

Combinacions a dosis fixes d'un anticolinèrgic d'acció llarga i un agonista beta-2 d'acció llarga per al tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

18 d'abril de 2018



CatSalut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Servei Català
de la Salut

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M^a de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Mercedes Fernández, Juana Flores, Montserrat Gasol, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Pilar Hereu, Susana Lastra Rosa Madrideojos, Amando Martín-Zurro, Manuel Masegosa, Vicente Morales, Rosa Morros, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Ruth Puig-Peiró, Rafel Ramos, Ana Maria Ríos, Pere Simonet, Antoni Vallano, Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: Dra. Concepció Cañete (Servei de Pneumologia de l' Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi), Dra. Montserrat Llordés (CAP Terrassa Sud) i Dr. Joan Serra (Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari de Vic).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Gemma Garrido i Montse Gasol

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Combinacions a dosis fixes d'un anticolinèrgic d'acció llarga i un agonista beta-2 d'acció llarga per al tractament de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2018, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2018: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	6
2.1. Descripció del problema de salut	6
2.2. Tractament de la malaltia.....	7
3. Àrea descriptiva del medicament.....	9
3.1. Característiques i indicació	9
3.2. Mecanisme d'acció	10
3.3. Posologia i forma d'administració.....	10
3.4. Utilització en poblacions especials	11
3.5. Dades farmacocinètiques.....	12
4. Evidència disponible	12
5. Avaluació de l'eficàcia.....	13
5.1. Assaigs clínics.....	13
Variables utilitzades als assaigs	17
Característiques dels pacients inclosos	18
Resultats.....	20
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis	25
6. Avaluació de la seguretat	26
6.1. Esdeveniments adversos	26
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	28
7. Validesa interna i aplicabilitat	29
8. Àrea econòmica.....	33
8.1. Cost del tractament.....	33
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	34
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	37
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	37
Informe de posicionament terapèutic	38
Avaluacions per altres organismes	38
Bibliografia.....	39

1. Punts clau

- L'Indacaterol/bromur de glicopirroni (INDA/GLIC), el bromur d'umeclidini/vilanterol (UMEC/VI), el bromur d'acilidini/formoterol (ACL/FOR) i el bromur de tiotropi/olodaterol (TIO/OLO) són combinacions a dosis fixes (CDF) d'un broncodilatador beta-2 adrenèrgic de llarga durada (LABA) i un broncodilatador anticolinèrgic de llarga durada (LAMA). Estan indicats en el tractament broncodilatador de manteniment per a l'allevijament dels símptomes en pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).
- La freqüència d'administració d'INDA/GLIC, UMEC/VI i TIO/OLO és d'una vegada al dia i la d'ACL/FOR de dues vegades al dia. Respecte al dispositiu inhalador, INDA/GLI, UMEC/VI i ACL/FOR s'administren mitjançant un inhalador de pols seca i TIO/OLO mitjançant un inhalador de boira fina. Tots els components de les combinacions estan comercialitzats en monoteràpia, excepte el VI.
- Les quatre CDF LAMA/LABA disposen d'assaigs clínics comparatius davant de placebo, de la monoteràpia amb un LABA o un LAMA i de la combinació d'un LABA i un corticoide inhalat (CI). INDA/GLIC, UMEC/VI i TIO/OLO s'han comparat a més amb una altra combinació d'un LAMA i un LABA, tot i que només es disposa d'un estudi que compara directament dues CDF (UMEC/VI i TIO/OLO).
- INDA/GLIC i TIO/OLO disposen d'estudis dissenyats específicament per valorar el seu efecte en la prevenció de les exacerbacions. INDA/GLIC va mostrar una reducció en les exacerbacions moderades i greus davant de GLIC i en les de qualsevol gravetat enfront d'una combinació LABA/CI (salmeterol/propionat de fluticasona), tot i que la magnitud d'aquestes reduccions és inferior a la considerada clínicament rellevant. Tanmateix, no va reduir les exacerbacions moderades i greus davant de TIO ni les greus enfront de cap comparador. Per la seva banda, TIO/OLO no va mostrar una reducció estadísticament significativa en les exacerbacions moderades i greus davant de TIO.
- Les CDF LAMA/LABA han demostrat millorar la funció pulmonar davant de comparadors actius, tot i que les diferències mitjanes en el FEV₁ vall són inferiors a la mínima clínicament rellevant. ACL/FOR va ser l'única CDF que no va mostrar diferències estadísticament significatives enfront d'una combinació LABA/CI en aquesta variable.
- Els resultats en dispnea i en qualitat de vida de les CDF LAMA/LABA davant de comparadors actius no són concloents. Les diferències mitjanes són inferiors a la mínima clínicament rellevant i en alguns casos no van assolir la significació estadística.
- Les millores en funció pulmonar observades no s'acaben de correlacionar amb les diferències en exacerbacions, dispnea o qualitat de vida. Tot i així, els resultats de les anàlisis per respondors són favorables a les combinacions, cosa que indica que alguns pacients se'n podrien beneficiar.
- El perfil de seguretat de les CDF és concordant amb el conegut per a cadascun dels components en monoteràpia, caracteritzat pels efectes de classe propis dels anticolinèrgics i dels beta-2 adrenèrgics. No es disposa de dades de seguretat procedents d'assaigs clínics en pacients amb malaltia cardiovascular greu i/o inestable. La tos post-inhalació és una reacció adversa associada amb les CDF LAMA/LABA.
- La combinació dels dos principis actius en un únic dispositiu tindria l'avantatge teòric d'associar-se a una millor adherència que l'ús de dos dispositius, encara que aquest fet no ha estat estudiat.

Combinacions a dosis fixes d'un anticolinèrgic d'acció llarga i un agonista beta-2 d'acció llarga per al tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

Indacaterol/bromur de glicopirroni:

**MEDICAMENT D'ELECCIÓ EN SEGONA LÍNIA O RECOMANAT EN UN SUBGRUP DE PACIENTS
(CATEGORIA B)**

Bromur de tiotropi/olodaterol i Bromur d'umeclidini/vilanterol:

**MEDICAMENTS PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES
(CATEGORIA C)**

Bromur d'aclidini/formoterol:

MEDICAMENT SENSE VALOR TERAPÈUTIC AFEGIT (CATEGORIA D)

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) és un trastorn respiratori caracteritzat per símptomes persistents i limitació crònica del flux aeri, causat principalment pel tabac (1). Suposa un problema de salut pública de gran magnitud i és una de les principals causes de mort a nivell mundial. S'estima que per a l'any 2020 hi haurà 3,5 milions de morts anuals per MPOC al món (2). Segons dades de l'estudi EPI-SCAN (3), realitzat del 2006 al 2007, la prevalença de l'MPOC a Espanya en la població de 40 a 80 anys és del 10,2% (15,1% en homes i 5,7% en dones), encara que s'ha observat una variabilitat significativa entre àrees geogràfiques. S'espera que la prevalença de l'MPOC augmenti en els propers anys degut a l'exposició continuada als factors de risc i a l'envelliment de la població.

