

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Fluticasona Furoato/Bromuro de Umeclidinio/Vilanterol (Trelegy Ellipta® y Elebrato Ellipta®) en EPOC

IPT, 6/2020. V1

Fecha de publicación: 10 de marzo de 2020[†]

Fecha de corrección: 27 de marzo de 2020

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 o 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 FEV₁ (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, FEV₁ ≥80% del valor predicho), GOLD 2 (limitación moderada, 50% ≤ FEV₁ <80% del valor predicho), GOLD 3 (limitación grave, 30% ≤ FEV₁ <50%) y GOLD 4 (limitación muy grave; FEV₁ < 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 FEV₁, 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).

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 β₂ o anticolinérgicos). En los pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con broncodilatadores de acción corta, se utilizan los agonistas β₂ 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).

FLUTICASONA FUROATO/BROMURO DE UMECLIDINIO/VILANTEROL (TRELEGY ELLIPTA® Y ELEBRATO ELLIPTA®) (9)

Fluticasona Furoato/Bromuro de Umeclidinio/Vilanterol (FF/UMEC/VI) es una combinación a dosis fijas de un CSI, un LAMA y un LABA (Código ATC: R03AL08) que ha sido autorizada como tratamiento de mantenimiento en adultos con EPOC de moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una 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 de los estudios IMPACT y 200812) (9-11).

Se presenta en un dispositivo inhalador para polvo seco (Ellipta®) que libera 92 mcg de FF, 65 mcg de bromuro de umeclidinio (equivalentes a 55 mcg de umeclidinio) y 22 mcg de VI con cada pulsación. Esto se corresponde con unas dosis predispensadas de 100 mcg, 74,2 mcg (equivalentes a 62,5 mcg de UMEC) y 25 mcg, respectivamente.

La posología recomendada, así como la dosis máxima diaria, es de una inhalación una vez al día.

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, actualmente están autorizadas las combinaciones UMEC/VI (Anoro® y Laventair®) y VI/FF (Relvar Ellipta® y Revinty Ellipta®) y así como UMEC como monocomponente (Incruse® y Rofluta®), en todos los casos a las mismas dosis que se han aprobado para esta triple terapia y con el mismo dispositivo. Ni VI ni FF se encuentran comercializados como monocomponentes en España.

Farmacología (9)

FF es un corticosteroide sintético con una potente actividad antiinflamatoria. Los corticosteroides, en general, han demostrado tener una amplia variedad de acciones sobre diversos tipos celulares y mediadores involucrados en la inflamación.

VI es un agonista selectivo β₂-adrenérgico de acción prolongada (LABA) que produce la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 20 de diciembre de 2019

UMEC es un derivado de quinuclidina con actividad sobre los receptores muscarínicos M1-M5. Ejerce su acción broncodilatadora inhibiendo de forma competitiva la unión de la acetilcolina a los receptores colinérgicos de la musculatura lisa bronquial, produciendo broncodilatación.

Eficacia (10,11)

El programa de desarrollo clínico (fase III) incluyó un ensayo pivotal (CTT116853) y dos estudios de soporte (200109 y 200110). Posteriormente a la primera autorización se han evaluado e incluido en ficha técnica los resultados de los estudios IMPACT (CTT116855) (11,12) y el estudio 200812 (13).

Estudio CTT116853 (FULFIL) (N=1.810) (14)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego y doble simulación, controlado con comparador activo y de 24 semanas de duración que contó con una extensión hasta las 52 semanas en un subgrupo de pacientes.

El objetivo principal fue estudiar los efectos de FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg administrado una vez al día sobre la función pulmonar y la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con budesonida/formoterol (BUD/FOR) a la dosis de 400/12 mcg (dosis medidas) dos veces al día tras 24 semanas de tratamiento.

Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación del efecto de FF/UMEC/VI comparado con BUD/FOR sobre la tasa anual de exacerbaciones, así como del perfil de seguridad a las 24 y 52 semanas.

Los pacientes incluidos debían cumplir, entre otros, los siguientes criterios: edad ≥ 40 años, fumadores o exfumadores con una historia de tabaquismo de al menos 10 paquetes-año, diagnóstico de EPOC con un cociente FEV1 post-broncodilatador /FVC $< 0,70$, puntuación CAT ≥ 10 y un FEV1 post-broncodilatador $< 50\%$ del valor predicho o bien $< 80\%$ con antecedentes documentados de dos o más exacerbaciones moderadas (definidas como aquellas que requirieran tratamiento con corticoides por vía sistémica y/o antibióticos) o una grave (que causara hospitalización) en los 12 meses anteriores al screening

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de actual de asma, EPOC causada por déficit de α -1-antitripsina, neumonía o exacerbación grave no resuelta en los 14 días previos u otras alteraciones respiratorias. Los pacientes con enfermedades cardíacas inestables o que pudieran poner en riesgo la vida, tales como infarto agudo de miocardio o cardiopatía isquémica inestable en los últimos 6 meses, arritmia cardíaca inestable o potencialmente mortal en los 3 meses previos, insuficiencia cardíaca de la clase IV de la NYHA, electrocardiograma anormal o con un intervalo QT corregido superior a 500 ms en sujetos con un QRS < 120 ms y mayor o igual a 530 en aquellos con un QRS ≥ 120 ms fueron excluidos. También lo fueron los sujetos diagnosticados de glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática u obstrucción vesical que debían evitar el uso de anticolinérgicos.

Los sujetos fueron aleatorizados con un esquema 1:1 para recibir FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg mediante un dispositivo Ellipta® y BUD/FOR 400/12 mcg en un dispositivo Turbuhaler®.

