

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 84-2022/V1/4102022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Beclometasona Dipropionato/ Formoterol Fumarato/ Glicopirronio Bromuro (Trimbow®) para el tratamiento de mantenimiento del asma no controlada

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2022

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias que cursa con una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. Los síntomas clásicos son: sibilancias, disnea, opresión torácica y tos (1,2,3). En España afecta a más del 10% de los niños, y entre el 4-7% de los adultos (4).

El diagnóstico de sospecha del asma es principalmente clínico. En caso de clínica compatible, es preciso incluir una prueba objetiva confirmatoria, siendo la espirometría la técnica de elección. Los principales parámetros que deben determinarse son el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) (1,2,3). La obstrucción se define como un cociente FEV1/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia. Un FEV1 reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones (1,2). También se puede cuantificar el flujo espiratorio máximo (FEM) (2). Algunos enfermos con asma pueden presentar una espirometría con valores en el margen de referencia o incluso con un patrón no obstructivo por atrapamiento aéreo. Las principales alteraciones funcionales del asma son la obstrucción del flujo aéreo, la reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial (1). Para medir la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo se usa la prueba de broncodilatación (1,2).

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad, refiriéndose este concepto de “control” al grado en el que se alcanzan los objetivos terapéuticos establecidos, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción irreversible del flujo aéreo y reducir al máximo la mortalidad (1,2). La “gravedad” del asma no es una característica constante y precisa reevaluaciones periódicas. Así pues, la gravedad habitualmente se evalúa cuando el paciente está siendo tratado y se clasifica en función de las necesidades de tratamiento de mantenimiento que se requieren para alcanzar el control de los síntomas y las exacerbaciones (1,2,5,6).

Se han desarrollado diversos cuestionarios sencillos y fáciles para evaluar el control del asma. De ellos, han sido validados el Cuestionario de Control del Asma (ACQ-7) y el Test de Control del Asma (ACT) (1,2). El ACQ-7 tiene un rango de valores entre 0-6 (cuanto mayor, peor control del asma). Un

resultado $>1,5$ implica un mal control, y la mínima diferencia clínicamente relevante (MCID) es de 0,5 puntos. En cambio, el ACT tiene un rango de valores entre 5-25 (cuanto mayor, mejor control del asma), un resultado <20 implica un mal control y la MCID se establece en 3 puntos. Sin embargo, la fiabilidad de ambos cuestionarios para detectar el asma mal controlada es escasa, por lo que no se deben utilizar como única herramienta de valoración del control (1).

Las guías clínicas establecen el tratamiento del asma de acuerdo a escalones terapéuticos (1,2,3), siendo los glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis bajas el tratamiento de mantenimiento inicial de elección. En los casos de mal control, se recomienda añadir un agonista β_2 adrenérgico de larga duración (LABA) al GCI a dosis bajas o, como alternativa, usar GCI a dosis medias en monoterapia. En el siguiente escalón se recomienda combinar dosis medias de GCI con LABA, y como alternativa las guías también proponen utilizar la terapia MART (estrategia terapéutica de mantenimiento y alivio) consistente en el tratamiento combinado de un GCI a dosis baja y formoterol en un solo dispositivo tanto para el mantenimiento diario como para el alivio de los síntomas según sea necesario. En los casos más graves se emplean dosis elevadas de GCI junto con el LABA, pudiendo asociarse un tercer fármaco como el tiotropio o el glicopirronio, que son antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA), un antagonista de los receptores de leucotrienos (ARLT), teofilina o azitromicina. En pacientes con asma mal controlada y exacerbaciones frecuentes hay que considerar añadir fármacos biológicos según el fenotipo del paciente. Como última opción se puede valorar el uso de glucocorticoides orales (GCO) (1,2).

Si el asma ha estado controlada durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente, con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas para mantener el control (1).

Se denomina asma grave no controlada (AGNC) a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento optimizado con una combinación de GCI a dosis elevadas junto con un LABA en el último año, o bien GCO durante al menos seis meses del mismo periodo. La falta de control se objetiva mediante cualquiera de las siguientes características (1,6): inadecuado control de los síntomas (ACT <20 o ACQ-7 $>1,5$); ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de GCO (de ≥ 3 días cada uno) en el año anterior; ≥ 1 hospitalización por exacerbación

El objetivo principal del desarrollo clínico fue cuantificar la contribución del GLI a una terapia a dosis fijas de BDF/FF. Para ello se plantearon los dos estudios con el fin de demostrar la superioridad de la combinación BDP/FF/GLI frente a BDP/FF en dosis equipotentes de GCI, utilizando como variables coprimarias:

- Mejora en la función pulmonar, cuantificada como el cambio en el FEV1 pre-dosis en la semana 26 respecto al basal;
- Tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves en la semana 52.

Como variables secundarias clave se establecieron las siguientes:

- Cambios en el FEV1 pico (0-3 h) post-dosis en la semana 26 respecto al basal;
- Cambios en el pico de flujo espiratorio (PEF) matutino en la semana 26 respecto al basal;
- Tasa anual de exacerbaciones graves en la semana 52.

Otros objetivos fueron: el cambio de FEV1 pre-dosis en la semana 52 respecto al basal, el porcentaje de respondedores (definido como aquellos que consiguen una variación de FEV1 ≥ 100 ml), la mejoría en el control de síntomas (cuestionario ACQ-7), el tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave, la tasa de exacerbaciones moderadas, el uso de la medicación de rescate, los días sin medicación de rescate, los síntomas diarios de asma, los días sin síntomas de asma, los días con control del asma y la mejoría en el cuestionario de calidad de vida (HRQoL) (9,10).