La dispnea és el símptoma principal dels pacients amb MPOC i el que major pèrdua de qualitat de vida produeix (1,2,4). Apareix en fases avançades, és persistent, empitjora amb l'exercici i es desenvolupa de forma progressiva fins a limitar les activitats de la vida diària. La dispnea pot anar acompanyada d'altres símptomes respiratoris, com és la tos crònica, amb o sense expectoració. Els pacients també poden presentar exacerbacions o aguditzacions, que es defineixen com un empitjorament agut dels símptomes respiratoris, que va més enllà de les variacions diàries (augment de la dispnea, tos, expectoració i/o purulència de l'esput) i que requereixen tractament addicional. La taxa anual d'exacerbacions pot variar entre els pacients d'MPOC i s'ha estimat que oscil·la entre 0,5 i 3,5 exacerbacions/pacient/any (5). La història d'exacerbacions prèvies és el millor predictor de risc de futures exacerbacions.

Els pacients amb MPOC presenten major freqüència de comorbiditats que la població general sense la malaltia (1,2). Entre les més freqüentment associades a l'MPOC destaquen la patologia cardiovascular (cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca o ictus), la hipertensió, la diabetis *mellitus*, la insuficiència renal, l'osteoporosi, l'ansietat, la depressió, el deteriorament cognitiu, l'anèmia i el càncer de pulmó.

La sospita diagnòstica d'MPOC es basa en l'antecedent d'exposició als factors de risc coneguts, principalment el tabaquisme, i en la presència de signes i símptomes respiratoris (dispnea, tos i expectoració diària) (1,2,4). Aquesta sospita s'ha de confirmar mitjançant una espirometria forçada amb prova broncodilatadora realitzada en la fase estable de la malaltia. L'espirometria forçada permet definir la limitació al flux aeri, de tal manera que es considera que existeix obstrucció si el quocient del volum espirat forçat en el primer segon (FEV_1) entre la capacitat vital forçada (FVC) post-broncodilatador és inferior a 0,70. La prova broncodilatadora objectiva la reversibilitat de la obstrucció. La dispnea es valora amb l'escala de dispnea modificada del Medical Research Council (mMRC) i l'impacte de l'MPOC en el benestar i la vida diària dels pacients amb el qüestionari COPD Assessment Test (CAT). És essencial diagnosticar l'MPOC en una fase precoç de la malaltia per tal d'actuar sobre el principal factor etiològic, que és el tabac, i d'instaurar un tractament adient.

Amb l'objectiu de determinar la gravetat de l'MPOC, l'impacte en la qualitat de vida i el risc d'esdeveniments futurs, així com establir el pla terapèutic i adequar els nivells d'intervenció i el seguiment, els pacients es classifiquen en funció de diferents criteris com són la gravetat de l'obstrucció al flux aeri, el nivell de símptomes i el risc d'exacerbacions.

En funció del FEV_1 post-broncodilatador, la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) ha establert quatre graus de la limitació al flux aeri, que es mostren a la taula 1 (1).

Taula 1. Classificació de la gravetat de l'obstrucció al flux aeri en el pacient amb MPOC(2)

Grau	Gravetat de l'obstrucció	Percentatge del FEV ₁ post-BD respecte al predit
GOLD 1	Lleu	FEV ₁ ≥ 80%
GOLD 2	Moderat	50% ≤ FEV ₁ < 80%
GOLD 3	Greu	30% ≤ FEV ₁ < 50%
GOLD 4	Molt greu	FEV ₁ < 30%

BD: broncodilatador; FEV₁: Volum expiratori forçat durant el primer segon.

Per orientar el tractament, la GOLD (2) determina quatre grups en funció del nivell de símptomes i de l'historial d'exacerbacions: A (pacients amb nivell baix de símptomes i 0 o 1 exacerbació que no requereixi hospitalització), B (nivell alt de símptomes i cap o 1 exacerbació que no requereixi hospitalització), C (nivell baix de símptomes i ≥ 2 exacerbacions o ≥ 1 exacerbació amb hospitalització) i D (nivell alt de símptomes i ≥ 2 exacerbacions o ≥ 1 exacerbació amb hospitalització).

Per la seva banda, la *Guía Española de la EPOC* (GesEPOC) (1) proposa classificar els pacients segons el risc (alt o baix) a l'inici, que depèn de la gravetat de l'obstrucció, de la dispnea i de l'historial d'aguditzacions, i posteriorment caracteritzar el fenotip clínic dels d'alt risc: no aguditzador, mixt de solapament asma-MPOC, aguditzador amb emfisema o aguditzador amb bronquitis crònica.

2.2. Tractament de la malaltia

La primera mesura en l'abordatge dels pacients amb MPOC és l'abandonament del tabaquisme (1,2). També es recomana la vacunació de la grip anualment i l'antipneumocòccica (1). Pel que fa al tractament no farmacològic, es recomana considerar la inclusió dels pacients en un programa de rehabilitació pulmonar, que inclou l'activitat física, la nutrició òptima, les estratègies d'autocura i els canvis de comportament.

El tractament farmacològic de l'MPOC ha mostrat reduir els símptomes, disminuir la freqüència i la gravetat de les exacerbacions i millorar la tolerància al exercici i la qualitat de vida (2). Fins ara, no existeix evidència que modifiqui la progressió de la malaltia. Es basa en l'ús de medicaments administrats per via inhalatòria, la qual permet l'administració dels fàrmacs directament al lloc d'acció. Comparat amb altres vies, l'inici d'acció és més ràpid i cal una dosi més baixa per aconseguir l'efecte terapèutic, cosa que disminueix les reaccions adverses sistèmiques.

Les Pautes d'harmonització farmacoterapèutica de l'MPOC del CatSalut del 2014 (6), la GOLD (2) i la GesEPOC (1), proposen un abordatge del tractament en funció de la classificació dels pacients (A,B,C,D o risc alt-baix i fenotips clínics). Encara que aquests documents presenten diferències quant a les recomanacions per al tractament de la malaltia estable, hi ha algunes directrius comunes.

La base del tractament de l'MPOC estable són els broncodilatadors (BD) inhalats. Pel maneig dels símptomes de l'MPOC es recomana l'ús de BD de llarga durada en pacients amb MPOC moderada a molt greu. Es troben disponibles dos classes de broncodilatadors d'acció llarga, els anticolinèrgics o LAMA (de l'anglès *long acting muscarinic receptor antagonist*) i els agonistes beta 2 o LABA (de l'anglès *long acting beta 2 agonists*). Dels LAMA hi ha disponibles quatre principis actius: el bromur de tiotropi, de glicopirroni, d'aclidini i d'umeclidini i dels LABA n'hi ha cinc: el formoterol, el salmeterol, l'indacaterol, olodaterol i el vilanterol (no comercialitzat en monoteràpia). Quan està indicada la monoteràpia, la GOLD recomana un LAMA enfront d'un LABA en aquells pacients exacerbadors i la GesEPOC recomana l'ús preferent d'un LAMA en pacients de risc baix (1,2).

En el nostre àmbit, s'aconsella emprar de primera línia el bromur de tiotropi com a LAMA i el formoterol o el salmeterol com a LABA (6). Aquests fàrmacs amb àmplia experiència d'ús es consideren de

referència, atès que han demostrat proporcionar millores en la funció pulmonar, reduir els símptomes, millorar la qualitat de vida i prevenir les exacerbacions (2).