Durante el estudio se permitió el uso de salbutamol administrado al menos 4 horas antes de las determinaciones espirométricas, corticosteroides orales o inyectables, antibióticos, así como cualquier otra medicación necesaria para el tratamiento a corto plazo (≤ 14 días) de las exacerbaciones por EPOC o neumonía. No se permitió el uso de ninguna otra medicación para la EPOC.

Como variables co-primarias se estudiaron el cambio con respecto a los valores iniciales del FEV1 valle y en el cuestionario respiratorio de Saint George (SGRQ), ambas evaluadas a las 24 semanas. También se analizó el porcentaje de respondedores para cada una de ellas (proporción de pacientes con un cambio en el

FEV1 valle ≥ 100 ml (15,16) y proporción de pacientes con un cambio en la puntuación en el SGRQ ≥ 4 puntos, respectivamente (17)).

Entre otras, se evaluaron las siguientes variables secundarias: la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves, la sintomatología mediante la escala de evaluación de síntomas respiratorios en EPOC (EXACT-RS), el índice transicional de disnea (TDI) y las actividades de la vida diaria (porcentaje de días con una puntuación de 2).

Todas las variables de eficacia se analizaron a las 24 semanas en la población por intención de tratar (ITT) y a las 52 semanas en la población incluida en la fase de extensión (EXT).

• **Resultados**

En total, 1.810 pacientes fueron incluidos en la población ITT (911 en el brazo FF/UMEC/VI y 899 en BUD/FOR), de los cuales 840 (92%) y 782 (87%), respectivamente, completaron el estudio.

El 74% de los pacientes eran hombres, con una media de edad de 64 años. El 44% eran fumadores, con una media de 39 paquetes-año y un FEV1 post-broncodilatador medio de aproximadamente el 45% del valor predicho. El 33% presentaba una obstrucción moderada al flujo aéreo (GOLD 2), el 54% grave (GOLD 3) y el 13% muy grave (GOLD 4).

El 35% no había presentado ninguna exacerbación moderada/grave en los 12 meses previos, el 28% había presentado una exacerbación moderada/grave y el 37%, dos o más. La puntuación media en el SGRQ se situaba en torno a los 51 puntos y la puntuación en la escala E-RS era de 13. El 28% de los pacientes estaba utilizando una combinación CSI+LABA+LAMA, el 29%, CSI+LABA, el 10%, LABA+LAMA y el 9% un LAMA en monoterapia.

430 pacientes participaron en la extensión del estudio hasta las 52 semanas (210 en el brazo FF/UMEC/VI y 220 en BUD/FOR). Las características basales de este subgrupo fueron, en general, similares a las observadas para la población ITT.

Función pulmonar y calidad de vida relacionada con la salud

Cuando se comparó con BUD/FOR, la triple terapia mostró una diferencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante en el FEV1 valle a las 24 semanas (variable co-primaria del estudio) de 171 ml (IC95%: 148 a 194; $p < 0,001$). A las 52 semanas se obtuvieron resultados similares, con una diferencia de 179 ml (IC95%: 131 a 226; $p < 0,001$) (Tabla 1).

Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de la triple terapia en la puntuación en el SGRQ a las 24 semanas (la otra variable co-primaria del estudio), si bien éstas no alcanzan la diferencia mínima clínicamente relevante de 4 puntos. No se observaron diferencias entre ambos brazos de tratamiento a las 52 semanas (Tabla 1).

Tabla 1. FEV₁ valle y SGRQ a las 24 (variables co-primarias) y a las 52 semanas (variables secundarias), población ITT

	ITT (24 semanas)		EXT (52 semanas)	
	Variables co-primarias		Variables secundarias	
	FF/UMEC/VI N=911	BUD/FOR N=899	FF/UMEC/VI N=210	BUD/FOR N=220
FEV₁ valle (ml)				
Diferencia media vs. inicial	142	-29	126	-53
FF/UMEC/VI vs. BUD/FF (IC 95%)	171 (148 a 194)		179 (131 a 226)	
valor p	p<0,001		p<0,001	
Puntuación SGRQ				
Diferencia media vs. inicial	-6,6	-4,3	-4,6	-1,9
FF/UMEC/VI vs. BUD/FF (IC 95%)	-2,2 (-3,5 a -1,0)		-2,7 (-5,5 a 0,2)	
valor p	p <0,001		p=0,065	

El porcentaje de respondedores para el FEV₁ valle (proporción de pacientes con una diferencia ≥ 100 ml respecto a basal) a la semana 24 fueron del 50% en el grupo FF/UMEC/VI vs. 21% en el brazo BUD/FOR (OR: 4,03; IC95%: 3,27 a 4,97; p<0,001) y del 46% y 16%, respectivamente a la semana 52 (OR: 4,79; IC95%: 3,02 a 7,61 p<0,001).

Por otra parte, la proporción de pacientes con una disminución ≥ 4 en el SGRQ a la semana 24 fue superior en el brazo FF/UMEC/VI (50%) con respecto al grupo tratado con BUD/FF (41%) (OR: 1,41; IC95%: 1,16 a 1,70, p<0,001). A la semana 52 estos resultados fueron del 44% en el primer grupo y 33% en el segundo (OR: 1,50; IC95%: 1,01 a 2,24; p=0,046).