La exacerbación grave se definió como un empeoramiento clínico que requiriese tratamiento con GCO al menos durante 3 días, además de necesitar asistencia en urgencias o ingreso hospitalario. Dado el bajo número de eventos de este tipo esperados, se predefinió analizar de manera conjunta los resultados combinados en ambos ensayos clínicos, incluyendo esta variable como secundaria. Las exacerbaciones moderadas se definieron como aquellas que cumplían al menos uno o más de los siguientes criterios: despertares nocturnos debidos al asma que requiriesen un agonista β_2 de acción corta durante 2 noches consecutivas o un aumento $\geq 0,75$ puntos respecto al valor basal en la puntuación diaria de síntomas en 2 días consecutivos; aumento en el uso del agonista β_2 de acción corta en 2 días consecutivos respecto al basal (aumento mínimo de 4 inhalaciones por día); Disminución del 20 % o más en el PEF desde el inicio en al menos 2 mañanas o tardes consecutivas, o disminución del 20 % o más en el FEV1 desde el inicio; o una visita a urgencias o centro de estudio para el tratamiento del asma que no requiriese corticosteroides sistémicos (9).

Se utilizó para el análisis de los datos la población por intención de tratar (ITT), definida como aquellos pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco del ensayo clínico y del que se registró al menos un resultado de alguna variable de eficacia.

Durante el período de tratamiento de 52 semanas, los pacientes tuvieron visitas en las semanas 4, 12, 26, 40 y 52. En ambos ensayos se permitió utilizar salbutamol como medicación de rescate excepto en las 6 horas previas de cualquier visita.

Las principales características basales de los pacientes incluidos en ambos estudios se exponen en la tabla 2 del Anexo (ver al final del documento).

Estudio TRIMARAN: BDP a dosis medias (8-10)

El objetivo de este estudio fue demostrar la superioridad de la adición de un LAMA (glicopirronio) a una doble combinación de GCI a dosis medias (400 $\mu\text{g}/\text{día}$ de BDP) y un LABA, en pacientes mal controlados con esta doble terapia. Se establecieron dos ramas de tratamiento: BDP/FF/GLI (100/6/10 μg) y BDP/FF (100/6 μg), de los que se administraron dos inhalaciones dos veces al día. Durante las primeras dos semanas, los pacientes reclutados del estudio fueron tratados con BDP/FF (100/6 μg) dos inhalaciones dos veces al día, y posteriormente fueron aleatorizados.

Se reclutó a un total de 1.628 pacientes, de los cuales 1.150 fueron aleatorizados: 579 a la triple combinación BDP/FF/GLI y 576 a la doble combinación BDP/FF, ambas presentaciones con dosis medias de GCI. De ellos, 576 en el grupo BDP/FF/GLI y 574 en el grupo BDP/FF recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio y fueron incluidos en el análisis de características basales y seguridad (Tabla 2 del Anexo). En cuanto a las características basales de los pacientes (ver Tabla 2 del Anexo), la media de edad fue de 52,5 años (DE: 12,3), el 61% eran mujeres, con una media de 25 años (DE: 12,8) desde el diagnóstico de asma. El 82,3% de los pacientes había presentado una exacerbación el año anterior. El 89,8% de los pacientes estaban en tratamiento con una combinación fija de GCI + LABA. La media de FEV1 pre-dosis era de 1,869 L (DE: 0,588) y del 59,9% (DE: 11,9). Con respecto al control del asma, la media de ACQ-7 de ambos grupos de tratamiento era de 2,3 puntos, equivalente a un mal control ($\geq 1,5$ puntos).

• Resultados

El estudio demostró que el tratamiento con BDP/FF/GLI (100/6/10 μg) tiene una eficacia superior respecto a la doble terapia con BDP/FF (100/6 μg) en pacientes con asma no controlada. El cambio en la FEV1 pre-dosis en la semana 26 respecto del basal mostró una diferencia media estadísticamente significativa a favor de BDP/FF/GLI en la población con ITT: 57 ml (IC95%: 15 a 99 ml; $p=0,008$). Para las exacerbaciones moderadas y graves, el riesgo relativo (RR) ajustado calculado a partir de las exacerbaciones observadas en cada grupo fue de 0,85 (IC95%: 0,73 a 0,99; $p=0,033$), lo que supone una reducción del 15,4% de las exacerbaciones moderadas-graves con BDP/FF/GLI. Los resultados de la variable principal se exponen en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de las variables principales del estudio TRIMARAN (8-10)

Variable Principal	BDP/FF/GLI	BDP/FF
<i>Variable principal 1 - FEV1 pre-dosis semana 26</i>		
Nº sujetos	557	553
Media FEV1 (L) (DE)	2,059 (0,662)	1,984 (0,697)
Variación media FEV1 (ml) (DE)	185 (155; 214)	127 (98; 157)
Diferencia media ajustada BDP/FF/GLI vs BDP/FF (ml) (IC 95%)	57 (15; 99) p = 0,008	
<i>Variable principal 2 - Exacerbaciones moderadas o graves</i>		
Tasa anual ajustada (IC 95%)	1,825 (1,634; 2,037)	2,157 (1,937; 2,402)
Relación de tasas ajustada (IC 95%)	0,846 (0,725; 0,987), p = 0,033	
Nº pacientes exacerbaciones/total (%)	337/575 (58,6 %)	379/574 (66,0 %)

BDP: Beclometasona dipropionato; FF: formoterol fumarato; GLI: glicopirronio bromuro; DE: desviación estándar; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; L: litros; IC: intervalo de confianza.