Si no s'aconsegueix una resposta adequada amb BD en monoteràpia, pot ser necessària la combinació d'un LAMA i un LABA, bé en dispositius separats o a dosis fixes (6). Les actualitzacions recents de la GOLD i de la GesEPOC prioritzen aquesta estratègia com a primera alternativa a la monoteràpia broncodilatadora i com a tractament d'inici en pacients del grup D i de risc alt (veieu [Annex 1](#)). S'ha apuntat que la combinació de BD amb diferent mecanisme d'acció pot millorar l'eficàcia i disminuir el risc de reaccions adverses en comparació amb l'increment de la dosi d'un de sol (2). Actualment hi ha disponibles quatre combinacions a dosis fixes (CDF) d'un LAMA i un LABA: l'indacaterol/bromur de glicopirroni (INDA/GLIC), el bromur d'umeclidini/vilanterol (UMEC/VI), el bromur d'aclidini/formoterol (ACL/FOR) i el bromur de tiotropi/olodaterol (TIO/OLO).

L'ús de corticoides inhalats (CI), associats al tractament amb BD de llarga durada, es reserva per a pacients amb MPOC greu o molt greu amb exacerbacions freqüents tot i la teràpia broncodilatadora. En alguns casos, pot ser necessari emprar una teràpia triple, a base de la combinació d'un LAMA, un LABA i un CI (6). L'ús de CI s'ha associat a un increment del risc de pneumònies, sense augmentar la mortalitat (7). En diverses publicacions dels últims anys es contempla la retirada dels CI en determinats pacients amb MPOC (1,8–10).

El tractament farmacològic dels pacients amb MPOC s'ha de reavaluar periòdicament amb l'objectiu de personalitzar-lo i d'adequar-lo amb l'estat actual del pacient (1). Abans de fer un canvi en el tractament farmacològic s'ha de comprovar l'adherència, la tècnica d'inhalació i l'adequació del dispositiu inhalador.

La selecció d'un dispositiu inhalador adequat, l'educació de la tècnica d'inhalació i el seguiment continuat del pacient són factors essencials en la teràpia inhalada. L'ús incorrecte dels dispositius inhaladors està relacionat amb un control subòptim de l'MPOC i amb un increment de la utilització dels serveis d'urgències (11) i de la taxa d'exacerbacions greus (12). Publicacions recents mostren que actualment la proporció de pacients que els fan servir correctament i de professionals que coneixen les seves instruccions d'ús és baixa (13–16). Així mateix, la no adherència al tractament també té un impacte negatiu a nivell clínic i econòmic (17).

3. Àrea descriptiva del medicament

3.1. Característiques i indicació

Taula 2. Característiques i indicació de les CDF LABA/LAMA

	INDA/GLIC (Ultibro [®] Breezhaler [®] , Xoterna [®] Breezhaler [®] i Ulnar [®] Breezhaler [®])	UMEC/VI (Anoro [®])	ALC/FOR (Brimica [®] Genuair [®] i Duaklir [®] Genuair [®])	TIO/OLO (Spiolto [®] Respimat [®] i Yanimo [®] Respimat [®])
Laboratori (18)	Novartis Europharm Limited	Glaxo Group Ltd	Astrazeneca Ab	Boehringer Ingelheim International GmbH
Presentacions (18)	Indacaterol/glicopirroni 85/43 µg, pols per a inhalació, 30 càpsules	Umeclidini/vilanterol trifenatat 55/22 µg, pols per a inhalació, 30 dosis	Aclidini/formoterol fumarat dihidrat 340/12 µg, pols per a inhalació, 60 dosis	Bromur de tiotropi monohidrat/olodaterol hidrocloreur 2,5/2,5 µg solució per a inhalació, 60 pulsacions
Excipients de declaració obligatòria (18) (19)	Lactosa			Clorur de benzalconi
Codi ATC (18)	R03AL04	R03AL03	R03AL05	R03AL06
Procediment d'autorització (20) (21)	Centralitzat			Descentralitzat. Estat membre de referència: Holanda
Data d'autorització EMA/AEMPS* (18,20)	EMA: 19/09/2013	EMA: 08/05/2014	EMA: 19/11/2014	AEMPS: 26/06/2015
Data de comercialització* (22)	01/05/2014	01/04/2015	01/11/2015	01/01/2016
Condicions de dispensació (19)	Recepta mèdica			
Indicació EMA (23–30)	Tractament broncodilatador de manteniment per a l'alleujament dels símptomes en pacients adults amb MPOC.			

*En els casos en què hi ha més d'una marca comercial s'indica la data de la que es va autoritzar o comercialitzar primer.

Es recomana consultar les fitxes tècniques (23–30) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests medicaments.

3.2. Mecanisme d'acció

INDA, VI, FOR i OLO són agonistes beta-2 adrenèrgics de llarga durada (LABA). Mitjançant l'augment dels nivells de monofosfat d'adenosina cíclic (AMP cíclic), causen la relaxació del múscul llis bronquial. (23–30)

GLIC, UMEC, ACL i TIO són antagonistes dels receptors muscarínics (LAMA). Actuen blocant l'acció broncoconstrictora de l'acetilcolina a les cèl·lules del múscul llis de les vies respiratòries i en produeixen la dilatació. (23–30)

3.3. Posologia i forma d'administració

Taula 3. Posologia i forma d'administració de les diferents CDF LAMA/LABA

	INDA/GLIC	UMEC/VI	ACL/FOR	TIO/OLO
Posologia (23–30)	1 càpsula/24 h - Dosi càpsula: Indacaterol/ glicopirroni 110/50 µg - Dosi alliberada: Indacaterol/ glicopirroni 85/43 µg	1 inhalació/24 h - Dosi pre-dispensada: Umeclidini/vilanterol trifenatat 62,5/25 µg - Dosi alliberada: Umeclidini/vilanterol trifenatat 55/22 µg	1 inhalació/12 h - Dosi pre-dispensada: Aclidini/formoterol fumarat dihidrat 343/12 µg - Dosi alliberada: Aclidini/formoterol fumarat dihidrat 340/11,8 µg	2 pulsacions/24 h - Dosi alliberada/pulsació: Bromur de tiotropi monohidrat /olodaterol hidroclozur 2,5/2,5 µg
Forma d'administració (23–30)	Via inhalatòria			
	DPI unidosi: Breezhaler®	DPI multidosis predosificador: Ellipta®	DPI multidosis de dipòsit: Genuair®	Inhalador de boira fina: Respimat®
Conciliació dels dispositius d'inhalació (18)	INDA: Breezhaler® GLIC: Breezhaler®	UMEC: Ellipta® VI: No comercialitzat en monoteràpia	ACL: Genuair® FOR: pMDI, Aerolizer® (DPI unidosi), Novolizer® (DPI multidosis de dipòsit), Turbuhaler® (DPI multidosis de dipòsit).	TIO: Handihaler® (DPI unidosi), Respimat®, Zonda® (DPI unidosi) OLO: Respimat®

DPI: inhalador de pols seca (de l'anglès *dry powder inhaler*); pMDI: inhalador de cartutx pressuritzat (de l'anglès *pressurized metered dose inhaler*).

