

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Beclometasona /Formoterol / Glicopirronio (Trimbow®) en EPOC.

IPT, 47/2018. V2

Fecha de publicación: 10 de marzo de 2020<sup>†</sup>

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad caracterizada por síntomas respiratorios (disnea, tos y/o expectoración) y limitación persistente al flujo aéreo, pudiendo cursar con periodos puntuales de empeoramiento agudo, denominados exacerbaciones (1). La EPOC se asocia generalmente a una exposición continuada a partículas o gases nocivos, principalmente al humo del tabaco. La prevalencia en la población española de 40 a 80 años es del 10,2% (15,1% en hombres y 5,7% en mujeres) y constituye la 4ª causa de muerte en España, produciendo unas 29.000 muertes al año (2,3).

Los criterios clínicos diagnósticos incluyen la presencia de disnea, tos crónica o producción de esputo y/o con antecedentes de exposición a factores de riesgo para la enfermedad. Para establecer el diagnóstico en este contexto clínico, es necesaria una espirometría, confirmando la existencia de una limitación persistente al flujo aéreo y, por tanto, de EPOC por la presencia de un cociente FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) /FVC (capacidad vital forzada) post-broncodilatador inferior a 0,70 (4).

La valoración del pronóstico y repercusiones de la EPOC combina la evaluación de la sintomatología, la clasificación espirométrica del paciente y el riesgo de exacerbaciones (1).

La GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) (1) establece cuatro estadios en función de la gravedad de la limitación del flujo aéreo: GOLD 1 (limitación leve, FEV<sub>1</sub> ≥80% del valor predicho), GOLD 2 (limitación moderada, 50% ≤ FEV<sub>1</sub> <80% del valor predicho), GOLD 3 (limitación grave, 30% ≤ FEV<sub>1</sub> <50% del valor predicho) y GOLD 4 (limitación muy grave; FEV<sub>1</sub> < 30% del valor predicho). Teniendo en cuenta la sintomatología y las exacerbaciones del paciente, se determinan además cuatro grupos (ABCD) que sirven de guía para establecer las diferentes estrategias terapéuticas. La guía GOLD (1) propone separar la valoración de la limitación al flujo aéreo de la clasificación ABCD, debido a que la correlación entre el FEV<sub>1</sub>, los síntomas y el deterioro del estado de salud del paciente es débil (5,6) y con el objetivo de simplificar la clasificación (1):

- A: ninguna o 1 exacerbación/año que no requiera hospitalización y pocos síntomas [0-1 en la escala de disnea modificada del "Medical Research Council" (mMRC), o puntuación <10 en el cuestionario "COPD Assessment Test" (CAT)] (7,8).
- B: ninguna o 1 exacerbación/año que no requiera hospitalización y más síntomas (mMRC ≥ 2 o CAT ≥10).
- C: ≥ 2 exacerbaciones/año o ≥1 exacerbación/año que requiera hospitalización y pocos síntomas (mMRC 0-1 o CAT <10).
- D: ≥ 2 exacerbaciones/año o ≥1 exacerbación/año que requiera hospitalización y más síntomas (mMRC ≥2 o CAT ≥10).

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 20 de diciembre de 2019

La primera medida en el abordaje terapéutico de los pacientes con EPOC es el abandono del hábito tabáquico. Dado que ningún tratamiento farmacológico ha demostrado de manera concluyente modificar el deterioro a largo plazo de la función pulmonar, los objetivos del tratamiento van dirigidos a reducir los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. El tratamiento debe individualizarse según la gravedad de los síntomas, el riesgo de exacerbaciones y la respuesta a los diversos tratamientos.

La base del tratamiento farmacológico de la EPOC estable son los broncodilatadores inhalados (agonistas β<sub>2</sub> o anticolinérgicos). En los pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con broncodilatadores de acción corta, se utilizan los agonistas β<sub>2</sub> de larga duración (LABA) y/o los anticolinérgicos de larga duración (LAMA), junto con o sin corticosteroides inhalados (CSI) en aquellos pacientes que presenten exacerbaciones de forma frecuente. Antes de concluir que un tratamiento es insuficiente, deben evaluarse la técnica del uso del inhalador, así como la adherencia al tratamiento (1).

### BECLOMETASONA / FORMOTEROL / GLICOPIRRONIO (TRIMBOW®) (9)

Beclometasona dipropionato/ formoterol fumarato/ glicopirronio bromuro (BDP/FF/GB) (Código ATC: R03AL09) es una combinación a dosis fijas de un CSI, un LABA y un LAMA que ha sido autorizada como tratamiento de mantenimiento en adultos con EPOC de moderada a grave que no están adecuadamente controlados con la combinación de un CSI y un LABA (autorización inicial) o con la combinación de un LABA más LAMA (ampliación de la indicación derivada de los resultados del estudio Tribute) (9-11).

Se presenta como una solución para inhalación en envase a presión [inhalador presurizado de dosis medida (pMDI) de partículas ultrafinas]. La posología recomendada es de dos inhalaciones dos veces al día. Cada dosis liberada por la boquilla proporciona 87 mcg de BDP, 5 mcg de FF dihidrato y 9 mcg de glicopirronio (equivalentes a 11 mcg de GB), que se corresponde con una dosis medida de 100 mcg, 6 mcg y 10 mcg (equivalentes a 12,5 de GB), respectivamente.

Se trata de un tratamiento de mantenimiento que no debe ser utilizado como tratamiento de rescate para los episodios agudos de broncoespasmo y que no está indicado en el tratamiento del asma.

En España, la combinación BDP/FF está autorizada en el tratamiento de la EPOC a las mismas dosis y posología recomendada (Foster® y Formodual®). También existen presentaciones con GB como monocomponente o en asociación con un LABA (indacaterol) a la dosis de 55 mcg equivalentes a 44 mcg de glicopirronio (dosis liberada), siendo la posología recomendada de una inhalación diaria en ambos casos.

### Farmacología (9)

Beclometasona es un glucocorticoide que, a las dosis recomendadas, tiene efecto antiinflamatorio sobre los pulmones. Su acción se debe a su unión a los receptores glucocorticoides del citoplasma celular, dando lugar a un aumento en la transcripción de genes codificantes para proteínas antiinflamatorias.

Formoterol es un agonista β<sub>2</sub> adrenérgico que produce relajación de la musculatura lisa bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías aéreas.

Glicopirronio bromuro es un antagonista de los receptores muscarínicos de larga duración que bloquea la acción broncoconstrictora de la acetilcolina sobre las vías aéreas, produciendo su dilatación.

### Eficacia (10, 11)

El programa de desarrollo clínico (fase III) incluye dos estudios principales: TRILOGY (Triple 5) y TRINITY (Triple 6).

Posteriormente a la primera autorización se han evaluado e incluido en ficha técnica los resultados obtenidos en el estudio TRIBUTE (11,12).

Estudio TRILOGY (N=1.368) (10,13)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego y con control activo de 52 semanas de duración.