Los resultados de las tres variables secundarias principales fueron:

- Cambio en el FEV1 pico (0-3 h) post-dosis (semana 26) respecto al basal: la diferencia a favor de BDP/FF/GLI se establece en 0,084 L (IC95%: 0,04 a 0,129; p<0.001), estadísticamente significativa.
- Cambio de PEF matutino (semana 26) respecto el valor basal: diferencia a favor de BDP/FF/GLI de 8,456 L/min (IC95%: 3,643 a 13,269; p<0,001) estadísticamente significativa.
- La tasa de exacerbaciones graves en la semana 52 se analizó de forma conjunta con el ensayo TRIGGER (ver "Análisis conjunto de ambos ensayos clínicos" más adelante).

Para el resto de variables secundarias exploratorias y no ajustadas por multiplicidad, la triple terapia obtuvo mejoras en los valores espirométricos y en el tiempo transcurrido hasta las primera exacerbación moderada o grave, pero no en la mejora de síntomas a través del cuestionario ACQ-7, en la calidad de vida (HRQoL), en el uso de medicación de rescate, en los días sin asma ni en los criterios de asma controlada.

Estudio TRIGGER: GCI a dosis altas (8-10)

El objetivo de este estudio fue demostrar la superioridad de la adición de un LAMA a una doble combinación de GCI a dosis altas (800 µg/día de BDP) y un LABA, en pacientes mal controlados con esta doble terapia. Se constituyeron tres ramas de tratamiento (2:2:1): BDP/FF/GLI (200/6/10 µg); BDP/FF (200/6 µg), con una pauta de dos inhalaciones dos veces al día; y una rama abierta con BDP/FF (200/6 µg) dos inhalaciones dos veces al día junto con tiotropio 2,5 µg (TIO), con dos inhalaciones una vez al día. Los pacientes reclutados durante las primeras dos semanas del estudio fueron tratados con BDP/FF (200/6 µg) dos inhalaciones dos veces al día, y posteriormente fueron aleatorizados.

- Resultados

Las variables coprimarias obtuvieron los siguientes resultados:

- Frente a rama con terapia dual BDP/FF:
 - Cambio en el FEV1 pre-dosis (semana 26) respecto al basal: diferencia media ajustada a favor de BDP/FF/GLI se establece en 73 ml (IC del 95%: 26-120; p = 0,0025), estadísticamente significativa.
 - Tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves: razón de tasas ajustada 0,88 (IC95% 0,75-1,03; p= 0.11).

El objetivo principal de eficacia de este ensayo clínico no se cumplió, ya que la prueba de superioridad de la variable coprimaria de exacerbación moderada-grave, no alcanzó significación estadística.

Tabla 3. Resultados de las variables principales del Estudio TRIGGER (8-10)

Variable	BDP/FF/GLI	BDP/FF	BDP/FF/TIO
<i>FEV1 pre-dosis semana 26 (variable primaria)</i>			
Nº de pacientes	551	574	275
Media FEV1(ml)(DE)	1.979 (682)	1.912 (687)	2.023 (741)
Variación media FEV1 (mL)(DE)	229 (196; 263)	157 (123; 190)	274 (227; 321)
Diferencia media ajustada vs BDP/FF/GLI (mL) (IC 95%) Valor p	-	73 (26; 120) p=0,003	-45 (-103; 13) p=0,125
<i>Exacerbaciones moderadas o graves (variable primaria)</i>			
Tasa anual ajustada (IC 95%)	1,726 (1,543; 1,932)	1,963 (1,757; 2,192)	1,613 (1,373; 1,897)
Razón de tasas ajustada (IC 95%) Valor de p	-	0,880 (0,751; 1,030) p = 0,110	1,070 (0,878; 1,303) p = 0,502
Nº pacientes exacerbaciones / total (%)	323/571 (56,6%)	364/571 (63,7%)	162/287 (56,4%)

BDP: Beclometasona dipropionato; FF: formoterol fumarato; GLI: glicopirronio bromuro; DE: desviación estándar; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; L: litros; IC: intervalo de confianza.

El análisis secundario preespecificado de tiempo hasta la primera exacerbación moderada severa en el estudio TRIGGER mostró una reducción significativa de exacerbaciones a favor de BDP/FF/GLI 200/6/12,5 en comparación con BDP/FF 200/6 (HR: 0,799; IC95%: 0,688 a 0,929; p=0,003) (9).

Dentro de los análisis exploratorios, uno de ellos se hizo sobre un subgrupo de pacientes con limitación persistente al flujo aéreo, definido como una FEV1 ≤80% y un índice FEV1/FVC ≤ 0,7 tras la administración del broncodilatador. El laboratorio estudió este subgrupo de pacientes en el estudio TRIGGER dado que era el más comparable a los pacientes con asma incluidos en los

estudios PrimoTinA que evaluaban los efectos de añadir tiotropio al tratamiento doble con dosis altas de ICS/LABA (9). Aproximadamente el 60% de los sujetos de los grupos con BDP/FF/GLI y BDP/FF cumplían estos criterios. En este análisis y en este tipo de pacientes, se observaron diferencias en términos de tasa de exacerbaciones moderadas-graves a favor de BDP/FF/GLI, reduciéndose un 25,9% (RR: 0,741; IC95%: 0,611 a 0,900; p=0,002), y un 31,8% (RR: 0,682; IC95%: 0,494 a 0,940; p=0,019) de las graves. El tamaño del efecto en términos de reducción relativa de exacerbaciones graves en este análisis *post-hoc* (31,8%) fue numéricamente mayor que lo publicado en el análisis agrupado de los estudios PrimoTinA que estudiaron la eficacia de añadir tiotropio a una combinación doble de ICS/LABA (reducción del riesgo de exacerbaciones graves del -21 % frente a la terapia doble) (9).