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 4. Recomanacions d'us en poblacions especials de les diferents CDF LAMA/LABA

	INDA/GLIC	UMEC/VI	ACL/FOR	TIO/OLO
Pacients d'edat avançada (23–30)	Es pot utilitzar a les dosis recomanades			
Pediatria (23–30)	No es disposa de dades			
Insuficiència renal (23–30)	Es pot utilitzar a les dosis recomanades en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada. Cal valorar el balanç benefici/risc en pacients amb insuficiència renal greu o malaltia renal terminal en diàlisi.	Es pot utilitzar a les dosis recomanades en pacients amb insuficiència renal	Es pot utilitzar a les dosis recomanades en pacients amb insuficiència renal	Es pot utilitzar a les dosis recomanades en pacients amb insuficiència renal lleu. Cal valorar el balanç benefici/risc en pacients amb insuficiència renal moderada o greu (aclarament de creatinina ≤ 50 ml/min).
Insuficiència hepàtica (23–30)	Es pot utilitzar a les dosis recomanades en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada. Es recomana utilitzar-lo amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica greu perquè no es disposa de dades.	Es pot utilitzar a les dosis recomanades en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada. Es recomana utilitzar-lo amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica greu perquè no es disposa de dades.	Es pot utilitzar a les dosis recomanades en pacients amb insuficiència hepàtica	Es pot utilitzar a les dosis recomanades en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada. No es disposa de dades en pacients amb insuficiència hepàtica greu.
Embaràs i lactància (23–30)	No es disposa de dades en humans. Cal valorar el balanç benefici-risc en dones embarassades o lactants.	No es disposa de dades en humans. En dones embarassades cal valorar el balanç benefici-risc i en dones lactants decidir si s'interromp la lactància o el tractament.	No es disposa de dades en humans. Cal valorar el balanç benefici-risc en dones embarassades o lactants.	En dones embarassades, es disposa de dades limitades de l'ús de TIO i no es disposa de dades de l'ús d'OLO. Es recomana evitar-ne l'ús en aquestes pacients. No es disposa de dades en dones lactants. Cal decidir si s'interromp la lactància o el tractament.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 5. Característiques farmacocinètiques de les diferents CDF LAMA/LABA

	INDA/GLIC	UMEC/VI	ACL/FOR	TIO/OLO
Tmàx/biodisponibilitat absoluta (23–30)	INDA: 15 min/61-85% GLIC: 5 min/47%	UMEC: 5-15 min/13% VI: 5-15 min/27%	ACL: 5 min/<5% FOR: 5 min/ND	TIO: 5 – 7 min/33% OLO: 10 – 20 min/30%

Min: minuts; ND: no disponible; Tmàx: temps per assolir la concentració plasmàtica màxima després de la inhalació.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins al març de 2018. En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR (21,31–33) en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

Per a l'avaluació de les CDF LAMA/LABA s'han considerat els estudis, realitzats per al registre europeu i altres assaigs, que compleixen amb les característiques següents:

- Posologia del medicament autoritzada a Europa
- Aleatoritzat, controlat i de doble cegament
- Durada \geq 12 setmanes
- Variable primària: exacerbacions, funció pulmonar, qualitat de vida mesurada amb el qüestionari respiratori de Sant George (SGRQ) o seguretat.
- Comparador: placebo (PBO), BD en monoteràpia, CDF LABA/CI, combinacions d'un LAMA i un LABA.

En el cas de disposar de diversos estudis de disseny similar només es té en compte el de durada més llarga. Excepcionalment, s'inclouen els estudis ENERGITO (34) i Feldman *et al.* 2017 (35) perquè, tot i ser de curta durada, són una comparació directa de TIO/OLO amb salmeterol/propionat de fluticasona (SAL/PF) i amb UMEC/VI, respectivament.

No s'inclouen les publicacions de les anàlisis *post-hoc* de les dades agregades de diversos estudis que no aporten informació addicional. A més s'han exclòs els estudis que avaluen dispositius inhaladors, ja que no hi ha uns criteris establerts per valorar-los ni per comparar-los entre ells.

Les característiques principals dels estudis d'INDA/GLIC, UMEC/VI, ACL/FOR i TIO/OLO inclosos es descriuen en les taules 5, 6, 7 i 8, respectivament.

Finalment, es tenen en compte les revisions sistemàtiques amb metanàlisis següents, totes elles independents: Oba *et al.* 2016 (I) (36), Calzetta *et al.* 2016 (37) i Horita *et al.* 2017 (38). El treball d'Oba *et al.* 2016 (II) (39) no s'inclou a l'informe perquè no aporta informació addicional respecte al d'Horita *et al.* 2017, la qualitat metodològica del qual es considera molt alta.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Taula 6. Característiques principals dels assaigs clínics d'INDA/GLIC

Estudi (codi estudi; NCT)	Disseny	Població n Criteris d'inclusió	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal
Estudis pivot						
SHINE (40) (A2303; NCT01202188)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb placebo i comparador actiu (2:2:2:1)	2.144 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 30 - 80%)	26 set	INDA/GLIC 110/50 µg qd (474)	INDA 150 µg qd (476) GLIC 50 µg qd (473) TIO 18 µg qd* (480) PBO qd (232)	Funció pulmonar (FEV ₁ vall)
ILLUMINATE (41) (A2313; NCT01315249)	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1) Període de run-in (14 dies) amb bromur d'ipratropi	523 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 40-80%), cap exacerbació moderada o greu l'any previ	26 set	INDA/GLIC 110/50 µg qd (258)	SAL/PF 50/500 µg bid (264)	Funció pulmonar (FEV ₁ AUC 0-12 h)
SPARK (42) (A2304; NCT01120691)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1:1)	2.224 pacients GOLD 3-4 (FEV ₁ < 50%) i ≥ 1 exacerbació l'any previ	64 – 76 set	INDA/GLIC 110/50 µg qd (729)	GLIC 50 µg qd (740) TIO 18 µg qd* (737)	Exacerbacio ns (taxa anual d'exacerbaci ons moderades i greus)
Estudis de suport						
ENLIGHTEN (43) (A2307; NCT01120717)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb placebo (2:1)	339 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 30-80%)	52 set	INDA/GLIC 110/50 µg qd (225)	PBO (113)	Seguretat
Altres estudis						
FLAME (44) (A2318; NCT01782326)	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1), de no inferioritat (marge 15%, RR=1,15) Període de run-in (4 set) amb TIO	3.362 pacients GOLD 2,3,4 (FEV ₁ 25% - 60%); ≥ 1 exacerbació l'any previ; mMRC ≥ 2	52 set	INDA/GLIC 110/50 µg qd (1680)	SAL/PF 50/500 µg bid (1682)	Exacerbacio ns (taxa anual d'exacerbaci ons de qualsevol gravetat)
QUANTIFY (45) (NCT01574651)	ACA, multicèntric, CD, simulació triple, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1), de no inferioritat (marge 4 punts)	934 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 30% - 80%)	26 set	INDA/GLIC 110/50 µg qd (476)	TIO 18 µg qd + FOR 12 µg bid (458)	Qualitat de vida

*tractament amb TIO obert

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **AUC:** àrea sota la corba; **bid:** dues vegades al dia; **CD:** cegament doble; **FEV₁:** volum espirat forçat en el primer segon; **mMRC:** escala de dispnea modificada del Medical Research Council; **PBO:** placebo; **RR:** raó de taxes (de l'anglès *rate ratio*); **SAL/PF:** salmeterol/propionat de fluticasona; **set:** setmanes; **qd:** una vegada al dia.

