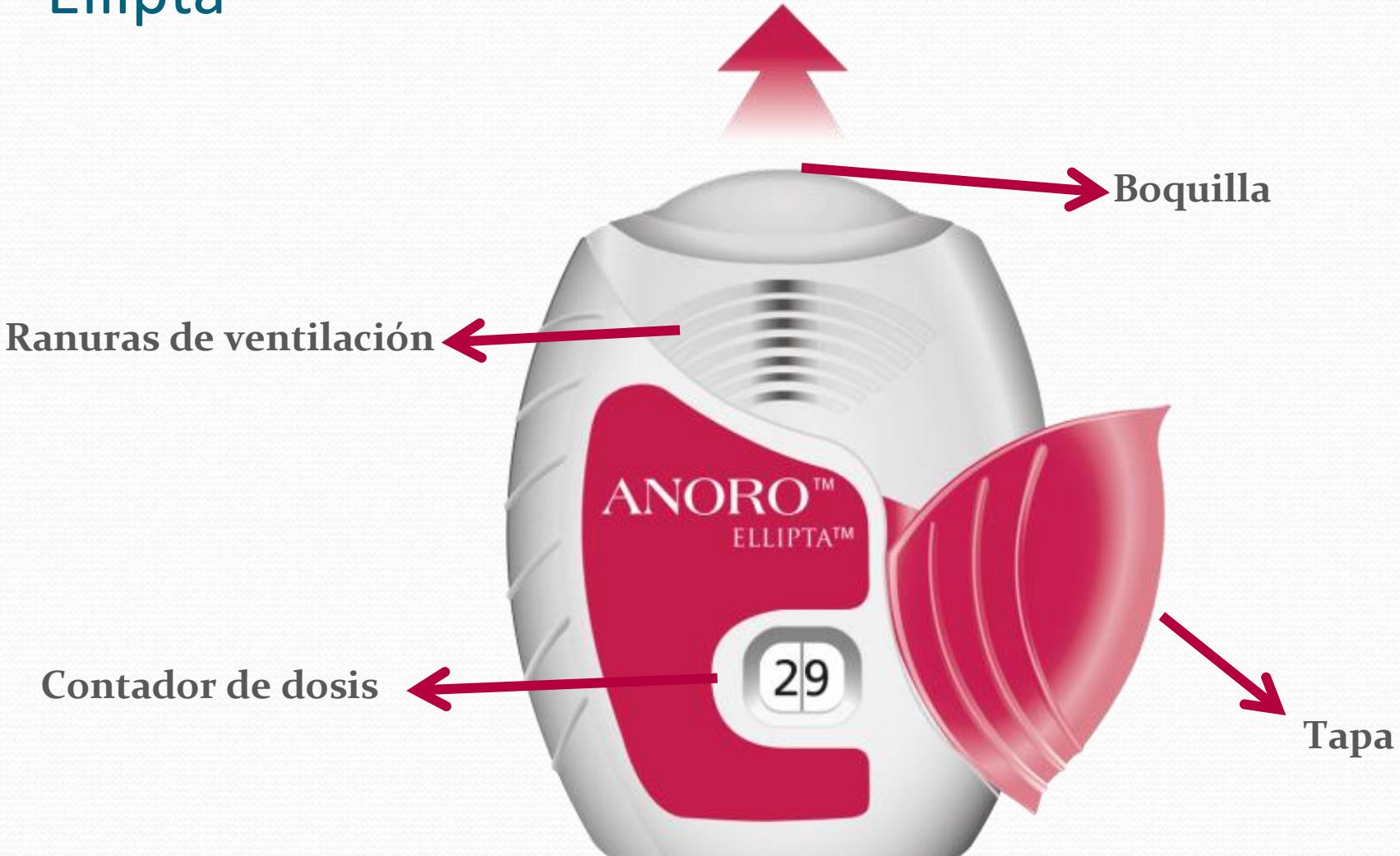
¿DISPOSITIVO?