Los resultados de las tres variables secundarias clave del brazo que comparó BDP/FF/GLI con BDP/FF, fueron los siguientes:

- Cambio en el FEV1 pico (0-3h) post-dosis (semana 26) respecto al basal: la diferencia a favor de BDP/FF/GLI se establece en 105 ml (IC95% 57-153 ml; p=0,0001), estadísticamente significativa.
- Cambio del PEF matutino (semana 26) respecto el valor basal : la diferencia a favor de BDP/FF/GLI se establece en 7,8 l/min IC95% (3 -12,6 l/min; p=0,0014), estadísticamente significativa.
- La tasa de exacerbaciones graves en la semana 52, se analizó de forma conjunta con el ensayo TRIGGER (ver "*Análisis conjunto de ambos ensayos clínicos*" más adelante).

Con relación al resto de variables secundarias, ninguna de las variables reportadas por los pacientes sobre el control del asma, así como del uso de la medicación de rescate, mejoraron al añadir un GLI a una doble terapia con BDP/FF. En cuanto a la calidad de vida (HRQoL) como variable exploratoria, a pesar de mejorar en todos los grupos de tratamiento, no hubo diferencias significativas entre BDP/FF y BDP/FF/GLI.

Análisis conjunto de ambos ensayos clínicos

Una de las variables secundarias clave predefinidas era el estudio conjunto de la tasa de exacerbaciones graves en la semana 52 a partir de los datos de ambos estudios TRIMARAN y TRIGGER.

Dado que el objetivo coprimario de tasa de exacerbaciones moderadas-graves en el ensayo TRIGGER no se alcanzó, los resultados de este análisis son meramente descriptivos y los valores de p son nominales (tabla 4).

Tabla 4. Exacerbaciones graves (variable secundaria principal, estudios TRIMARAN y TRIGGER) (9,10)

Variable	BDP/FF/GLI dosis medias y altas (n= 1.146)	BDP/FF dosis medias y altas (n= 1.145)
<i>Exacerbaciones graves (objetivo secundario principal)</i>		
Tasa anual ajustada (IC95%)	0,239 (0,206; 0,276)	0,310 (0,271; 0,354)
Razón de tasas (IC 95%) Valor de p	0,770 (0,636; 0,933) p = 0,008*	
Nº de pacientes con exb. grave/total (%)	209/1.146 (18,2 %)	

BDP: Beclometasona dipropionato; FF: formoterol fumarato; GLI: glicopirronio bromuro; IC: intervalo de confianza; exb: exacerbación; *: valor nominal.

El brazo con tiotropio

La intención inicial de incluir este brazo exploratorio en el estudio TRIGGER fue poder demostrar no inferioridad de la BDP/FF/GLI frente a la adición de TIO a una combinación de BDP/FF (con dosis altas de BDP). Este objetivo fue abandonado al no conseguir demostrar la superioridad en la variable coprimaria de exacerbaciones moderadas- graves en la semana 52. El objetivo de no inferioridad se demostró para la variable de FEV1 pre-dosis, pero no para la variable de exacerbaciones moderadas-graves, de manera que los datos solo tienen carácter exploratorio. Las diferencias observadas deben interpretarse con precaución, ya que no se puede descartar que se deban a azar.

La comparación de la triple combinación BDP/FF/GLI frente a rama con BDP/FF + TIO obtuvo los siguientes resultados en las variables coprimarias:

- Cambio en el FEV1 pre-dosis (semana 26): diferencia media ajustada -45ml (IC del 95%: -103 a 13; p= 0,13).
- La tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves: razón de tasas ajustada 1,07 (IC95% 0,88-1,30; p= 0,50).

Los resultados frente a las variables secundarias principales fueron los siguientes:

- Cambio en el FEV1 pico (0-3 h) post-dosis (semana 26) respecto al basal: diferencia media ajustada -33ml (IC95% -92 a 26 ml; p= 0,027).
- Cambio desde el valor basal en el PEF matutino (semana 26): diferencia media ajustada -0.2 l/min IC95% (-6 a 5,6 l/min; p=0,95).
- No se incluyeron los pacientes de la rama BDP/FF+TIPO (N=288) en el estudio conjunto de la tasa de exacerbaciones graves en la semana 52.

Seguridad (9,10)

El perfil de seguridad de BDP/FF/GLI se basa en los dos estudios principales fase III: TRIMARAN y TRIGGER. Un total de 1.147 pacientes con asma estuvieron expuestos a al menos una dosis de BDP/FF/GLI en los estudios TRIMARAN (N= 576) y TRIGGER (N=571). La media de duración del tratamiento fue de 354,6 días (DE \pm 51,2; rango 1-398) y 354,2 días (DE \pm 57,4; rango 9-400), respectivamente. El 73,6% y el 72,2% de los pacientes incluidos en los estudios TRIMARAN y TRIGGER, respectivamente, completaron las 52 semanas de tratamiento.

En general la proporción de pacientes que tuvieron eventos adversos (EA) fue similar en los cinco grupos de tratamiento y la mayoría fueron leves o moderados: 75% con BDP/FF/GLI a dosis medias, 79% con BDP/FF a dosis medias; 72% con BDP/FF/GLI a dosis altas, 77% con BDP/FF a dosis altas y 73% con BDP/FF/TIO, de los cuales el 4%, 3%, 5%, 4% y 6% estuvieron relacionados con el tratamiento de estudio (RAM), respectivamente (10).