Exacerbaciones y sintomatología

El tratamiento con FF/UMEC/VI mostró una mayor reducción en la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves (variable secundaria) cuando se comparó con BUD/FOR a las 24 y 52 semanas (Tabla 2).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total EXACT-RS a las 24 y 52 semanas de -1,34 y -1,52, respectivamente, mientras que en el TDI sólo lo fueron en el primer caso. No hubo diferencia en el porcentaje de días con un incremento de la actividad de 2 puntos a la semana 24 ni 52 (Tabla 2).

Tabla 2. Principales variables secundarias a las 24 y 52 semanas, población ITT

	ITT (24 semanas)		EXT (52 semanas)	
	FF/UMEC/VI N=911	BUD/FOR N=899	FF/UMEC/VI N=210	BUD/FO N=220
Exacerbaciones moderadas y graves				
Tasa ajustada por paciente/año	0,22	0,34	0,2	0,36
FF/UMEC/VI vs. BUD/FF				
Ratio (IC 95%)	0,65 (0,49 a 0,86)		0,56 (0,37 a 0,85)	
valor p	p=0,002		p=0,006	
EXACT RS (puntuación total)				
Dif. vs. inicial	-2,31	-0,96	-2,03	-0,61
FF/UMEC/VI vs. BUD/FF				
Diferencia (IC 95%)	-1,35 (-1,79 a -0,91)		-1,42 (-2,45 a -0,39)	
valor p	p<0,001		p=0,008	
TDI				
Media	2,29	1,72	1,74	1,39
FF/UMEC/VI vs. BUD/FF				
Diferencia (IC 95%)	0,57 (0,30 a 0,84)		0,34 (-0,28 a 0,97)	
valor p	p<0,001		p=0,28	
% de días con un incremento de la actividad de 2 puntos				
Dif. vs. inicial	0,0	-0,1	0,0	0,3
FF/UMEC/VI vs. BUD/FF				
Diferencia (IC 95%)	0,1 (-0,9 a -1,1)		-0,3 (-2,1 a 1,6)	
valor p	p=0,82		p=0,77	

Estudios 200109 (N=619) y 200110 (N=619) (18)

Se trata de dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, de grupos paralelos y doble ciego controlados con comparador activo de 12 semanas de duración.

En ambos casos, el objetivo principal fue estudiar la eficacia y seguridad de dos dosis de UMEC (62,5 μ g y 125 μ g) añadidas a FF/VI 100/25 mcg administradas como triple terapia una vez al día en comparación con FF/VI 100/25 mcg y placebo a lo largo de 12 semanas, todos administrados mediante el dispositivo de inhalación de polvo seco Ellipta®. El objetivo secundario consistió en la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud a las 12 semanas. Los pacientes incluidos debían tener 40 años o más, ser fumadores o ex-fumadores con una historia de tabaquismo de 10 paquetes/año, con antecedentes de EPOC y un cociente FEV₁/FVC <0,70, un FEV₁ pre y post-broncodilatador $\leq 70\%$ del valor predicho y un mMRC ≥ 2 . Además, debían cumplir el siguiente criterio respecto al intervalo QT corregido: <450 ms o <480 ms en aquellos pacientes con un QRS ≥ 120 ms.

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de asma, los que habían sido hospitalizados por EPOC o neumonía o habían sido sometidos a resección pulmonar en los 12 meses anteriores a la primera visita del estudio, los que habían tenido una infección del tracto respiratorio inferior que requiriera el uso de antibióticos en las 6 semanas previas a la primera visita, el uso de oxigenoterapia a largo plazo o habían participado en la fase aguda de rehabilitación pulmonar en las 4 semanas anteriores a la visita 1. Los sujetos no debían tener tampoco enfermedades respiratorias concurrentes u

otras situaciones relevantes desde el punto de vista médico, incluyendo hallazgos anormales en el ECG, alergia a proteínas de la leche u otras alergias graves.

Durante el estudio se permitió el uso de salbutamol administrado al menos 4 horas antes de las determinaciones espirométricas.

La variable principal de eficacia fue el FEV1 valle analizado el día 85.

Como variable secundaria de eficacia se estudió el FEV1 0-6 horas post-dosis el día 84.

Otras variables pulmonares incluyeron: proporción de pacientes con un incremento de 100 ml en el FEV1 valle con respecto a los valores iniciales, la proporción de pacientes con un FEV1 0-6h post-dosis $\geq 12\%$ y superior a 200 ml con respecto a los valores iniciales en el día 1.

También se analizó el porcentaje de días sin medicación de rescate (datos descriptivos) y la calidad de vida relacionada con la salud mediante el SGRQ.

• Resultados

En el estudio 200109 se aleatorizaron un total de 619 pacientes (206 a cada uno de los grupos: UMEC 62,5+FF/VI 100/25 y PLA + FF/VI 100/25 y 207 en el grupo UMEC 125 + FF/VI 100/25), que fueron incluidos en la población ITT. Completaron el estudio 575 pacientes (195, 191 y 189, en cada uno de los grupos).

En el estudio 200110 se aleatorizaron 620 pacientes y 619 fueron incluidos en la población ITT: 206 en los grupos UMEC 62,5+FF/VI 100/25 y PLA + FF/VI 100/25 y 207 en el grupo UMEC 125 + FF/VI 100/25. Finalizaron el estudio 575 sujetos (195, 180 y 200, respectivamente).