Los objetivos principales fueron demostrar la superioridad de la combinación BDP/FF/GB 100/6/12,5 mcg frente a BDP/FF 100/6 mcg (dosis medidas; inhalador pMDI de partículas extrafinas) en la función pulmonar y en el grado de disnea. Este estudio fue diseñado para cumplir con los requerimientos de la guía de combinación a dosis fijas para ensayos clínicos confirmatorios (14) y demostrar la contribución del componente GB a la combinación a dosis fijas BDP/FF.

Los pacientes debían cumplir, los siguientes criterios de inclusión: edad  $\geq$  40 años, diagnóstico de EPOC con FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador  $<$ 50% del valor predicho y FEV<sub>1</sub>/ FVC  $<$ 0,70, fumadores o ex-fumadores con una historia de tabaquismo de al menos 10 paquetes-año, con al menos una exacerbación de EPOC moderada (aquella que requiere tratamiento con corticoides sistémicos y/o antibióticos) o grave (requiere hospitalización u ocasiona la muerte) en los 12 meses anteriores, en tratamiento con CSI+LABA, CSI+LAMA, LABA+LAMA o LAMA durante al menos 2 meses antes del screening y sintomáticos con una puntuación CAT  $\geq$  10.

Fueron excluidos aquellos pacientes con diagnóstico actual de asma, antecedentes de rinitis alérgica o atopia, exacerbación de EPOC en las 4 semanas previas al screening, enfermedades cardiovasculares clínicamente relevantes (ej.: cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia cardíaca clases III/IV de la NYHA, prolongación del intervalo QT), glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática u obstrucción vesical que desaconsejaran el uso de anticolinérgicos. También se excluyeron a los pacientes en tratamiento con oxigenoterapia durante  $>$  12 h/día, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE)-4, antibióticos para el tratamiento de una infección del tracto respiratorio inferior, o con  $\beta$ -bloqueantes no cardioselectivos en las cuatro semanas previas al screening.

Durante el estudio se permitió el uso de salbutamol (100  $\mu$ g/inhalación) como medicación de rescate, salvo en las 6 horas anteriores a las evaluaciones espirométricas.

Los sujetos fueron aleatorizados con un esquema 1:1 para recibir BDP/FF/GB 100/6/12,5 mcg o BDP/FF 100/6 mcg. Todos los pacientes aleatorizados recibieron BDP/FF 100/6 mcg durante un periodo de preinclusión de dos semanas.

Las tres variables co-primarias de eficacia fueron: 1) cambio con respecto a los valores basales en FEV<sub>1</sub> pre-dosis, 2) cambio con respecto al valor basal en el FEV<sub>1</sub> a las 2 horas post-dosis; 3) puntuación en el índice transicional de disnea (TDI), todas ellas evaluadas a las 26 semanas.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron: a) el FEV<sub>1</sub> pre-dosis a la semana 52 y el porcentaje de respondedores (con un cambio en el FEV<sub>1</sub> pre-dosis  $>$  100 ml), a las semanas 26 y 52; b) el FEV<sub>1</sub> a las 2 horas post-dosis a la semana 52; d) la puntuación en el TDI a la semana 52 y el porcentaje de respondedores (con una diferencia igual o mayor a un punto) en las semanas 26 y 52; e) puntuación en el cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) y porcentaje de respondedores (descenso en la puntuación con respecto a los valores basales  $\geq$  4 puntos) en las semanas 26 y 52; f) porcentaje de días sin medicación de rescate y su uso (número de puffs diarios); g) tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves a

lo largo de las 52 semanas y tiempo hasta la primera exacerbación moderada-grave.

• Resultados

Se reclutaron un total de 1.812 sujetos, de los cuales 1.368 fueron aleatorizados: 687 a la combinación BDP/FF/GB y 681 a BDP/FF. En cada grupo, el 74 y 77% eran hombres con una media de edad de 63 y 64 años, respectivamente, y un tiempo medio desde el diagnóstico de EPOC de 7,7 años. La mayoría (77%) presentaba un valor para FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador entre el 30 y el 50% del valor predicho), mientras que el 23% tenía un valor inferior al 30%. La tasa de exacerbaciones en el año anterior era de 1,2 y la puntuación CAT de 20,8 en ambos brazos de tratamiento. La mayoría de los pacientes (73%) estaban en tratamiento con una combinación de CSI+LABA al inicio del estudio, el 15% con LABA+LAMA, el 11% con un LAMA en monoterapia y solamente el 1% estaba siendo tratado con CSI+LAMA.

*Función pulmonar*

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el FEV<sub>1</sub> pre-dosis a favor de la triple terapia a la semana 26 (variable co-primaria) y a la semana 52 (variable secundaria), de 81 ml y 63 ml, respectivamente (Tabla 1). Las diferencias también fueron estadísticamente significativas para el cambio en el FEV<sub>1</sub> a las 2 horas post-dosis, con una mejoría a las 26 semanas (variable co-primaria) de 117 ml y a las 52 semanas (variable secundaria) de 103 ml a favor de la triple terapia.

**Tabla 1. FEV<sub>1</sub> pre-dosis y FEV<sub>1</sub> 2 h post-dosis a las semanas 26 y 52, población ITT (Estudio TRILOGY)**

		BDP/FF/GB N=687	BDP/FF N=680
<b>FEV<sub>1</sub> pre-dosis (ml)</b>			
Cambio vs.basal : semana 26 (variable co-primaria)			
Media (IC 95%), valor p		82 (62 a 102) <0,001	1 (-19 a 21) 0,922
Dif. media (IC 95%), valor p	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF</b>	81 (52 a 109), <0,001	
Cambio vs.basal: semana 52 (variable secundaria)			
Media (IC 95%), valor p		71 (50 a 93) <0,001	8 (-14 a 30) 0,474
Dif. media (IC 95%), valor p	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF</b>	63 (32; 94), <0,001	
<b>FEV<sub>1</sub> 2 h post-dosis (ml)</b>			
Cambio vs. basal: semana 26 (variable co-primaria)			
Media (IC 95%), valor p		261 (240 a 283) <0,001	145 (123 a 166) <0,001
Dif. media (IC 95%), valor p	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF</b>	117 (86 a 147), <0,001	
Cambio vs. basal: semana 52 (variable secundaria)			
Media (IC 95%),		249 (226 a 273)	146 (122 a 170)
Dif. media (IC 95%), valor p	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF</b>	103 (69 a 137), <0,001	

El porcentaje de respondedores (cambio en el FEV<sub>1</sub> pre-dosis  $\geq$  100 ml) a la semana 26 fue del 41,8% en el grupo BDP/FF/GB y del 24,3% en el grupo BDP/FF (OR: 2,299, IC95%: 1,817; 2,910; p

<0,001) y, a la semana 52 fue del 37,7% en el grupo BDP/FF/GB y del 23,2% en el grupo BDP/FF (OR: 2,061, IC95%: 1,621; 2,620, p<0,001).