El EA más frecuente en todos los grupos de tratamiento fue la exacerbación por asma, con menor incidencia en las ramas con BDP/FF/GLI (59% a dosis medias y 57% a dosis altas) que con BDP/FF (66% a dosis medias y 64% a dosis altas). Otros EA por orden decreciente de frecuencia fueron: nasofaringitis (11,4%), cefalea (5,7%) e infecciones virales en el tracto respiratorio (3,9%) (10). En cuanto a las RAM, la disfonía fue la más frecuente (1,2%), seguido por la candidiasis oral (0,5%), la xerostomía (0,4%), la prolongación del intervalo QT (0,2%: 6 casos) y la tos (0,15%) (10). Todas ellas están en línea con el perfil de seguridad ya conocido de BDP/FF/GLI y los esperados por el tratamiento con GCI, LABA y LAMA. La única para la que se encontró relación dosis-efecto fue la candidiasis oral y la potencia del GCI (10).

La incidencia de EA graves fue similar entre los distintos grupos de tratamiento: 5% con BDP/FF/GLI a dosis medias, 4% con BDP/FF a dosis medias; 5% con BDP/FF/GLI a dosis altas, 6% con BDP/FF a dosis altas y 5% con BDP/FF/TIO, siendo las exacerbaciones el más frecuente, con 11 casos en el ensayo TRIMARAN (1% en cada uno de los grupos) y 28 en TRIGGER (2% en cada uno de los grupos). El otro EA grave fue la neumonía, con 3 casos en el grupo BDF/FF a dosis media (1%), y 10 casos (1%) en todas las ramas del estudio TRIGGER. En cuanto a las RAM moderadas-graves, en total se contabilizaron 4 en ambos estudios: 1 fibrilación auricular (BDP/FF/GLI a dosis medias); 1 candidiasis esofágica (BDP/FF/GLI a dosis altas); 1 neumonía y 1 glaucoma de ángulo cerrado (BDP/FF a dosis altas). A pesar de ello, no supusieron ningún cambio en el tratamiento de estudio (10).

La frecuencia de EA cardiovasculares mayores (CV) entre los grupos de tratamiento fue de un 1% o inferior. En el estudio TRIMARAN se observaron más EA CV en la rama con BDP/FF/GLI que con BDP/FF (4 vs 1), mientras que en el estudio TRIGGER fue igual (3 evento). No se describió ninguno en la rama con BDP/FF/TIO (10).

En lo referente a la tasa de discontinuación, fue muy baja en las 5 ramas de tratamiento (1%), con un total de 23 pacientes (10).

Un total de cinco pacientes sufrieron eventos adversos que llevaron a la muerte en 3 de los 5 grupos de estudio: 3 en el ensayo TRIMARAN en la rama con BDP/FF/GLI a dosis medias (fallo ventricular, pancreatitis aguda y cáncer gástrico) y 2 en ensayo TRIGGER: 1 en la rama BDP/FF/GLI a dosis altas (hemorragia cerebral), y 1 BDP/FF a dosis altas (muerte súbita). Ninguna de ellas se relacionó con el tratamiento de estudio (9,10).

DISCUSIÓN

La eficacia de la triple terapia BDP/FF/GLI en un inhalador presurizado ha sido evaluada en dos ensayos clínicos fase III de 52 semanas de duración: TRIMARAN y TRIGGER en pacientes con asma no controlada con el tratamiento con GCI/LABA y riesgo de sufrir exacerbaciones. En cada uno de estos dos estudios se ha comparado la triple combinación BDP/FF/GLI frente a la doble BDP/FF en dosis equipotentes de GCI. El diseño de ambos estudios es muy similar excepto en dos aspectos: la dosis administrada GCI en cada estudio (400 µg/día vs. 800 µg BDP/día de partículas finas) y la población de estudio (pacientes con asma no controlado a dosis medias o altas de CGI).

En general, los pacientes incluidos en ambos estudios fueron similares en cuanto a características demográficas, función pulmonar y sintomatología en los distintos grupos de tratamiento, y pueden considerarse representativos de la población con asma persistente moderada/grave con historia de al menos una exacerbación asmática en el último año [escalones 4 y 5 de las guías GINA (2) y GEMA (1), respectivamente]. Se excluyeron a pacientes con antecedentes cardíacos, lo cual puede afectar a la validez externa del estudio en cuanto a seguridad, dado que éstos pacientes son más propensos a presentar efectos adversos cardiovasculares, en particular taquiarritmias asociadas al tratamiento con LABA y LAMA.

El objetivo principal de ambos estudios fue demostrar la superioridad de la adición de GLI a dosis fijas a la combinación de BDP/FF en un mismo inhalador. Esto se consiguió en el estudio TRIMARAN pero no en el estudio TRIGGER, ya que la prueba de superioridad de la variable coprimaria de exacerbación moderada-grave no alcanzó significación estadística.

La Directriz europea sobre el desarrollo clínico de medicamentos con combinaciones a dosis fijas (14) propone que, para estudiar la adición de un componente a una combinación, se debe demostrar la superioridad de la misma. Para ello, se estableció un procedimiento de evaluación jerarquizado de los resultados, de manera que se debía alcanzar la superioridad de las variables siguientes:

1. cambio desde el valor basal en el FEV1 antes de la dosis en la semana 26 y la tasa de exacerbaciones moderadas y graves durante 52 semanas (variables coprimarias);

2. cambio desde el valor basal en el FEV1 pico de 0-3 h en la semana 26 (variable secundaria clave 1);
3. cambio desde el valor basal en el PEF matutino durante 26 semanas (variable secundaria clave 2);
4. tasa anual de las exacerbaciones graves durante 52 semanas en el análisis (variable secundaria clave 3)

Por lo tanto, de acuerdo con esta Directriz europea (14), la superioridad por la adición de GLI a LABA/ICS a dosis altas no se demostró, ya que la jerarquía preestablecida para la evaluación de los resultados no se consiguió, y el error de tipo I no puede descartarse. Como consecuencia, los resultados de exacerbaciones moderadas y graves de la variable coprimaria y las secundarias principales deben considerarse únicamente descriptivas y los valores de significación estadística resultantes como nominales (9).