En el primer estudio, el 66% de los sujetos eran hombres, con una media de edad de 64 años. El 42% eran fumadores, con una media de 50 paquetes/año. El 40% presentaba una limitación del flujo aéreo moderada (GOLD 2), el 46% una limitación grave (GOLD 3) y el 14% muy grave (GOLD 4), incluyéndose en el brazo UMEC 62,5+FF/VI 100/25 un porcentaje mayor (17%) de pacientes en este último grupo. El 5% había presentado una o más exacerbaciones en los 12 meses previos a su participación en el estudio que se trató sin corticosteroides orales/sistémicos, el 16% requirió corticosteroides orales/sistémicos, pero no hospitalización y el 3% requirió hospitalización, con un mayor porcentaje de pacientes en el brazo de tratamiento PLA + FF/VI 100/25 (5%). Aproximadamente el 63% de los pacientes estaban siendo tratados con un CSI, el 61% con un LABA y el 22% con un LAMA.

En el estudio 200110, las características basales fueron similares al primero, con la diferencia que éste incluyó más fumadores (56-58% vs. 39-44% entre los diferentes grupos de tratamiento) así como un mayor porcentaje de pacientes dentro del grupo GOLD 2 (46-50% vs. 40-41%) y un menor porcentaje de sujetos en el estudio GOLD 3 (40-42% vs. 44-48%).

A continuación, se presentan los resultados para la dosis autorizada.

Función pulmonar

En ambos estudios, se observaron diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en las variables que evaluaron la función pulmonar (Tabla 3).

Tabla 3. FEV1 valle (variable principal) y FEV1 0-6 h post-dosis (variable secundaria) a las 12 semanas, población ITT

	Estudio 200109		Estudio 200110	
	UMEC 62,5 + FF/VI 100/25 n=206	PLA+FF/VI 100/25 n=206	UMEC 62,5 + FF/VI 100/25 n=206	PLA+FF/VI 100/25 n=206
FEV1 valle a día 85 (ml) variable principal				
Dif. vs. inicial	103	-20	92	-30
UMEC+ FF/VI vs. PLA+FF/VI (IC 95%) valor p	124 (93 a 154) p<0,001		122 (91 a 152) p<0,001	
FEV1 0-6 h post-dosis a día 84 (ml) variable secundaria				
Dif. vs. inicial	187	34	164	17
UMEC+ FF/VI vs. PLA+FF/VI (IC 95%) valor p	153 (118 a 187) p<0,001		147 (114 a 179) p<0,001	

La proporción de pacientes con un incremento en el FEV1 ≥ 100 ml respecto a los valores basales el día 85 fue superior en ambos estudios en el grupo que recibió UMEC 62,5 + FF/VI 100/25 (estudio 1: 46% y estudio 2:43%) frente al grupo que fue tratado con la doble terapia más placebo (13 y 14%), respectivamente (OR:5,6; IC95%: 3,4 a 9,1; p<0,001 en el primer estudio y OR: 4,8; IC95%: 2,9 a 7,8; p<0,001 en el segundo).

Del mismo modo, se observó una mayor proporción de pacientes con un incremento en el FEV1 de 0-6 horas post-dosis en el primer día superior al 12% del valor esperado y a 200 ml con respecto a los valores iniciales en el grupo que recibió la triple terapia (46 y 45% en los estudios 1 y 2 respectivamente) vs. el grupo que recibió la doble terapia FF/VI + placebo, con unas proporciones del 13 y 14% (OR: 6,1; IC95%: 3,7 a 10; p<0,001 y OR: 5,0; IC95%: 3,1 a 8,1; p<0,001).

Sintomatología y calidad de vida

En ambos estudios se observaron diferencias a favor de la triple terapia en el uso de medicación de rescate de -0,4 y -0,3 puffs/día. Sin embargo, no puede establecerse la significación estadística de estas diferencias debido a que no se planificó formalmente análisis estadístico.

En cuanto al SGRQ, se obtuvieron resultados contradictorios: en el primer estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento y, aunque éstas sí que se observaron en el estudio 200110, no pueden considerarse clínicamente relevantes.

Tabla 4. Uso de medicación de rescate (semanas 1-12) y SGRQ a las 12 semanas (variables secundarias), población ITT

	Estudio 200109		Estudio 200110	
	UMEC 62,5 + FF/VI 100/25 n=206	PLA+FF/VI 100/25 n=206	UMEC 62,5 + FF/VI 100/25 n=206	PLA+FF/VI 100/25 n=206
Uso de medicación de rescate, semanas 1-12 (número de puffs/día)				
Dif. vs. inicial	-0,7	-0,3	-0,4	-0,1
UMEC+ FF/VI vs. PLA+FF/VI*	-0,4		-0,3	
SGRQ día 84 (puntuación total)				
Dif. vs. inicial	-3,05	-2,23	-1,56	0,59
UMEC+ FF/VI vs. PLA+FF/VI Dif. Tratamientos (IC 95%) Valor p	-0,82 (-2,76 a 1,12) p = 0,41		-2,16 (-3,83 a -0,49) p = 0,011	

*No se planificó un análisis estadístico formal para esta variable

El porcentaje de respondedores (con una disminución con respecto a los valores iniciales de al menos 4 puntos) en el SGRQ fue superior, en ambos estudios, en el brazo de tratamiento UMEC 62,5 + FF/VI 100/25 (40% en el primer estudio y 35% en el segundo) en comparación con placebo (35% y 21%, respectivamente). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en el estudio 200110 (OR: 2,01; IC95%: 1,28-3,14; $p < 0,05$), pero no en el 200109.

Estudio CTT116855 (IMPACT) (N=10.355) (11, 12)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego estudio de 52 semanas que comparaba FF/UMEC/VI 92/55/22 µg con FF/VI 92/22 mcg y UMEC/VI 55/22 mcg.