#### Sintomatología y calidad de vida relacionada con la salud

En el estudio TRILOGY se analizó también la puntuación obtenida en el TDI a la semana 26 (variable co-primaria) y a la semana 52 (variable secundaria), sin diferencias estadísticamente significativas en ambos tiempos entre ambos brazos de tratamiento (Tabla 2). El análisis de respondedores mostró un porcentaje superior de pacientes con una mejoría clínicamente relevante (aumento en la puntuación igual o mayor a un punto) a las semanas 26 y 52 en el grupo que recibió la triple terapia con diferencias estadísticamente significativas en la semana 26 (57,4% versus 51,8%; p = 0,027), pero no en la semana 52 (54% vs. 52%; p = 0,430).

La combinación BDP/FF/GB mostró diferencias estadísticamente significativas de -1,69 puntos vs. BDP/FF en el SGRQ a la semana 52, pero no a la semana 26 (Tabla 2). El porcentaje de pacientes respondedores (descenso en la puntuación  $\geq$  4 puntos) fue superior en el grupo BDP/FF/GB a las 26 y 52 semanas, con un 46,7% y un 43,2% frente a un 36,2% y un 35,9% en el brazo BDP/FF. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en ambos casos (OR: 1,521; IC95%: 1,211 a 1,911; p<0,001 y OR: 1,327; IC95%: 1,060 a 1,661; p=0,014, respectivamente).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento en cuanto al porcentaje de días sin medicación de rescate y a su utilización, medido mediante el número de puffs diarios (Tabla 2).

#### Exacerbaciones

La triple terapia BDP/FF/GB demostró ser superior a BDP/FF en la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves (variable secundaria), con una reducción estadísticamente significativa del 23% (Tabla 3).

Del mismo modo, el tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave fue superior en el brazo de tratamiento con la triple terapia en comparación a BDP/FF (HR: 0,803; IC95%: 0,668 a 0,967; p=0,020).

En un análisis post-hoc de la tasa anual de exacerbaciones según el número de exacerbaciones en los 12 meses previos, la triple terapia no produjo una reducción estadísticamente significativa en esta variable en aquellos pacientes que habían presentado una exacerbación en el año anterior (n=1.097), con un cociente de tasas ajustadas: 0,83; IC95%: 0,67 a 1,02; p=0,074. Por el contrario, en los pacientes con más de una exacerbación en el año previo (n=270) la triple terapia dio lugar a una reducción estadísticamente significativa del 33% (cociente de tasas ajustadas: 0,67; IC95%: 0,48 a 0,94; p=0,019).

**Tabla 2. Variables sintomáticas: TDI a la semana 26 (variable co-primaria) y a la semana 52 (variable secundaria) SGRQ a las semanas 26 y 52 y uso de medicación de rescate (variables secundarias), población ITT (Estudio TRILOGY)**

	BDP/FF/GB N=687	BDP/FF N=680
<b>TDI (variable co-primaria)</b>		
Semana 26 (variable co-primaria)		
Media (IC 95%)	1,71 (1,50 a 1,92)	1,50 (1,29 a 1,71)
Dif. media (IC 95%); valor p	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF</b>	0,21 (-0,08 a 0,51); 0,160
Semana 52 (variable secundaria)		
Media (IC 95%)	2,03 (1,81 a 2,55)	1,81 (1,59 a 2,04)
Dif. media (IC 95%); valor p	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF</b>	0,21 (-0,10 a 0,53); 0,186
<b>SGRQ (variable secundaria)</b>		
Cambio vs. basal: semana 26		
Media (IC 95%) valor p	-4,76 (-5,69 a -3,83) <0,001	-3,43 (-4,38 a -2,47) <0,001
Dif. media (IC 95%); valor p	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF</b>	-1,33 (-2,66 a 0,01); 0,051
Cambio vs. basal: semana 52		
Media (IC 95%) valor p	-5,12 (-6,18 a -4,06) <0,001	-3,43 (-4,51 a -2,35) <0,001
Dif. media (IC 95%); valor p	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF</b>	-1,69 (-3,20 a -0,17); 0,029
<b>% días sin medicación de rescate (variable secundaria)</b>		
Cambio vs. basal: media del período de tratamiento		
Media (IC 95%) valor p	5,01 (3,05 a 6,98) <0,001	2,36 (0,37 a 4,35) 0,020
Dif. media (IC 95%); valor p	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF</b>	2,65 (-0,14 a 5,45); 0,063
<b>Uso de medicación de rescate (puffs/día) (variable secundaria)</b>		
Cambio vs. basal: media del período de tratamiento		
Media (IC 95%) valor p	-0,15 (-0,26 a -0,04) 0,009	0,00 (-0,11 a 0,12) 0,958
Dif. media (IC 95%); valor p	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF</b>	-0,15 (-0,31 a 0,01), 0,062

**Tabla 3. Tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves (variable secundaria), población ITT (Estudio TRILOGY)**

	BDP/FF/GB N=687	BDP/FF N=680
Número (%) de pacientes con exacerbaciones	214 (31,1)	240 (35,3)
Número de exacerbaciones	288	353
Tasa ajustada de exacerbaciones por paciente/año	0,41	0,53
Cociente de tasas ajustadas (IC 95%); valor p	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF</b>	0,773 (0,647 a 0,924), 0,005

#### Estudio TRINITY (N=2.691) (10,15)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de tres grupos paralelos, doble ciego y con control activo y doble enmascaramiento (todos los pacientes utilizaron 2 inhaladores) de 52 semanas de duración. Los criterios de inclusión y exclusión fueron casi idénticos a los del estudio TRILOGY. Los pacientes fueron aleatorizados con un esquema 2:2:1 para recibir BDP/FF/GB 100/6/12,5 mcg, TIO 18 mcg o BDP/FF+TIO. Todos los pacientes aleatorizados recibieron TIO 18 mcg durante un periodo de run-in de

dos semanas. Al igual que en el estudio anterior, se permitió el uso de salbutamol como medicación de rescate.

El objetivo principal del estudio TRINITY fue demostrar la superioridad de BDP/FF/GB 100/6/12,5 mcg vs. Tiotropio (TIO) 18 mcg, en la variable principal de tasa de exacerbaciones moderadas y graves a las 52 semanas.

Los objetivos secundarios clave fueron: demostrar la superioridad de BDP/FF/GB vs. TIO así como la no inferioridad de BDP/FF/GB vs. BDP/FF+TIO en la variable secundaria clave de función pulmonar (cambio con respecto al valor basal en el FEV<sub>1</sub> pre-dosis a las 52 semanas). Se estableció un margen de no inferioridad de -50 ml.

Otras variables secundarias de eficacia fueron: el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave; el porcentaje de respondedores en cuanto al FEV<sub>1</sub> pre-dosis (cambio  $\geq 100$  mL) a las semanas 26 y 52; puntuación en el SGRQ y porcentaje de respondedores (descenso en la puntuación vs. basal  $\geq 4$  puntos en las semanas 26 y 52), el porcentaje de días sin medicación de rescate y su uso (número de puffs diarios).