Cabe destacar que, según indica la Directriz sobre investigación clínica de medicamentos para el tratamiento del asma y la EPOC (13), como norma general, para que un nuevo fármaco broncodilatador de acción prolongada se administre como medicación concomitante con GCI, debe demostrarse un efecto favorable tanto en la función pulmonar como en las exacerbaciones.

El laboratorio solicitante presentó diversos análisis post-hoc de carácter exploratorio, tras no alcanzar significación estadística el análisis de exacerbaciones en el estudio TRIGGER, con el fin de aportar información sobre la eficacia en el grupo de pacientes de mayor gravedad (grupo 5 GINA/GEMA) (1). En el análisis post hoc en pacientes con obstrucción al flujo aéreo, que era el subgrupo más comparable a los pacientes incluidos en los estudios PrimoTinA con tiotropio, el tamaño del efecto en términos de reducción relativa de exacerbaciones graves (-32%) con la dosis alta de BDP/FF/GLI fue numéricamente mayor que lo publicado en el análisis agrupado de los estudios PrimoTinA, que estudiaron la eficacia de añadir tiotropio a una combinación doble de ICS/LABA (reducción del riesgo de exacerbaciones graves del -21 % frente a la terapia doble) (9). Estos datos deben ser interpretados con cautela, puesto que no estaban predefinidos en el estudio inicial, están sujetos a sesgo de selección, no se analizó la heterogeneidad del efecto en comparación al resto de la población de estudio y son exploratorios. En cualquier caso, el CHMP consideró que los resultados primarios de eficacia y los análisis post-hoc exploratorios presentados por la compañía para la triple combinación con dosis alta de ICS eran lo suficientemente sólidos y convincentes para respaldar la autorización de la dosis alta (9).

El ensayo TRIGGER incluyó un tercer grupo de tratamiento con BDP/FF/TIO. La intención original era emplear esta rama abierta para determinar la no inferioridad frente a BDP/FF/GLI, pero se abandonó este propósito al no alcanzarse uno de los objetivos primarios, por lo que los datos referentes a este grupo de tratamiento deben considerarse también únicamente exploratorios.

En lo que respecta al perfil de seguridad, éste es consistente con el ya conocido para los componentes de esta combinación, siendo las exacerbaciones y la nasofaringitis los EA más frecuentes. La incidencia y gravedad de EA y RAM fue similar entre los distintos grupos de tratamiento. Asimismo, las tasas de discontinuación del tratamiento y mortalidad fueron muy bajas.

La asociación de los tres componentes en un único dispositivo podría suponer una ventaja potencial frente al uso en dos inhaladores por separado en la adherencia terapéutica. Sin embargo, no hay estudios a este respecto llevados a cabo con BDP/FF/GLI, y el brazo exploratorio con TIO del estudio TRIGGER no pudo corroborar esta presunción porque, debido a la monitorización diaria del uso de medicación del estudio, todos los pacientes tuvieron una alta adherencia al tratamiento (>90%), lo cual dificultó observar la posible ventaja de la triple terapia en un dispositivo frente a varios dispositivos por separado. Entre las alternativas disponibles de triple terapia para la indicación de asma moderada-grave en un solo dispositivo, aparte de BDP/FF/GLI, se encuentra autorizada mometasona furoato/indacaterol acetato/glicopirronio bromuro (MF/IND/GLI). La necesidad de dos administraciones diarias de BDP/FF/GLI podría suponer un inconveniente frente a la alternativa de MF/IND/GLI, que se presenta en inhalador de polvo seco que solo requiere una administración diaria (11), mientras que la formulación de BDP/FF/GLI en dispositivo MDI podría suponer una ventaja, ya que permite su utilización con cámara espaciadora para pacientes con dificultad para inhalación de polvo seco. Además, BDP/FF/GLI se ha autorizado en pacientes no controlados con dosis medias o altas de GCI+LABA (escalón 4 y 5 de la guía GEMA, respectivamente), mientras que MF/IND/GLI (con dosis altas de MF) solo se ha autorizado en pacientes no controlados con dosis altas de GCI+LABA.

De acuerdo con la guía NICE (3), solo se contempla la adición del LAMA cuando el asma no está controlado con GCI/LABA a dosis altas, combinado o no con terapia MART. Según la versión más reciente de la guía GEMA (1), en pacientes con asma no controlada a pesar del tratamiento con ICS/LABA a dosis medias (escalón 4), podría considerarse la triple terapia con ICS a dosis medias, LABA y LAMA (TIO o GLI) (1). No obstante, esta opción no se ha comparado con la estrategia habitual de GCI a dosis altas y LABA, de probada eficacia en la prevención de las exacerbaciones graves, por lo que la triple terapia en el escalón 4 es difícil de posicionar hasta que no se realicen estudios adecuados (1,12).

En el ensayo TRIMARAN se incluyeron pacientes mal controlados con una dosis media de GCI+LABA, y se añadió el GLI en vez de optimizar el tratamiento aumentando la dosis del GCI, que es lo habitualmente recomendado (3). El ensayo TRIGGER incluyó pacientes mal controlados con una dosis alta de GCI+LABA, que se supone que obtendrían un mayor beneficio por la adición de GLI, pero el estudio no pudo demostrarlo.

No existen comparaciones frente a otras alternativas recomendadas en pacientes no controlados con dosis altas

de GCI/LABA, tales como la combinación triple de MF/IND/GLI, también autorizada recientemente en la indicación de asma no controlado según escalón 5 de la guía GEMA (11), ni frente a azitromicina, teofilina o ARLT, que son otras opciones consideradas en la guía GEMA (1). Una revisión sistemática y dos meta-análisis publicados recientemente sugieren un beneficio de las triples terapias con ICS a dosis altas en comparación con las dosis medias en asma grave, sin que existan diferencias significativas entre ellas (15-17). No obstante, en ausencia de comparaciones directas apropiadas, no es posible dilucidar si existen diferencias relevantes en eficacia o seguridad entre dichas terapias.