Taula 7. Característiques principals dels assaigs clínics d'UMEC/VI

Codi estudi (NCT)	Disseny	Població n Criteris d'inclusió	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal
Estudis pivot						
DB2113373 (46) (NCT01313650)	ACA, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO (3:3:3:2)	1.532 pacients GOLD 2-4 (FEV ₁ ≤ 70%); mMRC ≥ 2	24 set	UMEC/VI 55/22 µg qd (413) UMEC 55 µg qd (418) VI 22 µg qd (421)	PBO qd (280)	Funció pulmonar (FEV ₁ vall)
DB2113360 (47) (NCT01316900)	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1:1:1)	843 pacients GOLD 2-4 (FEV ₁ ≤ 70%); mMRC ≥ 2	24 set	UMEC/VI 113/22 µg qd (214) UMEC/VI 55/22 µg qd (212)	TIO 18 µg qd (208) VI 22 µg qd (209)	Funció pulmonar (FEV ₁ vall)
DB2113374 (47) (NCT01316913)		869 pacients GOLD 2-4 (FEV ₁ ≤ 70%); mMRC ≥ 2		UMEC/VI 113/22 µg qd (215) UMEC/VI 55/22 µg qd (217)	TIO 18 µg qd (215) UMEC 113 µg qd (222)	
Altres estudis						
ZEP117115 (48)	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, de grups paral·lels, comparat amb comparador actiu (1:1)	905 pacients GOLD 2-4 (FEV ₁ ≤ 70%); mMRC ≥ 2	24 set	UMEC/VI 55/22 µg qd (454)	TIO 18 µg qd (451)	Funció pulmonar (FEV ₁ vall)
DB2114930 (49) (NCT01817764)	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1)	706 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 30 - 70%); mMRC ≥ 2; cap exacerbació moderada o greu l'any previ	12 set	UMEC/VI 55/22 µg qd (353)	SAL/PF 50/250 µg bid (353)	Funció pulmonar (FEV ₁ 0-24 h)
DB2114951 (49) (NCT01879410)		697 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 30 - 70%); mMRC ≥ 2; cap exacerbació moderada o greu l'any previ		UMEC/VI 55/22 µg qd (349)	SAL/PF 50/250 µg bid (348)	
DB2116134 (50) (NCT01822899)	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1)	716 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 30 - 70%); mMRC ≥ 2; cap exacerbació moderada o greu l'any previ	12 set	UMEC/VI 55/22 µg qd (358)	SAL/PF 50/500 µg bid (358)	Funció pulmonar (FEV ₁ 0-24 h)
116961 (51) (NCT02257385)	ACA, multicèntric, CD, triple simulació, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1), de no inferioritat (marge -50 mL)	961 pacients GOLD 2-4 (FEV ₁ ≤ 70%); mMRC ≥ 2	12 set	UMEC/VI 55/22 µg qd (482)	INDA 150 µg qd + TIO 18 µg qd (479)	Funció pulmonar (FEV ₁ vall)
Feldman et al. 2017 (35) (NCT02799784)	ACA, multicèntric, obert, creuat de dos períodes, disseny en blocs complets, controlat amb comparador actiu, de no inferioritat (marge -50 mL)	236 pacients GOLD 3 (FEV ₁ 50 - 70%); mMRC ≥ 2; no tractament amb CI 4 set abans de l'inici	8 set per període	UMEC/VI 55/22 µg qd	TIO/OLO 5/5 µg qd	Funció pulmonar (FEV ₁ vall)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **bid:** dues vegades al dia; **CD:** cegament doble; **CI:** corticoides inhalats; **FEV₁:** volum espirat forçat en el primer segon; **mMRC:** escala de disnea modificada del Medical Research Council; **PBO:** placebo; **qd:** una vegada al dia; **SAL/PF:** salmeterol/proprionat de fluticasona; **set:** setmanes.

Taula 8. Característiques principals dels assaigs clínics d'ACL/FOR

Estudi (codi estudi; NCT)	Disseny	Població n Criteris d'inclusió	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal
Estudis pivot						
ACLIFORM-COPD (52)(53) (M/40464/30; NCT01462942)	ACA, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO i comparador actiu (2:2:2:1)	1.729 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 30-80%)	24 set	ACL/FOR 340/12 µg bid (385) ACL/FOR 340/6 µg bid (381)	ACL 340 µg bid (385) FOR 12 µg bid (384) PBO bid (194)	Funció pulmonar (FEV ₁ vall i FEV ₁ 1 h post-dosi)
AUGMENT COPD (54)(53) (LAC-MD-31; NCT01437397)	ACA, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO i comparador actiu (1:1:1:1)	1.692 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 30-80%)	24 set	ACL/FOR 340/12 µg bid (338) ACL/FOR 340/6 µg bid (338)	ACL 340 µg bid (340) FOR 12 µg bid (339) PBO bid (337)	Funció pulmonar (FEV ₁ vall i FEV ₁ 1 h post-dosi)
Estudis de suport						
(55) (LAC-MD-32; NCT01437540)	ACA, multicèntric, CD, de grups paral·lels amb comparador actiu (2:1)	590 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 30-80%)	52 set	ACL/FOR 340/12 µg bid (392)	FOR 12 µg bid (198)	Seguretat
(56) (LAC-MD-36; NCT01572792)	Estudi d'extensió de l'AUGMENT COPD	921 pacients (69,7% dels pacients de l'AUGMENT COPD)	52 set	ACL/FOR 340/12 µg bid (184) ACL/FOR 340/6 µg bid (205)	ACL 340 µg bid (194) FOR 12 µg bid (192) PBO bid (146)	Seguretat
Altres estudis						
AFFIRM (57) (NCT01908140)	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1), de no inferioritat (marge -55 mL)	931 pacients GOLD 2-4 (FEV ₁ < 80%); CAT ≥ 10; no tractament amb LAMA+LABA+CI 4 set abans de l'inici	24 set	ACL/FOR 340/12 µg bid (468)	SAL/PF 50/500 µg bid (463)	Funció pulmonar (FEV ₁ pic)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **AUC:** àrea sota la corba; **bid:** dues vegades al dia; **CAT:** qüestionari COPD Assessment Test; **CD:** cegament doble; **FEV₁:** volum espirat forçat en el primer segon; **PBO:** placebo; **SAL/PF:** salmeterol/propionat de fluticasona; **set:** setmanes.