Los pacientes incluidos debían cumplir, entre otros, los siguientes criterios: puntuación CAT ≥ 10 , un FEV1 post-broncodilatador $< 50\%$ del valor predicho y ≥ 1 exacerbación moderada o grave el año anterior, o bien $50\% \leq \text{FEV1} < 80\%$ y ≥ 2 exacerbaciones moderadas o ≥ 1 exacerbación grave el año anterior.

La variable principal fue la tasa de exacerbaciones moderadas/graves a lo largo de 52 semanas de tratamiento.

Durante la selección, el FEV1 medio post-broncodilatador fue del 46% y más del 99% de los pacientes notificaron antecedentes de una o más exacerbaciones moderadas/graves el año anterior. Al comienzo del estudio, las combinaciones de medicamentos más comunes para la EPOC registradas en el estudio IMPACT fueron CSI+LABA+LAMA (34%), CSI+LABA (26%), LAMA+LABA (8%) y LAMA (7%). Estos pacientes podían haber estado tomando también otros medicamentos para la EPOC (por ejemplo, mucolíticos o antagonistas de los receptores de leucotrienos) (9).

Exacerbaciones

FF/UMEC/VI redujo significativamente ($p < 0,001$) la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves un 15% (95% IC: 10, 20) comparado con FF/VI (tasa; 0,91 vs 1,07 acontecimientos por paciente año) y un 25% (95% IC: 19, 30) comparado con UMEC/VI (tasa; 0,91 vs 1,21 acontecimientos por paciente año) (Tabla 5a).

Tabla 5a. Análisis de las exacerbaciones moderadas/severas de EPOC durante el tratamiento utilizando un modelo de distribución binomial negativa (estudio IMPACT, población ITT) (10)

	FF/UMEC/VI N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070
Nº de sujetos	4145	4133	2069
Tasa de exacerbaciones	0,91	1,07	1,21
IC95%I	(0,87 a 0,95)	(1,02 a 1,12)	(1,14 a 1,29)
FF/UMEC/VI vs. Columna			
Cociente de tasas	-	0,85	0,75
IC 95%	-	(0,80 a 0,90)	(0,70 a 0,81)
p-valor	-	$< 0,001$	$< 0,001$
Reducción relativa de tasas (%)	-	15%	25%
IC95%		(10%, 20%)	(19%, 30%)

El 35% (n = 3.600) de los pacientes incluidos eran exacerbadores (≥ 2 exacerbaciones moderadas o ≥ 1 hospitalización por exacerbación durante el último año) y presentaban limitación grave o muy grave al flujo aéreo ($\text{FEV1} < 50\%$). En este subgrupo de pacientes, la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves fue de 0,94 para FF/UMEC/VI, de 1,06 para FF/VI (cociente de tasas con la triple terapia 0,89; IC95% 0,82 a 0,97) y de 1,32 para UMEC/VI (cociente de tasas con la triple terapia 0,72; IC95% 0,65 a 0,79).

La reducción en el riesgo de exacerbaciones con FF/UMEC/VI fue consistente cuando se analizó la variable como tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave en comparación con FF/VI (HR: 0,85; IC95%: 0,80 a 0,91; $p < 0,001$) y en comparación con UMEC/VI (HR: 0,84; IC95%: 0,78 a 0,91; $p < 0,001$).

Función pulmonar

FF/UMEC/VI mejoró significativamente ($p < 0,001$) la función pulmonar cuando se comparó con FF/VI y UMEC/VI durante un periodo de 52 semanas (ver Tabla 5b).

Tabla 5b. FEV1 valle (variable principal) a las 52 semanas, población ITT (9)

	Trelegy Elíptica (N = 4,151)	FF/VI (N = 4,134)	UMEC/VI (N = 2,070)	Diferencia entre tratamientos (95% IC)	
				Comparación Trelegy vs. FF/VI	Comparación Trelegy vs. UMEC/VI
FEV1 valle (L) en la semana 52					
cambio medio LS respecto a los valores basales (SE)	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085, 0,109	0,054 0,039, 0,069

FEV1= volumen espiratorio forzado en el primer segundo cambio medio LS respecto a los valores basales (SE); L= litros; LS= mínimos cuadrados; SE= error estándar; N=número de población por intención de tratar; IC= intervalo de confianza; a Diferencia entre tratamientos estadísticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. FF/VI y FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Sintomatología y calidad de vida

FF/UMEC/VI mejoró significativamente ($p < 0,001$) la calidad de vida relacionada con la salud ([SGRQ]) en la semana 52 cuando se comparó con FF/VI (diferencia de -1,8 unidades; 95% IC: -2,4, -1,1) y con UMEC/VI (diferencia de -1,8 unidades; 95% IC: -2,6, -1,0). El análisis del porcentaje de respondedores (definidos como aquellos con una disminución de al menos 4 puntos en el SGRQ con respecto al valor basal) mostró diferencias significativas a las 52 semanas entre la triple terapia (42%) y los grupos de FF/VI (34%) y UMEC/VI (34%) (12).

En la variable de disnea medida con el TDI, que sólo se evaluó en el 49% de los pacientes (5.058/10.355), hubo diferencias significativas entre FF/UMEC/VI y FF/VI a las 52 semanas (0,27; IC95% 0,04 a 0,49), pero no entre FF/UMEC/VI y UMEC/VI (0,09; IC95% -0,19 a 0,37). Las diferencias en la proporción de respondedores fueron también significativas frente a ambos comparadores (Triple terapia 36% vs FF/VI 29% vs UMEC/VI 30%) (12).