- **Resultados**

En total se reclutaron 3.433 pacientes de los cuales se aleatorizaron 2.691: 1.078 a la combinación BDP/FF/GB, 1.075 a TIO y 538 a la combinación BDP/FF+TIO. El estudio incluyó un 75% de varones, con una media de edad de 63 años y un tiempo medio desde el diagnóstico de 8 años. El 21% de los sujetos presentaba un FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador inferior al 30% del valor predicho, mientras que el 79% se encontraba entre el 30% y el 50%. La tasa de exacerbaciones en el año anterior era de 1,2 a 1,3 y la puntuación CAT de  $\approx 22$ . La mayoría de los pacientes (70-75%) estaban en tratamiento con una combinación e CSI+LABA al inicio del estudio, el 12%-14% con un LABA+LAMA, el 10%-12% con un LAMA en monoterapia y solo el 3% estaba siendo tratado con CSI+LAMA (10).

#### Exacerbaciones

En comparación con TIO, el tratamiento con la triple terapia BDP/FF/GB produjo una reducción estadísticamente significativa en la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves de aproximadamente un 20%. Cuando se comparó con BDP/FF+TIO, no se encontraron diferencias (Tabla 4).

**Tabla 4. Tasa anual ajustada de exacerbaciones moderadas/graves (variable principal), población ITT (Estudio TRINITY)**

	BDP/FF/GB N=1.077	TIO N=1.074	BDP/FF+TI N=538
Número (%) de pacientes con exacerbaciones	351 (32,6)	383 (35,7)	167 (31,0)
Número de exacerbaciones	485	569	244
Tasa ajustada de exacerbaciones por paciente/año	0,457	0,571	0,452
Cociente de tasas ajustadas (IC 95%); valor p	<b>BDP/FF/GB vs. TIO</b>	0,801 (0,693 a 0,925); p=0,003	
	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF+TIO</b>	1,013 (0,846 a 1,214); p=0,887	

Los resultados en el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave (variable secundaria) favorecieron a la triple terapia BDP/FF/GB en comparación con TIO (HR: 0,836; IC95%: 0,723 a 0,966, p=0,015), sin que se apreciaran diferencias significativas en comparación con BDP/FF+TIO (HR: 1,055; IC95%: 0,877 a 1,269; p=0,569).

Se realizó un análisis preespecificado de la tasa anual de exacerbaciones según el número de exacerbaciones en los 12 meses anteriores. En los pacientes con una exacerbación la triple terapia mostró una reducción relativa del riesgo (RRR) del 16% vs. TIO, mientras que en los pacientes con más de una exacerbación previa la RRR fue del 28% vs. TIO. En la comparación vs. BDP/FF+TIO se obtuvieron resultados similares, con una RRR que tendía a ser mayor a favor de BDP/FF/GB en los pacientes que habían presentado más de una exacerbación en los 12 meses previos (RRR = 29%. que en pacientes con solo una exacerbación en los 12 meses previos (RRR=-14%) (15).

#### Función pulmonar

La combinación BDP/FF/GB fue superior a TIO en el FEV<sub>1</sub> pre-dosis a las 26 y 52 semanas (variable secundaria clave), con diferencias estadísticamente significativas de 51 ml y 61 ml, respectivamente. También demostró ser no inferior a la combinación BDP/FF+TIO a las semanas 26 y 52 (Tabla 5).

**Tabla 5. FEV<sub>1</sub> pre-dosis a las semanas 26 y 52 (variable secundaria clave) población ITT (Estudio TRINITY)**

	BDP/FF/GB N=1.077	TIO N=1.074	BDP/FF+TIO N=538
<b>FEV<sub>1</sub> pre-dosis (ml)</b>			
Cambio vs.basal: semana 26			
Media (IC 95%), valor p	75 (59 a 92) <0,001	24 (7 a 41) 0,005	86 (63 a 109) <0,001
Dif. Media (IC95%); valor p	<b>BDP/FF/GB vs. TIO</b>	51 (28 a 75); <0,001	
	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF+TIO</b>	-11 (-39 a 18), 0,461	
Cambio vs.basal: semana 52			
Dif. Media (IC 95%) valor p	82 (65 a 100); <0,001	21 (3 a 39) 0,019	85 (61 a 110) <0,001
Dif. Media (IC95%); valor p	<b>BDP/FF/GB vs. TIO</b>	61 (37 a 86); <0,001	
	<b>BDP/FF/GB vs. BDP/FF+TIO</b>	-3 (-33 a 27); 0,852	

El porcentaje de respondedores (cambio en el FEV<sub>1</sub> pre-dosis  $\geq 100$  ml) fue superior en el grupo que recibió BDP/FF/GB a las semanas 26 (39,1%) y 52 (37,9%) en comparación con TIO (28,5% y 27,5%, respectivamente), siendo las diferencias estadísticamente significativas en ambos casos (OR: 1,61; IC95%: 1,34 a 1,93, p<0,001 y OR: 1,62; IC95%: 1,35 a 1,95, p<0,001, respectivamente) (9).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en comparación con BDP/FF+TIO a las semanas 26 ni 52.

### Sintomatología y calidad de vida relacionada con la salud

BDP/FF/GB mostró una mejoría estadísticamente significativa en el SGRQ frente a TIO a la semana 52 con una reducción de 1,6 puntos (variable secundaria), aunque no a la semana 26 (Tabla 6). Por el contrario, hubo diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo BDP/FF/GB vs BDP/FF+TIO a las semanas 26 y 52 (Tabla 6).

El porcentaje de respondedores para el SGRQ (descenso en la puntuación  $\geq 4$  puntos) fue significativamente superior en el grupo de BDP/FF/GB en comparación con TIO tanto a la semana 26 (47,2% vs. 40,8%; OR: 1,32; IC95%: 1,10 a 1,57;  $p=0,002$ ) como en la semana 52 (45,9% vs. 39,4%; OR: 1,33; IC95%: 1,11 a 1,59;  $p=0,002$ ), pero significativamente inferior a la semana 26 en comparación con BDP/FF+TIO (47,2% vs. 51,3%; OR: 0,81; IC95%: 0,65 a 1,00;  $p=0,049$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas a la semana 52 (9).

En cuanto al porcentaje de días sin medicación de rescate y a su uso, se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a TIO, pero no vs. BDP/FF+TIO (Tabla 6).