Taula 9. Característiques principals dels assaigs clínics de TIO/OLO

Estudi (codi estudi; NCT)	Disseny	Població n Criteris d'inclusió	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal
Estudis pivot						
TONADO 1 (58) (1237.5; NCT01431274)	ACA, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1:1:1)	2.624 pacients GOLD 2-4 (FEV ₁ < 80%)	52 set (variable principal avaluada a les 24 set)	TIO/OLO 2,5/5 µg qd (522)	TIO 2,5 µg qd (525)	Funció pulmonar (FEV ₁ vall i FEV ₁ AUC 0-3 h) i qualitat de vida
TONADO 2 (58) (1237.6; NCT01431287)		2.539 pacients GOLD 2-4 (FEV ₁ < 80%)		TIO/OLO 5/5 µg qd (522)	TIO 5 µg qd (527)	
			TIO/OLO 2,5/5 µg qd (508)	OLO 5 µg qd (528)		
			TIO/OLO 5/5 µg qd (507)	TIO 2,5 µg qd (507)	TIO 5 µg qd (506)	
					OLO 5 µg qd (510)	
Altres estudis						
ENERGITO (34) (NCT01969721)	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, creuat de quatre períodes, disseny en blocs complets, controlat amb comparador actiu	229 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 30-80%); cap exacerbació moderada o greu 3 mesos previs	6 set per període	TIO/OLO 2,5/5 µg qd	SAL/PF 50/250µg bid	Funció pulmonar (FEV ₁ AUC 0-12 h)
OTEMTO 1 (59) (1237.25; NCT01964352)	ACA, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1:1)	814 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 30-80%); cap exacerbació els 3 mesos previs	12 set	TIO/OLO 2,5/5 µg qd (202)	TIO 5 µg qd (204)	Funció pulmonar (FEV ₁ vall i FEV ₁ AUC 0-3 h) i qualitat de vida
OTEMTO 2 (59) (1237.26; NCT02006732)		809 pacients GOLD 2-3 (FEV ₁ 30-80%); cap exacerbació els 3 mesos previs		TIO/OLO 5/5 µg qd (204)	PBO qd (204)	
				TIO/OLO 2,5/5 µg qd (202)	TIO 5 µg qd (203)	
				TIO/OLO 5/5 µg qd (202)	PBO qd (202)	
DYNAGITO (60) (NCT02296138)	ACA, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1)	7.880 pacients GOLD 2-4 (FEV ₁ <60%); ≥ 1 exacerbació moderada o greu l'any previ	52 set	TIO/OLO 5/5 µg qd (3939)	TIO 5 µg qd (3941)	Exacerbacions (taxa anual d'exacerbacions moderades i greus)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **AUC:** àrea sota la corba; **bid:** dues vegades al dia; **CD:** cegament doble; **FEV₁:** volum espirat forçat en el primer segon; **PBO:** placebo; **qd:** una vegada al dia; **SAL/PF:** salmeterol/propionat de fluticasona; **set:** setmanes.

Variables utilitzades als assaigs

Taula 10. Variables utilitzades als assaigs clínics de les diferents CDF LAMA/LABA

Variables dels assaigs		Comentaris
Exacerbacions	Taxa anual d'exacerbacions totals (lleus, moderades o greus)	Variable principal de l'estudi FLAME (INDA/GLIC) Incidència d'exacerbacions de qualsevol gravetat per pacient-any. Una exacerbació es considera lleu si requereix únicament l'ús de BD d'acció curta, moderada si cal afegir corticoides sistèmics i/o antibacterians, i greu si, a més, necessita hospitalització o estada a urgències > 24 h. MCID: ≥ 1 exacerbació per pacient-any o $\geq 20\%$ (61-63). En els estudis d'ACL/FOR les exacerbacions es defineixen segons els criteris de l'HCRU o del qüestionari EXACT. <ul style="list-style-type: none"> HCRU: Increment dels símptomes de l'MPOC durant ≥ 2 dies que requereix un canvi en el tractament EXACT: Increment respecte al basal de ≥ 9 punts durant ≥ 3 dies o ≥ 12 punts durant ≥ 2 dies. L'EXACT és un qüestionari que va de 0 a 100 i com més alta és la puntuació, més greu és l'exacerbació (64).
	Taxa anual d'exacerbacions moderades i greus	Variable principal dels estudis SPARK (INDA/GLIC) i DYNAGITO (TIO/OLO). Incidència d'exacerbacions moderades i greus per pacient-any. MCID: ≥ 1 exacerbació per pacient-any (61,62)
	Taxa anual d'exacerbacions greus	Incidència d'exacerbacions greus per pacient-any. MCID: ≥ 1 exacerbació per pacient-any (61,62)
	Pacients amb exacerbacions	Variable d'eficàcia dels estudis QUANTIFY (INDA/GLIC), DB2113373 (UMEC/VI), DB2113360 (UMEC/VI), DB2113374 (UMEC/VI), ZEP 117115 (UMEC/VI) y AFFIRM (ACL/FOR); y de seguretat dels estudis SHINE (INDA/GLIC), ENLIGHTEN (INDA/GLIC), DB2114930 (UMEC/VI), DB2114951 (UMEC/VI), DB2116134 (UMEC/VI), 116961 (UMEC/VI) i Feldman <i>et al.</i> 2017 (UMEC/VI). Percentatge de pacients que van presentar alguna exacerbació de qualsevol gravetat, moderada i greu, i greu
Funció pulmonar	FEV ₁ vall	Variable principal dels estudis SHINE (INDA/GLIC), DB2113373 (UMEC/VI), DB2113360 (UMEC/VI), DB2113374 (UMEC/VI), ZEP117115 (UMEC/VI), 116961 (UMEC/VI), Feldman <i>et al.</i> 2017 (UMEC/VI i TIO/OLO) i co-primària dels estudis ACLIFORM-COPD (ACL/FOR) i AUGMENT COPD (ACL/FOR) vs FOR, TONADO 1 & 2 (TIO/OLO) i OTEMTO 1 & 2 (TIO/OLO). Canvi respecte al basal en el FEV ₁ pre-BD MCID: $\geq 100 - 140$ ml (61,63). Pacient responedor: Increment ≥ 100 ml en el FEV ₁ vall respecte al basal (63).
	FEV ₁ AUC 0-3 h	Variable co-primària dels estudis TONADO 1 & 2 (TIO/OLO) i OTEMTO 1 & 2 (TIO/OLO). Canvi respecte al basal en l'àrea sota la corba de 0 a 3 h post-BD per al FEV ₁
	FEV ₁ AUC 0-12 h	Variable principal dels estudis ILLUMINATE (INDA/GLIC) i ENERGITO (TIO/OLO) Canvi respecte al basal en l'àrea sota la corba de 0 a 12h post-BD per al FEV ₁
	FEV ₁ 0-24 h	Variable principal dels estudis DB2114930 (UMEC/VI), DB2114951 (UMEC/VI) i DB2116134 (UMEC/VI). Canvi respecte al basal en la mitjana ponderada del FEV ₁ en 24 h, calculada a partir del FEV ₁ vall i del FEV ₁ post-dosi mesurat a diferents temps després de l'administració: 5 i 15 min, 1, 3, 6, 9, 12, 13, 15, 18, 23 i 24 h.
	FEV ₁ 1 h post-dosi	Variable co-primària dels estudis ACLIFORM-COPD (ACL/FOR) i AUGMENT COPD (ACL/FOR) vs ACL Canvi respecte al basal en el FEV ₁ 1 h post-dosi
	FEV ₁ pic	Variable principal de l'estudi AFFIRM (ACL/FOR) Canvi respecte al basal en el valor màxim del FEV ₁ de 0 a 3 h post-BD
Síntomatologia i qualitat de vida	Dispnea	Canvi respecte al basal en la puntuació de l'índex transicional de dispnea (TDI, (de l'anglès <i>transition dyspnea index</i>)). El TDI és un qüestionari de mesura de la dispnea que va de -9 a +9. Com més baixa és la puntuació, més és el deteriorament de la dispnea. MCID: ≥ 1 punt (61,63). Pacient responedor: Increment ≥ 1 punt en el TDI respecte al basal (63).
	Qualitat de vida	Variable principal de l'estudi QUANTIFY (INDA/GLIC) i variable co-primària dels estudis TONADO 1 & 2 (TIO/OLO) i OTEMTO 1 & 2 (TIO/OLO). Canvi respecte al basal en la puntuació del qüestionari respiratori de St. George (SGRQ, de l'anglès <i>Sant George Respiratory Questionnaire</i>). L'SGRQ és un qüestionari de qualitat de vida que va de 0 a 100. Com més alta és la puntuació, més són les limitacions. MCID: ≥ 4 punts (61,63). Pacient responedor: Disminució ≥ 4 punts en l'SGRQ respecte al basal (63).