En el estudio IMPACT, Trelegy Elíptica® redujo significativamente ($p < 0,001$) el uso de medicación de rescate (aplicaciones por día) en cada uno de los periodos de 4 semanas en comparación con FF/VI y UMEC/VI. En las semanas 49-52, la diferencia entre tratamientos fue de -0,28 (95% IC: -0,37, -0,19) cuando se compara con FF/VI y -0,30 (95% IC: -0,41, -0,19) con UMEC/VI.

Mortalidad

La mortalidad durante el tratamiento fue una variable exploratoria del estudio. En el análisis que incluía las muertes producidas en el periodo global de seguimiento del estudio, hubo diferencias significativas entre FF/UMEC/VI y UMEC/VI (2,14% vs. 2,90%; HR 0,71 [IC 95% 0,51 a 0,99]) pero no entre FF/VI y UMEC/VI (2,35% vs. 2,90%; HR 0,79 [IC 95% 0,58 a 1,10]). En ambos análisis, la principal causa de muerte fue cardiovascular.

Estudio 200812 (13)

El estudio 200812 fue un estudio de no inferioridad de 24 semanas (N=1.055) que comparaba Trelegy Ellipta (92/55/22 microgramos) con FF/VI (92/22 microgramos) + UMEC (55 microgramos), administrados de forma conjunta una vez al día como terapia de varios inhaladores en pacientes con antecedentes de exacerbaciones moderadas o graves durante los 12 meses anteriores.

En el estudio 200812 Trelegy Ellipta fue no inferior comparado con FF/VI+UMEC, administrado con dos inhaladores, en la mejora desde los valores basales del FEV1 valle en la semana 24. El margen predefinido de no inferioridad fue de 50 ml.

Seguridad

El perfil de seguridad de Trelegy Ellipta® ha sido estudiado en 911 pacientes que fueron aleatorizados para recibir FF/UMEC/VI 100/62,5/25 en el estudio CTT116853 durante 24 semanas y 412 que lo fueron a UMEC 62,5 + FF/VI 100/25 en los estudios replicados 200109 y 200110 por un periodo de 12 semanas. Los datos de seguridad a largo plazo proceden de un subgrupo de 210 pacientes que continuó la fase de extensión hasta las 52 semanas en el estudio CTT116853 y que fueron tratados con la triple terapia.

Posteriormente se incluyeron al perfil de seguridad los datos de seguridad de 4.151 pacientes con EPOC que recibieron FF/UMEC/VI 92/55/22 microgramos una vez al día por un periodo de tiempo de hasta 52 semanas (estudio CTT116855, IMPACT), con dos comparadores activos, y los del estudio 200812 que incluye datos de seguridad de 527 pacientes con EPOC que recibieron FF/UMEC/VI 92/55/22 microgramos y 528 pacientes con EPOC que recibieron FF/VI 92/22 microgramos + UMEC 55 microgramos una vez al día por un periodo de tiempo de hasta 24 semanas.

En el estudio CTT116853, la incidencia de acontecimientos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento: 38,9% en el brazo FF/UMEC/VI vs. 37,7% en BUD/FOR. Los efectos adversos comunicados con más frecuencia fueron nasofaringitis en 64 pacientes (7%) en el primer grupo vs. 43 (5%) en el segundo, así como cefalea, en 44 (5%) y 53 pacientes (6%), respectivamente. Estos también fueron los eventos adversos comunicados con más frecuencia en la fase de extensión, con una incidencia de nasofaringitis del 11% en el grupo FF/UMEC/VI (23 pacientes) y 10% en BUD/FOR (22 pacientes) y de cefalea del 8% (17 pacientes) y 10% (22 pacientes), respectivamente. Se registraron acontecimientos adversos graves (incluyendo casos mortales) en 49 pacientes (5,4%) en el brazo FF/UMEC/VI vs. 51 (5,7%) en BUD/FOR. Estas cifras ascendieron al 10% en el grupo FF/UMEC/VI (21 sujetos) y 12,7% (28 sujetos) en el grupo que recibió BUD/FOR durante la fase de extensión hasta las 52 semanas. De ellos, se consideraron relacionados con el tratamiento los ocurridos en 2 pacientes (0,2%) en el grupo FF/UMEC/VI y en 1 paciente (0,1%) en BUD/FOR, y consistieron en insuficiencia cardíaca, infección pulmonar y neumonía en el primer caso y fibrilación auricular en el segundo. Durante la fase de extensión sólo se registró un acontecimiento adverso grave no mortal consistente en neumonía en el grupo BUD/FOR. En total se produjeron eventos adversos mortales en 4 pacientes (0,4% en el grupo tratado con FF/UMEC/VI y 6 (0,7%) en el brazo BUD/FOR durante las 24 semanas del estudio y 2 (1,0%) y 1 (0,5%), respectivamente durante su extensión. Ninguna de ellas se relacionó con el tratamiento. La suspensión permanente del tratamiento o retirada del estudio por acontecimientos adversos ocurrió en 28 sujetos (3,1%) en el grupo FF/UMEC/VI y en 25 (2,8%) en el grupo BUD/FOR. En la extensión estas cifras fueron de 10 (4,8%) y 9 pacientes (4,1%), en los respectivos grupos.