**Tabla 6. SGRQ a las semanas 26 y 52 y uso de medicación de rescate (variables secundarias), población ITT (Estudio TRINITY)**

		BDP/FF/GB N=1.077	TIO N=1.074	BDP/FF+TIO N=538
<b>SGRQ</b>				
Cambio vs.basal: semana 26				
Media (IC 95%); valor p		-5,44 (-6,26 a -4,62); <0,001	-4,41 (-5,24 a -3,59); <0,001	-7,20 (-8,35 a -6,05); <0,001
Dif. media (IC 95% ); valor p	BDP/FF/GB vs. TIO	-1,03 (-2,19 a 0,14); 0,083		
	BDP/FF/GB vs. BDP/FF+TIO	1,76 (0,35 a 3,17); 0,014		
Cambio vs.basal: semana 52				
Media (IC 95%) valor p		-5,74 (-6,60 a -4,88) <0,001	-4,14 (-5,01 a -3,27) <0,001	-7,32 (-8,51 a -6,12) <0,001
Dif. media (IC 95% ); valor p	BDP/FF/GB vs. TIO	-1,60 (-2,82 a -0,38); 0,010		
	BDP/FF/GB vs. BDP/FF+TIO	1,57 (0,10 a 3,05); 0,036		
<b>% días sin medicación de rescate</b>				
Cambio vs.basal: media del período de tratamiento				
Media (IC 95%); valor p		13,91 (12,04 a 15,79) <0,001	5,19 (3,28 a 7,10) <0,001	14,75 (12,08 a 17,41) <0,001
Dif. media (IC 95% ); valor p	BDP/FF/GB vs. TIO	8,72 (6,05 a 11,40); <0,001		
	BDP/FF/GB vs. BDP/FF+TIO	-0,83 (-4,09 a 2,42); 0,616		
<b>Uso de medicación de recate (puffs/día)</b>				
Cambio vs. basal: media del período de tratamiento				
Media (IC 95%) valor p		-0,48 (-0,58 a -0,38) <0,001	0,10 (-0,01 a 0,20) 0,063	-0,54 (-0,68 a -0,40) <0,001
Dif. media (IC 95% ); valor p	BDP/FF/GB vs. TIO	-0,57 (-0,72 a -0,43); <0,001		
	BDP/FF/GB vs. BDP/FF+TIO	0,06 (-0,11 a 0,23); 0,495		

### Estudio TRIBUTE (N=1,532) (11,12)

TRIBUTE fue un ensayo de fase III de 52 semanas de duración en el que BDP/FF/GB se comparó con una combinación fija de indacaterol/glicopirronio bromuro (IND/GB) 85/43 mcg polvo para inhalación (cápsula dura), una inhalación una vez al día. Se realizó en una población de pacientes con EPOC igual a las de los ensayos TRILOGY y TRINITY.

El objetivo principal del estudio era demostrar que la triple terapia ICS/LAMA/LABA era superior a la terapia dual LAMA/LABA en términos de prevención de las exacerbaciones moderadas a graves.

La variable principal fue la tasa de exacerbaciones moderadas/graves a lo largo de 52 semanas de tratamiento. Las variables secundarias de eficacia fueron: 1) tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación moderada-grave y tiempo hasta la primera exacerbación grave 2) tasa de exacerbaciones moderadas y de exacerbaciones graves a lo largo de las 52 semanas 3) el FEV<sub>1</sub> pre-dosis a la semana 52 y el porcentaje de respondedores (con un cambio en el FEV<sub>1</sub> pre-dosis  $> 100$  ml), a las semanas 26 y 52; 4) puntuación en el cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) y porcentaje de respondedores (descenso en la puntuación con respecto a los valores basales  $\geq 4$  puntos) en las semanas 26 y 52; 5) porcentaje de días sin medicación de rescate durante las 52 semanas.

#### Resultados

Se incluyeron un total de 1.532 pacientes, de los cuales 764 recibieron BDP/FF/GB y 768 fueron tratados con IND/GB. Se incluyeron mayoritariamente varones (71,8%) con una media de edad de 65 años. Previamente a entrar en el estudio, el 81% tenía historia de una sola exacerbación en el año previo, y el 19% había presentado 2 o más exacerbaciones en dicho periodo. El 65% había sido tratado con un ICS, un 85% con un LABA y un 15% con un LAMA. La combinación más frecuentemente utilizada antes de entrar en el estudio fue la de LABA/ICS en el 61% de los pacientes.

#### Exacerbaciones

Durante 52 semanas de tratamiento, menos pacientes en el grupo BDP/FF/GB experimentaron exacerbaciones moderadas o graves (35,7%, 433 eventos) en comparación con IND/GB (37,5%, 485 eventos) (población ITT). La tasa de exacerbación ajustada por paciente por año fue menor con la triple terapia (0,504) en comparación con la terapia dual (0,595) (Tabla 7).

**Tabla 7. Resultados en exacerbaciones moderadas/graves (variable principal), población ITT (Estudio TRIBUTE)**

		BDP/FF/GB N=744	Indacaterol/GB N=739
Número (%) de pacientes con exacerbaciones		273(35,7)	288(37,5)
Número de exacerbaciones		433	485
Tasa ajustada de exacerbaciones por paciente/año (IC 95%)		0,504 (0,447-0,569)	0,595 (0,530-0,668)
BDP/FF/GB vs IND/GB	Cociente de tasas ajustadas (IC 95%);	0,848 (0,723-0,995)	
	valor p	0,043	

En un análisis preespecificado de la variable principal según el historial de exacerbaciones, hubo diferencias entre los grupos en los pacientes con un evento durante el año anterior (n = 1238; cociente

de tasas 0,80), pero no en los pacientes con dos o más eventos ( $n = 294$ ; cociente de tasas 0,96).

El tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave fue similar entre los dos grupos de tratamiento (HR: 0,91; IC95%: 0,76 a 1,06).

#### *Función pulmonar*

En comparación con IND/GB, BDP/FF/GB mejoró el FEV<sub>1</sub> predosis promedio a lo largo del periodo de tratamiento de 52 semanas en 22 ml ( $p = 0,018$ ). Sin embargo, la diferencia en el FEV<sub>1</sub> predosis en la semana 52 no es estadísticamente significativa. El porcentaje de respondedores para el SGRQ a la semana 26 y 52 no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos ( $p = 0,255$  y  $p = 0,068$  respectivamente). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre BDP/FF/GB e IND/GB en el n° promedio de inhalaciones de rescate ( $p = 0,517$ ) ni en el porcentaje de días sin medicación de rescate ( $p = 0,361$ ).

#### *Sintomatología y calidad de vida relacionada con la salud*

BDP/FF/GB mostró una mejoría estadísticamente significativa en el SGRQ frente a TIO a la semana 52 (cambio medio: -3,20 vs. -1,52 unidades; Diferencia: -1,68 unidades; IC95%: -2,55 a -0,81;  $p < 0,001$ ). El porcentaje de respondedores en el SGRQ (mejora de al menos 4 unidades) fue similar en ambos grupos de tratamiento a la semana 52 (41% vs. 36%;  $p = 0,068$ ) (11).

El uso de medicación de rescate (en términos de puffs por día y porcentaje de días sin medicación de rescate) fue similar en ambos grupos de tratamiento (11).

#### **Seguridad**

Durante el desarrollo clínico, un total de 2.004 pacientes fueron tratados con la combinación BDP/FF/GB a la dosis y posología autorizadas. Posteriormente se incluyeron en el perfil de seguridad los datos de 764 pacientes con EPOC que recibieron BDP/FF/GB 100/6/12,5 mcg por un periodo de tiempo de hasta 52 semanas en el estudio TRIBUTE.