BD: broncodilatador; **EXACT:** Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool; **FEV₁:** volum espirat forçat en el primer segon; **HCRU:** Health Care Resource Utilization; **MCID:** mínima diferència clínicament rellevant (de l'anglès *minimally clinical important difference*); **PBO:** placebo; **SGRQ:** qüestionari respiratori de St. George; **TDI:** índex transicional de dispnea.

Característiques dels pacients inclosos

Els criteris d'inclusió comuns als diferents assajos van ser pacients ≥ 40 anys amb història de tabaquisme (≥ 10 paquets/any) i amb diagnòstic d'MPOC segons la classificació GOLD (relació FEV₁/FVC postbroncodilatador $< 0,7$). No es van incloure pacients amb malaltia cardiovascular greu i/o inestable ni pacients amb asma.

Taula 11. Característiques diferencials dels pacients

Estudi	Grau de la limitació al flux aeri Mitjana del % del FEV ₁ post-BD respecte al predit	Sintomatologia	Historial d'exacerbacions Nombre d'exacerbacions durant l'any previ: % de pacients	Grup de la GOLD* % de pacients	Tractament basal de l'MPOC % pacients
INDA/GLIC					
SHINE	55%	Pacients simptomàtics segons un diari electrònic	0 exacerbacions: 74% 1 exacerbació: 20 % ≥ 2 exacerbacions: 6%	nd	CI [†] : 57%
ILLUMINATE	51%	nd	0 exacerbacions: 99,8% 1 exacerbació: 0,2 %	nd	CI: 32,9% (INDA/GLIC) i 37,1% (SAL/PF)
SPARK	37%	nd	0 exacerbacions: 1,5% 1 exacerbació: 76,2 % ≥ 2 exacerbacions: 22,3%	C: nd D: nd	CI: 75%
ENLIGHTEN	57%	Pacients amb una puntuació ≥ 1 en una escala de símptomes de 4 punts	0 exacerbacions: 67% 1 exacerbació: 26% ≥ 2 exacerbacions: 7%	nd	CI [†] : 45,8% (INDA/GLIC) i 38,9% (PBO)
FLAME	44%	mMRC ≥ 2	1 exacerbació: 81% ≥ 2 exacerbacions: 19%	B: 24% D: 74%	CI: 56,3% LAMA: 60,6% LABA: 67,1%
QUANTIFY	53%	nd	0 exacerbacions: 86,4% 1 exacerbació: 12,5 % ≥ 2 exacerbacions: 0,7%	nd	CI [†] : 41%
UMEC/VI					
DB2113373	47%	mMRC ≥ 2	nd	B: nd; D: nd	CI [†] : 51%
DB2113360	48%	mMRC ≥ 2	≥ 1 exacerbació moderada: 31% ≥ 1 exacerbació greu: 15%	B: nd D: nd	CI [†] : 44%
DB2113374	47%	mMRC ≥ 2	≥ 1 exacerbació moderada: 31% ≥ 1 exacerbació greu: 6%	B: nd D: nd	CI [†] : 52%
ZEP117115	46%	mMRC ≥ 2	nd	B: nd D: nd	CI [†] : 50%
DB2114930	50%	Mediana (rang) mMRC: 2 (2–4) Mitjana CAT: 18	Cap exacerbació moderada o greu l'any previ	nd	CI: 6% LAMA: 20% LABA: 27%
DB2114951	50%	Mediana (rang) mMRC: 2 (2–4) Mitjana CAT: 18	Cap exacerbació moderada o greu l'any previ	nd	CI: 4% LAMA: 19% LABA: 16%
DB2116134	51%	Mitjana mMRC: 2,2 Mitjana CAT: 18	Cap exacerbació moderada o greu l'any previ	B: 55% D: 45%	LAMA: 32% LABA: 42%
116961	nd	mMRC ≥ 2	nd	A: 4,5%; B: 30%; C: 5%; D: 60%	CI [†] : 54%
Feldman <i>et al.</i> 2017	60%	mMRC = 2: 66% mMRC = 3: 30% mMRC = 4: 4%	≥ 1 exacerbació lleu: 3% ≥ 1 exacerbació moderada: 14% 2 exacerbacions moderades: 2% ≥ 1 exacerbació greu: 3%	B: 95% D: 5%	CI: 4% LAMA: 16% LABA: 12% LAMA+LABA: 13%

Combinacions a dosis fixes d'un anticolinèrgic d'acció llarga i un agonista beta-2 d'acció llarga per al tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut.

Estudi	Grau de la limitació al flux aeri Mitjana del % del FEV ₁ post-BD respecte al predit	Sintomatologia	Historial d'exacerbacions Nombre d'exacerbacions durant l'any previ: % de pacients	Grup de la GOLD* % de pacients	Tractament basal de l'MPOC % pacients
ACL/FOR					
ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD	54%	nd	0,3 – 0,5**	A: 9,2% B: 45,9% C: 3,0% D: 41,9%	CI [§] : 14% LAMA: 27% LABA: 11% LABA+CI: 31% Qualsevol tractament per a l'MPOC: 81%
LAC-MD-32	51%	nd	0 exacerbacions: 76 % ≥ 1 exacerbació: 24 %	nd	CI [§] : 35%
LAC-MD-36	54%	nd	0 exacerbacions: 79 % ≥ 1 exacerbació: 19 %	nd	nd [§]
AFFIRM	53%	Mitjana de la puntuació del CAT: 18,5	0 exacerbacions: 68 % ≥ 1 exacerbació: 32 %	B: 56% D: 44%	CI: 8% LAMA: 17% LABA: 11% LAMA+LABA: 19% LABA+CI: 29% LAMA+LABA+CI: 2%
TIO/OLO					
TONADO 1 & 2	50%	nd	nd	nd	CI [¶] : 47% LAMA: 36% LABA: 46%
ENERGITO	49%	nd	Cap exacerbació moderada o greu els 3 mesos previs	nd	CI: 10% LAMA: 54% LABA: 24% LABA+CI: 38%
OTEMTO 1	55%	nd	Cap exacerbació els 3 mesos previs	nd	CI [¶] : 38% LAMA: 35% LABA: 38% Qualsevol tractament per a l'MPOC: 79%
OTEMTO 2	55%	nd	Cap exacerbació els 3 mesos previs	nd	CI [¶] : 37% LAMA: 34% LABA: 40% Qualsevol tractament per a l'MPOC: 74%
DYNAGITO	45%	Mitjana CAT: 18,6	≥ 2 exacerbacions moderades o ≥ 1 exacerbació greu: 44%	A: 8% B: 48% C: 4% D: 39%	Cap: 5% LABA en monoteràpia: 3% LAMA en monoteràpia: 9% CI [¶] en monoteràpia: 2% LABA+CI [¶] : 26% LAMA+CI [¶] : 2% LAMA+LABA: 12% LAMA+LABA+CI [¶] : 40%

BD: broncodilatador; CAT: qüestionari COPD Assessment Test; CI: corticoides inhalats; FEV₁: volum espirat forçat en el primer segon; mMRC: escala de dispnea modificada del Medical Research Council; nd: no disponible; PBO: placebo.