En el análisis integrado de los estudios replicados 200109/200110, la incidencia de acontecimientos adversos fue similar entre ambos grupos de tratamiento: 34% en el grupo UMEC

62,5+FF/VI y 37% en el grupo placebo+FF/VI. Los comunicados con más frecuencia, al igual que en el estudio anterior, fueron nasofaringitis en 18 pacientes (4%) dentro del grupo UMEC 62,5+FF/VI y 29 (7%) en el grupo placebo+FF/VI y cefalea, en 17 pacientes (4%) y 11(3%), respectivamente. Se registraron eventos adversos graves en 10 pacientes (2%) del grupo UMEC 62,5+FF/VI y 17 pacientes (4%) del grupo placebo+FF/VI. Hubo 1 acontecimiento adverso mortal en el grupo UMEC 62,5+FF/VI (<1%) vs. 5 (1%) en el brazo placebo+FF/VI, no considerándose ninguno relacionado con el tratamiento. Los acontecimientos adversos que dieron lugar a una suspensión permanente del tratamiento o a retirada del estudio tuvieron lugar en 10 pacientes (2%) en el primer grupo y 14 (3%) en el segundo. No se notificó ningún caso de neumonía en el brazo de tratamiento UMEC 62,5+FF/VI, mientras que se registró 1 en el otro grupo (<1%).

En el estudio IMPACT, la incidencia de neumonía fue del 8% (317 pacientes) para FF/UMEC/VI (n=4.151), 7% (292 pacientes) para FF/VI (n=4.134) y 5% (97 pacientes) para UMEC/VI (n=2.070). Se produjo neumonía mortal en 12 de los 4.151 pacientes (3,5 por 1.000 pacientes-año) que recibieron FF/UMEC/VI, en 5 de los 4.134 pacientes (1,7 por 1.000 pacientes-año) que recibieron FF/VI y en 5 de los 2.070 pacientes (2,9 por 1.000 pacientes-año) que recibieron UMEC/VI.

DISCUSIÓN

La eficacia y seguridad de FF/UMEC/VI ha sido evaluada en un estudio pivotal de 24 semanas de duración con una fase de extensión hasta las 52 semanas en el que se comparó frente a BUD/FOR (CTT116853) y en dos estudios de soporte de 12 semanas de duración en los que se comparó vs. PLA+FF/VI (200109 y 200110). Posteriormente se llevó a cabo el estudio IMPACT (CTT116855) de 52 semanas que facilitó datos de exacerbaciones en 10.355 pacientes con EPOC e historia de exacerbaciones que fueron aleatorizados a recibir FF/UMEC/VI 92/55/22 mcg, FF9/VI 92/22 mcg) o UMEC/VI 55/22 mcg).

En general, los pacientes incluidos fueron similares en cuanto a características demográficas, función pulmonar y sintomatología, tanto entre los distintos estudios como en los distintos brazos de tratamiento, correspondiéndose con los grupos B y D de la GOLD y la mayoría con una obstrucción grave al flujo aéreo. No obstante, debe señalarse que el tratamiento inicial de elección en estos pacientes es la combinación LABA+LAMA, estando indicada la triple terapia CSI+LABA+LAMA en aquéllos que sufren exacerbaciones a pesar del tratamiento con esta combinación o con CSI+LABA, correspondiéndose con la población diana autorizada. Por tanto, hay que destacar que 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 estudio IMPACT fue el único diseñado específicamente para evaluar el efecto en exacerbaciones. Aunque la mejora en términos de exacerbaciones fue mayor para FF/UMEC/VI en comparación con las combinaciones duales (FF/VI y UMEC/VI), la tasa de exacerbaciones moderada-graves por paciente-año fue solo ligeramente menor en comparación con FF/VI (0,91 vs. 1,07), lo que supone una diferencia de -0,16, mientras que para las exacerbaciones graves la diferencia observada por paciente-año fue solo de 0,02 (11). La relevancia clínica de las diferencias absolutas observadas para las exacerbaciones moderadas a graves y las graves es por tanto discutible. Asimismo, los resultados del estudio IMPACT son difíciles de interpretar teniendo en cuenta que alrededor del 40% de los pacientes reclutados estaban ya en triple terapia y el 70% estaban recibiendo un ICS. Por lo tanto, parte del efecto observado de la triple terapia en comparación con el grupo LAMA+LABA en la reducción de exacerbaciones podría ser debido al cese abrupto de los ICS de acuerdo al diseño del estudio. Con

respecto a variables de función pulmonar (FEV1 valle), el estudio IMPACT mostró una mejora con la triple terapia de 97 ml en comparación con FF/VI y de 54 ml en comparación con UMEC/VI (9, 11). Estos datos son consistentes con el mayor efecto broncodilatador que se obtiene al añadir un LAMA como UMEC a una combinación de ICS+LABA (FF/VI), que es esperable al añadir un ICS como FF a una terapia dual broncodilatadora con LAMA+LABA (UMEC/VI). En el estudio pivotal CTT116853 en comparación con BUD/FOR, el tratamiento con la triple terapia mostró una diferencia estadísticamente significativa, con una diferencia en el FEV1 valle a las 24 semanas (variable co-primaria del estudio) de 171 ml (IC95%: 148 a 194; $p < 0,001$). Estos resultados fueron consistentes con los observados en el subgrupo que continuó la fase de extensión hasta las 52 semanas. En los estudios de soporte 200109 y 200110 también se apreciaron diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en este parámetro, con diferencias en el FEV1 valle a día 85 vs. PLA+FF/VI (variable principal de ambos estudios) de 124 ml y 122 ml, respectivamente.