En el estudio TRILOGY, la exposición media fue de 341,3 días en el grupo que recibió BDP/FF/GB y de 334,5 en el brazo de tratamiento BDP/FF. En el estudio TRINITY estos valores fueron de 347,4 días, 330,6 días y 349,6 días en los grupos de tratamiento BDP/FF/GB, TIO y BDP/FF+TIO, respectivamente.

En general, la incidencia de reacciones adversas fue baja en todos los grupos y de intensidad leve-moderada. Las más frecuentes fueron candidiasis oral, espasmos musculares y sequedad de boca, todas ellas presentaron una incidencia del 0,5% del total de expuestos.

En el estudio TRILOGY, un total de 35 pacientes (5,1%) y 33 pacientes (4,9%) en los grupos BDP/FF/GB y BDP/FF fueron retirados del estudio por acontecimientos adversos, que, en general, estuvieron equilibrados en ambos grupos de tratamiento. El 15,4% de los pacientes en el grupo BDP/FF/GB y el 18,1% de BDP/FF experimentaron un evento adverso grave, siendo los más frecuentes las exacerbaciones de EPOC y neumonía. Se registraron casos de neumonía en 23 (3,3%) y 18 (2,6%) pacientes en los grupos BDP/FF/GB y BDP/FF, lo que se corresponde con unas tasas ajustadas de 38,9 y 28,8 por cada 1.000 pacientes/año. Se consideraron graves el 2,2% y 1,0% de los casos. El 2,2% de los pacientes incluidos experimentó un acontecimiento adverso cardiovascular mayor (MACE). La tasa de eventos ajustada por cada 1.000 pacientes/año fue similar en ambos brazos de tratamiento: 24,9 y 25,6, respectivamente. Hubo 15 eventos adversos que dieron lugar a muerte en el brazo BDP/FF/GB (2,2%) y 17 (2,4%) en el grupo BDP/FF. Éstas fueron principalmente debidas a alteraciones cardiovasculares: 0,7% en el grupo que recibió la triple terapia vs.

1,0% en el grupo BDP/FF, así como a exacerbaciones de EPOC (0,3% y 0,6%, respectivamente).

En el estudio TRINITY, 33 pacientes (3,1%) en el brazo BDP/FF/GB, 62 (5,8%) en el grupo TIO y 15 (2,8%) en el grupo BDP/FF+TIO fueron retirados del estudio por acontecimientos adversos. El 13,2%, 15,2% y el 12,7% de los sujetos experimentaron algún acontecimiento adverso grave, siendo los más frecuentes las exacerbaciones por EPOC y la neumonía. Un total de 28 pacientes (2,6%) en el grupo BDP/FF/GB, 19 (1,8%) en el grupo TIO y 12 (2,2%) en el brazo BDP/FF+TIO presentaron neumonía. Las tasas ajustadas fueron, 29,2, 20,5 y 25,2 casos por cada 1.000 pacientes/año. Fueron considerados graves en el 1,9%, 1,3% y 1,7%, de los pacientes respectivamente. La incidencia de MACE fue de 1,9% en el grupo BDP/FF/GB, 2,1% en el grupo TIO y 1,3% en el grupo BDP/FF+TIO, correspondientes a 19,5, 23,5 y 13,6 casos por cada 1.000 pacientes/año. Se comunicaron 23 eventos adversos que dieron lugar a muerte en 20 pacientes (1,9%) en el brazo BDP/FF/GB, 35 en 29 pacientes (2,7%) en el grupo TIO y 8 acontecimientos adversos en 8 pacientes (1,5%) en el brazo BDP/FF+TIO. Al igual que en el caso anterior, estas fueron principalmente debidas a alteraciones cardiovasculares (0,7%, 1,3% y 0,4%, respectivamente) y a exacerbaciones de EPOC (0,5%, 0,4% y 0,2% en los grupos BDP/FF/GB, TIO y BDP/FF+TIO).

En el estudio TRIBUTE el perfil de seguridad de BDP/FF/GB estuvo en consonancia con la clase farmacológica de cada componente y fue similar al de la combinación de IND/GB. Al igual que en los otros 2 estudios una proporción similar de participantes de ambos grupos tuvieron eventos adversos (64% BDP/FF/GB vs 67% IND/GB). En ambos grupos, el 56% de los eventos adversos estaban relacionados con el EPOC y la mayoría de gravedad leve o moderada. La tasa de eventos de neumonía por 1.000 pacientes-año con la terapia triple (44,6) fue ligeramente más alta que la observada en los ensayos en los que se fundamenta la autorización de comercialización (TRILOGY: 38,9; y TRINITY: 29,2).

#### **DISCUSIÓN**

La eficacia de la triple terapia BDP/FF/GB ha sido evaluada en dos ensayos principales en los que se comparó con BDP/FF (Estudio TRILOGY), TIO y BDP/FF+TIO (Estudio TRINITY) respecto al efecto sobre las exacerbaciones, la función pulmonar, la sintomatología y la calidad de vida relacionada con la salud, de acuerdo con lo establecido en la guía de investigación clínica aplicable (16). Posteriormente se llevó a cabo el estudio TRIBUTE (12), de 52 semanas de duración en el que BDP/FF/GB se comparó con IND/GB.

En general, los pacientes incluidos en todos los estudios fueron similares, así como entre los distintos grupos de tratamiento con respecto a características demográficas, función pulmonar y sintomatología, correspondiéndose con los grupos B y D de la GOLD y la mayoría con una obstrucción al flujo aéreo grave. El diagnóstico actual de asma fue un criterio de exclusión de los tres estudios, aunque el hecho de que un 30-40% de los pacientes presentaran una reversibilidad  $> 12\%$  en la prueba broncodilatadora indica que se pudieron incluir pacientes con fenotipo mixto de solapamiento asma-EPOC. Aunque en los estudios se incluyeran también pacientes del grupo B de la GOLD, de acuerdo a las recomendaciones de ésta, la triple terapia está reservada a pacientes del grupo D ( $\geq 2$  exacerbaciones/año o  $\geq 1$  exacerbación/año que requiera hospitalización y un alto nivel de síntomas (mMRC  $\geq 2$  o CAT  $\geq 10$ )), y por tanto, la población de los estudios es más amplia (pacientes menos graves, con menos comorbilidad y más jóvenes) que la población diana de la triple terapia. El tratamiento inicial de elección en estos pacientes es la combinación LABA+LAMA, estando indicada la triple terapia CSI+LABA+LAMA en aquéllos que no están adecuadamente controlados (se encuentran sintomáticos

o han presentado exacerbaciones) a pesar del tratamiento con CSI+LABA o LABA+LAMA, correspondiéndose estos pacientes con la población incluida en los ensayos y, por tanto, con la población diana autorizada.