CONCLUSIÓN

La triple combinación de BDP/FF/GLI a dosis medias (100/6/10 µg) y altas de GCI (200/6/10 µg) en solución para inhalación en envase a presión ha sido autorizada como tratamiento de mantenimiento en adultos con asma moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un GCI a dosis medias/altas, respectivamente, y un LABA, y que han experimentado una o más exacerbaciones asmáticas en el año anterior.

De las dos variables coprimarias de eficacia analizadas, la mejora en la función pulmonar de BDP/FF/GLI frente a BDP/FF en los estudios principales fue modesta (57 ml de mejora en FEV1 valle en el estudio TRIMARAN y 73 ml en el estudio TRIGGER). La disminución de las exacerbaciones moderadas-graves en la semana 52, segunda variable coprimaria, no alcanzó significación estadística en el estudio TRIGGER, por lo que no se pudo concluir la superioridad de la triple combinación. En los estudios se excluyeron a pacientes con antecedentes cardíacos.

Entre las limitaciones del desarrollo clínico de la triple terapia con BDP/FF/GLI a dosis medias, destaca que no se ha comparado con la estrategia habitual de GCI a dosis altas y LABA, de probada eficacia en la prevención de exacerbaciones graves, por lo que la triple terapia a dosis medias de GCI es difícil de posicionar hasta que no se realicen estudios comparativos adecuados (12). Asimismo, salvo una comparación con TIO en uno de los estudios principales (sin poder estadístico suficiente para demostrar superioridad o no-inferioridad), no existen comparaciones frente a otras alternativas recomendadas en pacientes no controlados con dosis altas de GCI/LABA, tales como la combinación triple de MF/IND/GLI, también autorizada recientemente en la indicación de asma no controlado con GCI a dosis altas, ni frente a azitromicina, teofilina o ARLT. La necesidad de dos administraciones diarias de BDP/FF/GLI podría suponer un inconveniente frente a la alternativa de MF/IND/GLI, que se presenta en inhalador de polvo seco que solo requiere una administración diaria (11), mientras que la formulación de BDP/FF/GLI en dispositivo MDI podría suponer una ventaja, ya que permite su utilización con cámara espaciadora para pacientes con dificultad para inhalación de polvo seco.

En conclusión, a partir de los resultados de los estudios TRIMARAN y TRIGGER, la triple combinación BDP/FF/GLI a dosis altas podría considerarse una alternativa más en el tratamiento de pacientes con asma no controlados adecuadamente con una combinación de mantenimiento de un LABA y un GCI a dosis altas, y que han experimentado una o más exacerbaciones por asma en el año anterior. En cuanto a la triple combinación BDP/FF/GLI a dosis medias, no se dispone de datos comparativos frente al tratamiento habitual de combinación de LABA y GCI a dosis altas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de **financiación** para el medicamento **TRIMBOW® 172 microgramos/5 microgramos/9 microgramos** (dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol dihidrato, glicopirronio) en el tratamiento de mantenimiento del asma en adultos que no están adecuadamente controlados con una combinación de mantenimiento de un agonista beta2 de acción prolongada y una dosis media de corticoesteroide inhalado y que han experimentado una o más exacerbaciones asmáticas en el año anterior. La financiación se restringe al tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con asma grave ya en tratamiento con una triple terapia inhalada compuesta por un corticoide inhalado, un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada mediante el uso de distintos inhaladores, en los que, tras evaluar su situación clínica y grado de control del asma, no se considere adecuada la reducción del tratamiento inhalado.

Asimismo, la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de **no financiación** para la nueva indicación de **TRIMBOW® 87 microgramos/5 microgramos/9 microgramos** (dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol dihidrato, glicopirronio) en el tratamiento de mantenimiento del asma en adultos que no están adecuadamente controlados con una combinación de mantenimiento de un agonista beta2 de acción prolongada y una dosis media de corticoesteroide inhalado y que han experimentado una o más exacerbaciones asmáticas en el año anterior.

REFERENCIAS

1. GEMA 5.2. Guía española para el manejo del asma. Disponible en: <http://www.gemasma.com> [Acceso mayo 2022].
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2021. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [Acceso: mayo 2021].
3. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. National Institute for Health and Care excellence. NICE guideline [NG80] last review march 2021. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>. (acceso en julio de 2021).
4. Gómez-Sáenz JT, Gérez-Callejas MJ, Hidalgo-Requena A, Ginel-Mendoza L, González-Aguilera J, Quintano-Jiménez JA. Mortalidad por asma en España, 1990-2015. *Semergen*. 2019; 45: 449-57.
5. Chen W, FitzGerald JM, Lynd LD, Sin DD, Sadatsafavi M. Long-Term Trajectories of Mild Asthma in Adulthood and Risk Factors of Progression. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 2024-2032.
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43: 343-73.
7. Ficha técnica de Spiriva Respimat (tiotropio). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69589/FT_69589.html [Acceso: mayo 2021]
8. Ficha técnica de Trimbow (beclometasona dipropionato, formoterol fumarato y glicopirronio). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171208007/FT_1171208007.pdf [Acceso: mayo 2021].
9. Informe de evaluación público europeo (EPAR) de Trimbow. Procedimiento EMEA/H/C/004257/X/0008/G. Extensión de indicación en asma. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-x-0008-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf [Acceso: mayo 2021]
10. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394: 1737-49.
11. Ficha técnica de Enerzair Breezhaler (mometasona furoato, indacaterol y glicopirronio). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201438002/FT_1201438002.html [Acceso: mayo 2021]
12. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. *Eur Respir J*. 2021: 2004233.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev.1