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante el SGRQ, hubo diferencias estadísticamente significativas a las 24 semanas (variable co-primaria del estudio CTT116853). Resultados similares con diferencias estadísticamente significativas de 1,8 puntos a favor de la triple terapia se obtuvieron en el estudio IMPACT en comparación con FF/VI y UMEC/VI. Por una parte, las diferencias medias entre tratamiento alcanzaron la diferencia mínima clínicamente relevante de 4 puntos, pero por otra parte, el análisis del porcentaje de respondedores favoreció a la triple terapia en comparación con las terapias dobles. En los estudios de soporte (variable secundaria) se obtuvieron resultados contradictorios: en el primero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento y, aunque sí se observaron en el segundo, éstas tampoco pueden considerarse clínicamente relevantes.

Con respecto a las variables que estudiaron la sintomatología (todas ellas variables secundarias), se observaron diferencias estadísticamente significativas en el estudio pivotal tanto a las 24 como a las 52 semanas en la puntuación total del EXACT-RS y en el TDI a las 24 semanas de tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el TDI a las 52 semanas ni en el porcentaje de días con un incremento de la actividad de 2 puntos. En los estudios de soporte, por su parte, el tratamiento con la triple terapia mostró diferencias vs. PLA+FF/VI en el uso de medicación de rescate de -0,4 y -0,3 puffs/día, respectivamente. No obstante, no es posible establecer la significación estadística de estas diferencias ya que no se planificó formalmente un análisis estadístico.

En resumen, los resultados de la triple combinación de FF/VI/UMEC con respecto a exacerbaciones, función pulmonar y síntomas, pueden considerarse en general similares a los obtenidos en otros estudios en los que se ha añadido un LAMA a un tratamiento previo con CSI+LABA (19, 20, 21)

Los resultados en mortalidad del estudio IMPACT tienen que interpretarse con precaución. Hubo pocos eventos (1-2% de los pacientes) y, a pesar de ser un análisis preespecificado, no se ajustó por multiplicidad (11, 12).

En lo que respecta al perfil de seguridad, éste es consistente con el ya conocido para los componentes de esta combinación, siendo cefalea y nasofaringitis los acontecimientos adversos comunicados con más frecuencia. La incidencia de acontecimientos adversos fue, en general, comparable entre los distintos grupos de tratamiento. En los datos procedentes del estudio pivotal a las 24 semanas, se observó un incremento en los casos de neumonía en los pacientes que recibieron la triple terapia FF/UMEC/VI en comparación al brazo BUD/FOR, lo cual resulta consistente con la mayor potencia

del furoato de fluticasona en comparación con budesonida a las dosis comparadas en el estudio principal.

No obstante, la revisión más reciente del Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) con respecto al riesgo de neumonías indica que no existen diferencias relevantes entre los distintos CSI autorizados para su uso en pacientes con EPOC (22).

A pesar de que la asociación de los tres componentes en un único dispositivo podría suponer una ventaja potencial frente al uso en dos dispositivos por separado 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 (23), aunque no se han realizado estudios al respecto con combinaciones triples.

CONCLUSIÓN

FF/UMEC/VI ha mostrado ser eficaz como tratamiento de mantenimiento en adultos con EPOC de moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un CSI y un LABA, o con la combinación de un LABA más LAMA. En comparación con BUD/FOR y con FF/VI, la triple terapia FF/UMEC/VI ha demostrado una mejoría significativa en la función pulmonar (FEV1) valle a las 24 y a las 54 semanas, respectivamente. FF/UMEC/VI también ha mostrado un efecto en la reducción de exacerbaciones moderada-graves en comparación con UMEC/IV y, en menor medida, frente a FF/VI. Los datos disponibles también sugieren cierto efecto en la mejora de calidad de vida y síntomas, con diferencias estadísticamente significativas en comparación con terapia dual, aunque no de manera consistente a lo largo de todos los estudios.

El perfil de seguridad es consistente con el ya conocido para los componentes de esta combinación, si bien hubo un aumento numérico en el número de neumonías en diversos estudios. La revisión más reciente del PRAC con respecto al riesgo de neumonías indica que no existen diferencias relevantes entre los distintos CSI autorizados para su uso en pacientes con EPOC (22).

La asociación de los tres componentes en un único dispositivo podría suponer una ventaja potencial frente a la administración de otras combinaciones de LABA-LAMA-ICS en dispositivos distintos, en cuanto a la adherencia terapéutica, aunque no hay estudios a este respecto.

FF/UMEC/VI 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: ≥ 2 exacerbaciones/año o ≥ 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 de LABA/LAMA tras haber comprobado que la técnica de uso del inhalador así como la adherencia al tratamiento previo son adecuadas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Trelegy Ellipta® 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, Muellerova 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 COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-54.
9. Ficha Técnica de Trelegy Ellipta®. Disponible en : https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/117123602/FT_117_123602.pdf [Acceso 07-11-2019].
10. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) de Trelegy Ellipta®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004363/WC50024143_0.pdf [Acceso 30-01-2018].
11. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) de Trelegy Ellipta®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/trelegy-ellipta-h-c-ws-1369-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso 11-01-2019].
12. Lipson, DA; et al.. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378:1671-1680
13. Bremner et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. *Respir Res* 2018 Jan 25;19(1):19
14. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:438-446.
15. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers, *Eur. Respir. J*. 2008;31:416-69.
16. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD*. 2005;2:111-24.
17. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH et al. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J*. 2009; 34:648-54.
18. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, Donald A, Ali R. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir Med*. 2015;109:1155-63.
19. 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.
20. 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.
21. 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 β_2 agonist for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963–73.
22. EMA completes review of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease EMA/488280/2016 . Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Inhaled_corticosteroids_for_chronic_obstructive_pulmonary_disease/human_referral_prac_0_00050.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f [Acceso 30-01-2018].
23. 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

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

Comunidad Autónoma del Principado de Asturias

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

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.