Bromuro de umeclidinio/Trifenatato de vilanterol



Inhalador Ellipta®

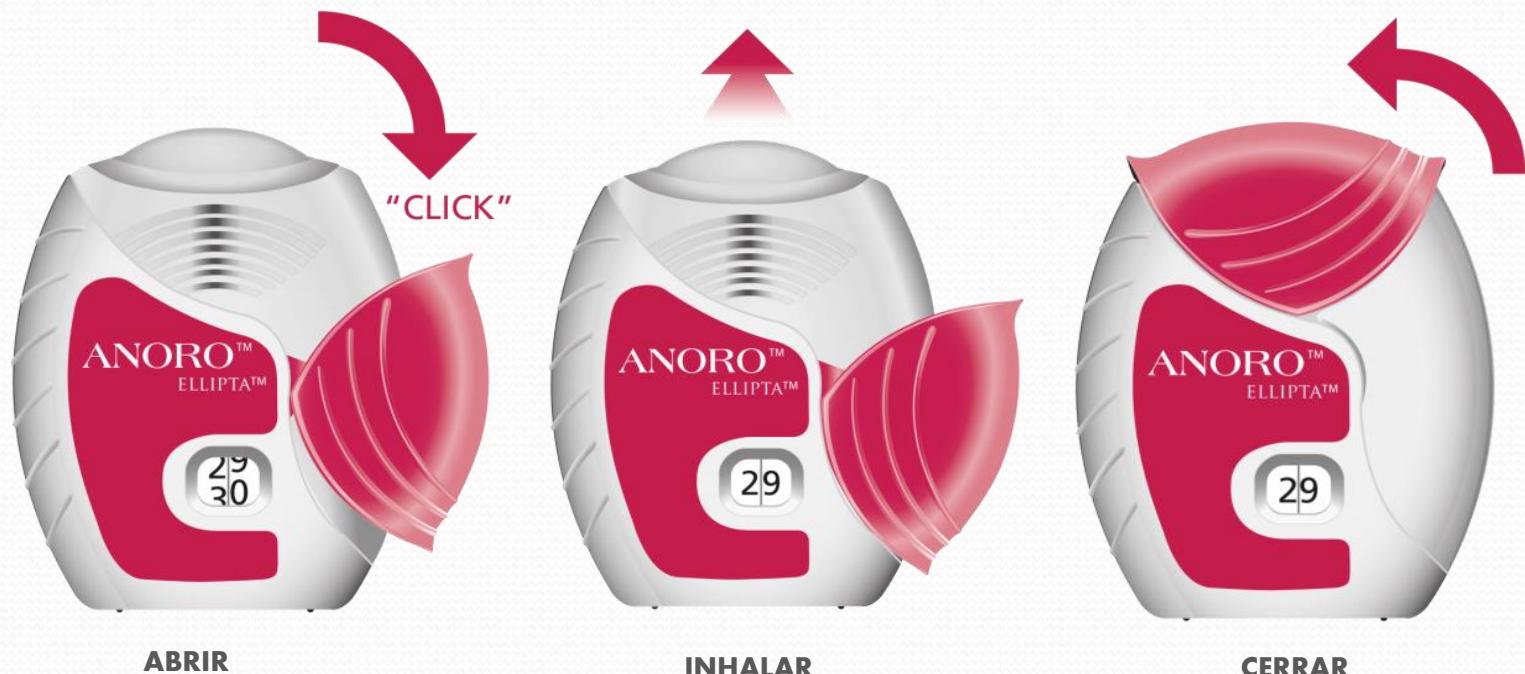
Ellipta®



El inhalador Ellipta® es un dispositivo sencillo, fácil

Ellipta®

- Viene precargado y listo para su uso
- Tiene un contador de dosis fácil de leer
- Requiere poco esfuerzo inspiratorio para administrar la dosis necesaria
- Proporciona una liberación de fármaco consistente, independiente de la gravedad de la EPOC





Conclusiones

UMECAVI 55/22 µg:

- Un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes EPOC¹
- Mejora la función pulmonar (FEV₁ valle) comparado con placebo
- Mejora la función pulmonar (FEV₁ valle) comparado con tiotropio^{2,3}
- Reduce la necesidad de medicación de rescate comparado con tiotropio^{2,3}
- Fue generalmente bien tolerado en los ensayos clínicos¹

• 1. Ficha técnica Anoro® 05/2014 GSK 2. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62,5/25 µg and tiotropium 18 µg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respiratory Medicine* (2014), doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.002.. 3. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014 Jun;2(6):472-486. 4. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg in COPD. *Respir Med.* 2013 Oct;107(10):1538-1546.

La aventura de un nuevo LAMA-LABA

Pedro Gargantilla Madera
Hospital de El Escorial
Universidad Europea Madrid

Información adicional

Riesgo de exacerbaciones

El desarrollo clínico de **UMEV/VI 55/22[®]** no ha sido diseñado específicamente para evaluar su efecto sobre el riesgo de sufrir una exacerbación, los pacientes con exacerbaciones fueron retirados del estudio¹

Sin embargo, las exacerbaciones fueron una variable de seguridad que fue analizada en los estudios controlados con placebo y con tiotropio¹

Comparaciones	Hazard ratio & valores de p
UMEV/VI 55/22 vs Placebo (n=693) <i>(Donohue et al.)²</i>	HR 0,5 (p=0,004)
UMEV/VI 55/22 vs Tio (n=905) <i>(Maleki-Yazdi et al)³</i>	HR 0,5 (p=0,044)
UMEV/VI 55/22 vs Tio (n=410) <i>(Decramer et al)⁴</i>	HR 1,2 (p=0,709)
UMEV/VI 55/22 vs Tio (n=432) <i>(Decramer et al)⁴</i>	HR 1,9 (p=0,062)

1. Ficha técnica Anoro[®] 05/2014 GSK. 2. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62,5/25 µg in COPD. *Respir Med.* 2013 Oct;107(10):1538-1546. 3. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62,5/25 µg and tiotropium 18 µg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med.* 2014 Oct 15; 108(12):1752-1760. 4. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014 Jun;2(6):472-486.