14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. EMA/CHMP/158268/2017.
15. Agusti A, Fabbri L, Lahousse L, Singh D, Papi A. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications. *Allergy*. 2022;77:1105-13.
16. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of phase III studies. *Eur Respir J*. 2021;58:2004233.
17. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Jun 22;325(24):2466-2479.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodo de la red REvalMed: Nodo de Patología cardiovascular y factores de riesgo C-V, hematología no oncológica y respiratorio. Subnodo de: Respiratorio

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Beclometasona dipropionato (BDP)/ formoterol fumarato (FF)/ glicopirronio bromuro (GLI)	Tiotropio (TIO)	Mometasona furoato (MF)/ indacaterol acetato (IND)/ glicopirronio bromuro (GLI)
Presentación	Trimbow® (8)	Spiriva respimat® (7)	Enerzair® (11)
Posología	87 µg BECL/5 µg FOR/9 µg GLI 172 µg BECL /5 µg FOR /9 µg GLI (2 inhalaciones/12 horas) Dispositivo inhalador de cartucho presurizado de partículas finas	5 microgramos/día (2 inhalaciones/día) Dispositivo Respimat® (inhalador de niebla fina)	136 µg MF/114 µg IND/46 µg GLI (1 cápsula inhalada/día) Dispositivo Breezhaler® (inhalador de polvo seco)
Indicación aprobada en FT o no	Sí, indicado en el tratamiento de mantenimiento del asma en adultos que no están adecuadamente controlados con una combinación de mantenimiento de un LABA y un GCI a dosis medias o altas y que han experimentado una o más exacerbaciones asmáticas en el año anterior. También indicado en EPOC	Sí, indicado como tratamiento broncodilatador adicional de mantenimiento en pacientes a partir de 6 años con asma grave que hayan experimentado al menos una exacerbación grave de asma en el año anterior. También indicado en EPOC	Sí, indicado en el tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes adultos que no están controlados adecuadamente con una combinación de mantenimiento de un LABA y un GCI a dosis alta, que han experimentado una o más exacerbaciones por asma en el año anterior.
Efectos adversos	Los propios de los GCI, LABA y antimuscarínicos de acción prolongada (ver columna TIO).	Los propios de los antimuscarínicos de acción prolongada (sequedad de boca, glaucoma, estreñimiento, obstrucción, retención urinaria, etc.)	Los propios de los GCI, LABA y antimuscarínicos de acción prolongada (ver columna TIO).
Utilización de recursos*		Terapia añadida a la combinación de GCI y LABA	
Conveniencia**	Administración en un solo dispositivo	Administración de varios fármacos por separado en diferentes inhaladores	Administración en un solo dispositivo
Otras características diferenciales	Las presentaciones autorizadas contienen dosis medias y altas de BDP	Puede combinarse con GCI a dosis medias y altas	La presentación autorizada contiene dosis altas de MF

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonistas β_2 adrenérgicos de larga duración

Tabla 2. Características basales (estudio TRIMARAN y TRIGGER) (9,10).

Variable	Estudio TRIMARAN			Estudio TRIGGER			
	BDP/FF/GLI (n= 576)	BDP/FF (n= 574)	Total (n =1.150)	BDP/FF/GLI (n= 571)	BDP/FF (n= 573)	BDP/FF/TIO (n=287)	Total (n =1.431)
Edad (años) (DE)	52,6 (12,4)	52,5 (12,2)	52,5 (12,3)	53,1 (12,2)	54,0 (11,9)	51,6 (12,3)	53,2 (12,1)
Mujeres (%)	355 (61,6)	353 (61,5)	708 (61,5)	359 (62,9)	328 (57,2)	184 (64,1)	871 (60,9)
IMC, kg/m ²	28 (4,81)	27,9 (5,07)	ND	28,4 (5,14)	28,7 (5,87)	28,5 (5,21)	ND
Exacerbaciones en el año previo:							
1	474 (82%)	473 (82%)	ND	439 (77%)	452 (79%)	229 (80%)	ND
>1	102 (18%)	101 (18%)	ND	132 (23%)	121 (21%)	58 (20%)	ND
Media de exacerbaciones en el año previo (DE)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	ND	ND	ND	
Media FEV1 pre-BRD (L) (DE)	1,869 (0,582)	1,869 (0,594)	1,869 (0,588)	1,746 (0,551)	1,750 (0,567)	1,743 (0,570)	1,747 (0,561)
Media FEV1 pre-BRD (%) (DE)	60,2 (11,9)	59,6 (12,0)	59,9 (11,9)	57,2 (12,6)	56,9 (13,1)	56,7 (12,5)	57,0 (12,8)
Reversibilidad de FEV1 post-BRD (%) (DE)	32,53 (24,72)	30,80 (20,53)	31,66 (22,73)	33,23 (20,21)	33,87 (21,87)	34,89 (26,99)	33,82 (22,37)
ACQ-7 (DE)	2,3 (0,52)	2,3 (0,53)	ND	2,5 (0,53)	2,4 (0,54)	2,4 (0,53)	ND
PEF matutino (L/min) (DE)	297 (107,5)	299 (106,0)	ND	279 (104,2)	275 (101,2)	287 (106,4)	ND

BDP: Beclometasona dipropionato; FF: formoterol fumarato; GLI: glicopirronio bromuro; DE: desviación estándar; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; BRD: broncodilatador; L: litros; PEF: flujo espiratorio pico; ND: dato no disponible.