En comparación con BDP/FF, la triple terapia demostró una reducción estadísticamente significativa en la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves (variable secundaria del estudio TRILOGY) del 23%, (tasas anuales ajustadas por paciente: 0,41 vs. 0,53), así como un aumento del tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave. En comparación con TIO, la triple terapia mostró una reducción estadísticamente significativa de un 20% en la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves (tasas anuales ajustadas por paciente: 0,457 vs. 0,542) (variable principal del estudio TRINITY) así como un aumento en el tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave. Dichas reducciones en la tasa de exacerbaciones moderadas/graves pueden ser consideradas clínicamente relevantes (17). En el análisis post-hoc de los resultados en función de las exacerbaciones en el año anterior, se observó que éstos fueron superiores en aquellos pacientes que habían presentado más de una exacerbación en los 12 meses previos. En el estudio TRINITY, la triple terapia con BDP/FF/GB mostró resultados similares en exacerbaciones en comparación con BDP/FF+TIO, sin que hubiera tampoco diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave. En comparación con IND/GB, BDP/FF/GB redujo la tasa de exacerbaciones moderadas/graves a lo largo de 52 semanas en un 15 % en términos relativos y en 0,09 eventos por paciente y año en términos absolutos (tasa: 0,50 frente a 0,59 eventos por paciente/año;  $p = 0,043$ ) (estudio TRIBUTE), aunque no redujo el tiempo hasta la primera exacerbación moderada/severa. Un 65% de los pacientes estaban siendo tratados previamente con un ICS, los cuales fueron retirados en el grupo control de IND/GB. No hay datos disponibles para valorar la influencia que esa retirada de ICS pudo tener sobre los resultados del estudio.

Actualmente no existe consenso sobre qué constituye la mínima diferencia clínicamente relevante (DICM) para las exacerbaciones de la EPOC, ya que el impacto de su reducción / prevención parece estar influenciado por varios factores, entre los que se incluyen la selección del comparador, las características de la población de pacientes evaluada, así como las definiciones utilizadas para clasificar la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones. Se ha publicado que una reducción relativa de las exacerbaciones moderadas/graves a partir de un 11% podría considerarse clínicamente relevante (18). Sin embargo, otros autores proponen una MCID del 20% para las exacerbaciones de la EPOC (19-21). En el estudio TRIBUTE, la tasa anual de exacerbaciones de EPOC moderadas/graves fue más baja con BDP/FF/GB que con IND/GB, con un cociente de tasas de 0,848 (IC del 95% [0,723, 0,995],  $p$ -valor = 0,043), lo cual supone una reducción relativa del 15%. Sin embargo, debe destacarse que esta diferencia, en términos absolutos (una reducción estimada en 0,09 exacerbaciones por paciente por año, de 0,594 con LABA / LAMA a 0,504 con la terapia triple), se considera muy modesta desde una perspectiva clínica.

En cuanto a la función pulmonar, BDP/FF/GB resultó superior a BDP/FF respecto al FEV<sub>1</sub> pre-dosis, con una diferencia estadísticamente significativa a la semana 26 de 81 ml (variable co-primaria del estudio TRILOGY) y a la semana 52 de 63 ml (variable secundaria). Aunque no hay consenso definitivo a este respecto, la diferencia clínicamente relevante generalmente considerada para esta variable es de 100 ml (22) o bien de una mejoría respecto a los valores iniciales del 5-10% (23). Teniendo en cuenta la gravedad de la limitación al flujo aéreo en la población incluida, la diferencia de 81 ml ha sido considerada clínicamente relevante por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) (10). En este estudio se

analizó además como variable co-primaria el FEV<sub>1</sub> a las 2 horas post-dosis, con una mejoría a la semana 26 de 117 ml (IC95%: 86; 147,  $p < 0,001$ ), a favor de la triple terapia. Del mismo modo, la triple terapia demostró ser superior a TIO en el estudio TRINITY, con una mejoría estadísticamente significativa en la semana 26 de 51 ml (10). Por otra parte, BDP/FF/GB demostró ser no inferior a BDP/FF+TIO en la mejoría de la función pulmonar (margen de no inferioridad para el FEV<sub>1</sub> pre-dosis: -50 ml).

En comparación con IND/GB, BDP/FF/GB mejoró el FEV<sub>1</sub> pre-dosis promedio a lo largo del periodo de tratamiento, pero la diferencia medida en la semana 52 no es estadísticamente significativa.

Respecto a los síntomas, en el estudio TRILOGY se evaluó como tercera variable co-primaria la mejoría en la disnea (puntuación en el TDI), sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas vs. BDP/FF, aunque sí las hubo respecto al porcentaje de respondedores, con un 57,4% en el grupo BDP/FF/GB vs. 51,8% en el brazo BDP/FF. Hubo una diferencia estadísticamente significativa pero no clínicamente relevante de -1,69 puntos vs. BDP/FF en el SGRQ a la semana 52. A la semana 26, la diferencia no alcanzó la significación estadística. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al porcentaje de días sin medicación de rescate ni en el número de puffs diarios. En el estudio TRINITY, BDP/FF/GB también mostró una diferencia estadísticamente significativa pero no clínicamente relevantes en el SGRQ a la semana 52 de -1,60 cuando se comparó con TIO y de -1,57 en comparación con BDP/FF+TIO. Con respecto al porcentaje de días sin medicación de rescate y al número de puffs diarios, hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a TIO pero no frente a BDP/FF+TIO. En el estudio TRIBUTE hubo diferencias estadísticamente significativas en la diferencia absoluta en el SGRQ entre BDP/FF/GB y IND/GB pero no así en el análisis por respondedores a las 52 semanas (43,2% frente a 35,9% en el brazo BDP/FF). Por lo tanto, la mejora sintomática de la triple combinación es significativa frente a tiotropio y cuestionable frente a ICS+LABA o LABA+LAMA.

El perfil de seguridad de BDP/FF/GB en los ensayos clínicos es consistente con el ya conocido para los monocomponentes, con una incidencia de efectos adversos baja y comparable en todos los grupos de tratamiento, siendo de intensidad leve-moderada en la mayoría de los casos. Los efectos adversos más frecuentes fueron candidiasis oral, espasmos musculares y sequedad de boca. La incidencia de neumonía fue similar a la observada previamente en otros estudios (24-28).

Los datos generados por el estudio TRIBUTE no sugieren un aumento significativo del riesgo de neumonía cuando se agrega un ICS a la terapia dual broncodilatadora. No obstante, la incidencia de eventos neumónicos es relativamente baja, y dicho efecto adverso se analizó dentro de las variables secundarias, lo cual limita la interpretación de esta ausencia de diferencia entre los grupos de tratamiento con respecto al riesgo de neumonía.

En resumen, los resultados de los estudios principales TRILOGY y TRINITY, muestran un beneficio al añadir un LAMA a pacientes insuficientemente controlados con un tratamiento previo con CSI+LABA, lo cual es consistente con estudios previos (29-31). Los datos disponibles indican que el tratamiento con la triple combinación de BDP/FF/GB es superior a la biterapia con BDP/FF en la reducción de exacerbaciones y mejoría de la función pulmonar en pacientes con EPOC del grupo D, y no inferior a la triple terapia con BDP/FF+TIO. La asociación de los tres componentes en un único dispositivo podría suponer una ventaja potencial frente a la administración de otras combinaciones en dispositivos distintos en cuanto a la adherencia terapéutica, tal y como se ha demostrado en combinaciones dobles en un único dispositivo frente al uso en dos

dispositivos por separado (32), aunque no se han realizado estudios al respecto con combinaciones triples. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en determinados pacientes tratados con la triple terapia, puede estar indicada la retirada del CSI (1), y al no existir combinaciones autorizadas de FF/GB en un único dispositivo, habría que recurrir a su administración mediante dos inhaladores por separado y con pautas posológicas diferentes, o bien cambiar a una combinación doble de LABA+LAMA con diferentes principios activos y/o dispositivo inhalador, lo cual podría suponer un inconveniente para los pacientes.

## CONCLUSIÓN

BDP/FF/GB ha demostrado ser superior a BDP/FF y a TIO en cuanto a la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves, con reducciones relativas estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en ambos casos del 23% y 20%, respectivamente en el conjunto de pacientes estudiados, aunque con reducciones absolutas muy modestas, entre 0,12 y 0,09 exacerbaciones menos por paciente/año. También se notificaron resultados a favor de la triple combinación en las variables que analizaron la función pulmonar (cambio respecto a los valores basales en el FEV1 pre-dosis a la semana 26 de 81 ml y 51 ml, respectivamente) y, en general, en la sintomatología y la calidad de vida (SGRQ), si bien la relevancia clínica de estas últimas resulta cuestionable. Cuando se comparó con BDP/FF+TIO, se obtuvieron resultados similares con respecto a la tasa de reducción de exacerbaciones moderadas o graves y a la función pulmonar. Datos exploratorios de subgrupos sugieren que el efecto de la triple terapia con BDP/FF/GB frente a TIO como a BDP/FF+TIO en la reducción de exacerbaciones puede ser más relevante en exacerbadores frecuentes (2 o más exacerbaciones moderadas-severas en el último año). Finalmente, cuando se comparó con una combinación fija de IND/GB, BDP/FF/GB produjo una reducción relativa de la tasa de exacerbaciones moderadas/graves a lo largo de 52 semanas de un 15 % y absoluta de 0,09 eventos por paciente y año que fueron estadísticamente significativas pero muy modestas en términos absolutos (10,11).

En general, el perfil de seguridad de BDP/FF/GB es consistente con el de los componentes de la combinación, presentando una incidencia de efectos adversos baja, siendo de intensidad leve-moderada en la mayoría de los casos.

La asociación de los tres componentes en un único dispositivo podría suponer una ventaja potencial frente a la administración de otras combinaciones en dispositivos distintos, en cuanto a la adherencia terapéutica, aunque no hay estudios a este respecto. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en determinados pacientes tratados con la triple terapia, puede ser necesaria la retirada del CSI, y al no existir combinaciones comercializadas de FF/GB en un único dispositivo, habría que recurrir a su administración mediante dos inhaladores por separado y con pautas posológicas diferentes o bien cambiar a una combinación doble de LABA+LAMA con diferentes principios activos y/o dispositivo inhalador, lo cual podría suponer un inconveniente para los pacientes.

Por ello, BDP/FF/GB podría considerarse una alternativa más de tratamiento en aquellos pacientes en los que esté indicada la triple terapia CSI/LABA/LAMA (grupo D de la GOLD:  $\geq 2$  exacerbaciones/año o  $\geq 1$  exacerbación/año que requiera hospitalización y más síntomas), con una obstrucción grave al flujo aéreo y que no están adecuadamente controlados con una combinación CSI/LABA, o con la combinación de un LABA más LAMA, tras haber comprobado que la técnica de uso del inhalador así como la adherencia al tratamiento previo son adecuadas.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Trimbow® ha sido financiado para pacientes que se encuentren en tratamiento con una triple terapia compuesta por CSI/LABA/LAMA, después de haber comprobado que responden adecuadamente a los componentes por separado, es decir, en aquellos en que el tratamiento está estabilizado y es efectivo.*

## REFERENCIAS

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2019 Report. Disponible en: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [acceso enero 2019]
2. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64: 863–8.
3. Soriano JB, et al. (2018) La carga de enfermedad en España: resultados del Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016. *Medicina Clínica (Barc)*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.05.011>.
4. Zwar NA, Marks GB, Hermiz O. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Med J Aust*. 2011;195(4):168-71.
5. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD*. 2009;6(1):59-63.
6. Han MK, Muellervova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):43-50.
7. Bowler RP, Beaty TH, Hokanson JE, Lynch DA, Jones PW, Anzueto A et al. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; 2:1662.
8. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the CPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-54.
9. Ficha técnica de Trimbow®. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1171208002/FT\\_1171208002.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1171208002/FT_1171208002.pdf)
10. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) de Trimbow®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004257/WC500233165.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004257/WC500233165.pdf)
11. CHMP extension of indication variation assessment report Trimbow EMEA/H/C/004257/II/0002. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-ii-0002-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
12. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a



- double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 1076-84.
13. Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, and Vestbo J. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$  agonist for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963–73.
  14. CHMP/EWP/240/95 Rev. 1. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products.
  15. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1919–29.
  16. EMA/CHMP/483572/2012 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).
  17. Calverley PM. Minimal clinically important difference--exacerbations of COPD. *COPD*. 2005 Mar;2(1):143-8.
  18. Chapman KR, Bergeron C, Bhutani M, Bourbeau J, Grossman RF, Hernandez P, McIvor RA, Mayers I. Do we know the minimal clinically important difference (MCID) for COPD exacerbations? *COPD*. 2013 Apr;10(2):243-9. doi: 10.3109/15412555.2012.733463. Epub 2013 Mar 20.
  19. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008 Feb 1;31(2):416–69.
  20. Calverley PMA. Minimal clinically important difference - Exacerbations of COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2005;2(1):143–8.
  21. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):250–5.
  22. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD*. 2005;2(1):111-24.
  23. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31(2):416–69.
  24. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J*. 2009;34(3):641-7.
  25. [Sharafkhaneh A](#), [Southard JG](#), [Goldman M](#), [Uryniak T](#), [Martin UJ](#). Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med*. 2012;106(2):257-68.
  26. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016; 9;374(23):2222-34.
  27. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1817-26.
  28. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017. doi: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
  29. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax*. 2008; 63(7):592-8.
  30. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(6):519-27.
  31. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD*. 2016;13(1):1-10.
  32. Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, Sorenson H, Wettstein R, Vines DL et al. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(3):371-84.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Ana Burgos Montero**

Servicio de Alergología. Hospital Gral. La Mancha Centro. GAI  
Alcázar de San Juan

#### **Rocio Candón Morillo**

Servicio de Alergología. Hospital Gral. La Mancha Centro. GAI  
Alcázar de San Juan

### **Comunidad Autónoma de Andalucía**

#### **Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha**

### **Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid**

#### **Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web [www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)

#### **Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica Subdirección de Farmacia Servicio Navarro de Salud**

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 Neumología y Cirugía Torácica, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.