* Des del 2011 fins al 2016 la GOLD determinava els grups A, B, C i D en funció del nivell de símptomes, de l'història d'exacerbacions i també del grau de la limitació al flux aeri.

** Mitjana d'exacerbacions durant l'any previ

[¶] Es permetia l'ús concomitant de CI en pacients hi tractats abans de l'inici de l'estudi

[§] Es permetia l'ús concomitant de CI i de corticoides sistèmics (≤ 10 mg prednisona/dia) en pacients hi tractats abans de l'inici de l'estudi

Resultats

S'informa dels resultats obtinguts amb la dosi autoritzada dels medicaments i de les variables considerades més rellevants: exacerbacions, funció pulmonar (FEV1 vall), dispnea (puntuació en l'índex transicional de dispnea (TDI)) i qualitat de vida (puntuació en l'SGRQ).

Taula 12. Resultats en exacerbacions (I)

Estudi (durada)	CDF LAMA/LABA	Comparador	Taxa d'exacerbacions totals			Taxa d'exacerbacions moderades i greus			Taxa d'exacerbacions greus		
			CDF LAMA/LABA	Comparador	Raó de taxes (IC95%)	CDF LAMA/LABA	Comparador	Raó de taxes (IC95%)	CDF LAMA/LABA	Comparador	Raó de taxes (IC95%)
SPARK (64-76 set)	INDA/GLIC	GLIC	3,44	4,04	0,85 (0,77 a 0,94)*	0,84	0,95	0,88 (0,77 a 0,99)*	0,09	0,12	0,81 (0,6 a 1,10) [‡]
		TIO		4,02	0,86 (0,78 a 0,94)*		0,93	0,90 (0,79 a 1,02) [‡]		0,08	1,16 (0,84 a 1,61) [‡]
FLAME (52 set)	INDA/GLIC	SAL/PF 50/500	3,59	4,03	0,89 (0,83 a 0,96)*	0,98	1,19	0,83 (0,75 a 0,91)*	0,15	0,17	0,87 (0,69 a 1,09) [‡]
ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD [‡] (24 set)	ACL/FOR	PBO	HCRU: 0,36 EXACT: 1,18	HCRU: 0,47	0,76 (0,56 a 1,03) [‡]	HCRU: 0,29	HCRU: 0,42	0,71 (0,51 a 0,98)*	-	-	-
				EXACT:1,51	0,78 (0,65 a 0,94)*				-	-	-
		ACL		HCRU: 0,41	0,87 (0,66 a 1,16) [‡]		HCRU: 0,35	0,85 (0,62 a 1,16) [‡]	-	-	-
				EXACT:1,45	0,81 (0,68 a 0,96)*				-	-	-
		FOR		HCRU: 0,45	0,79 (0,59 a 1,04) [‡]		HCRU: 0,36	0,82 (0,60 a 1,12) [‡]	-	-	-
				EXACT:1,31	0,90 (0,75 a 1,07) [‡]				-	-	-
LAC-MD-32 (52 set)	ACL/FOR	FOR	0,57	0,54	nd	0,52	0,49	1,06 (nd) [‡]	-	-	-
LAC-MD-36 (52 set)	ACL/FOR	PBO	HCRU: 0,49	HCRU: 0,53	0,92 (nd) [‡]	HCRU: 0,39	HCRU: 0,49	0,80 (0,57 a 1,12) [‡]	-	-	-
		ACL	-	-	-		HCRU: 0,52	0,75 (nd)	-	-	-
		FOR	-	-	-		HCRU: 0,46	0,85 (nd)	-	-	-
TONADO 1 & 2 (52 set)	TIO/OLO	TIO	nd	nd	nd	nd	nd	0,92 (0,78 a 1,09) [‡]	nd	nd	1,14 (nd) [‡]
		OLO	nd	nd	nd	nd	nd	0,83 (0,71 a 0,99)*	nd	nd	0,93 (nd) [‡]
DYNAGITO (52 set)	TIO/OLO	TIO	nd	nd	nd	0,90	0,97	0,93 (0,85-1,02) [#]	0,24	0,27	0,89 (0,78 a 1,02) [‡]

EXACT: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool; **HCRU:** Health Care Resource Utilization; **nd:** no disponible; **PBO:** placebo; **SAL/PF:** salmeterol/propionat de fluticasona.

[‡]Taxa anualitzada d'exacerbacions

*p < 0,05, [‡] no significatiu. Quan no s'informa la significació estadística és perquè no està disponible.

[#]Interval de confiança del 99%; p = 0,0498. La variable principal es va analitzar amb un nivell de significació estadística prespecificat del 1%.

Taula 13. Resultats en exacerbacions (II)

Estudi (durada)	CDF LAMA/LABA	Comparador	Pacients amb exacerbacions totals (%) CDF LAMA/LABA vs. comparador	Pacients amb exacerbacions moderades i greus (%) CDF LAMA/LABA vs. comparador	Pacients amb exacerbacions greus (%) CDF LAMA/LABA vs. comparador
SHINE [#] (26 set)	INDA/GLIC	PBO	28,9% vs. 39,2%	-	-
		INDA	28,9% vs. 32,1%	-	-
		GLIC	28,9% vs. 31,7%	-	-
		TIO	28,9% vs. 28,8%	-	-
ENLIGHTEN [#] (52 set)	INDA/GLIC	PBO	6,8% vs. 5,2%	-	-
QUANTIFY [§] (26 set)	INDA/GLIC	TIO+FOR	-	13,0% vs. 15,3% [‡]	2,1% vs. 2,4% [‡]
DB2113373 [§] (24 set)	UMEC/VI	PBO	7% vs. 13%	-	-
		UMEC	7% vs. 8%	-	-
		VI	7% vs. 8%	-	-
DB2113360 [§] (24 set)	UMEC/VI	TIO	7% vs. 5%	-	-
		VI	7% vs. 8%	-	-
DB2113374 [§] (24 set)	UMEC/VI	TIO	12% vs. 7%	-	-
ZEP117115 [§] (24 set)	UMEC/VI	TIO	4% vs. 6%	-	-
DB2114930 [#] (12 set)	UMEC/VI	SAL/PF 50/250	3% vs. 3%	-	-
DB2114951 [#] (12 set)	UMEC/VI	SAL/PF 50/250	3% vs. 3%	-	-
DB2116134 [#] (12 set)	UMEC/VI	SAL/PF 50/500	2% vs. <1%	-	-
116961 [#] (12 set)	UMEC/VI	INDA+TIO	10% vs. 10%	-	-
Feldman et al. 2017 [#] (8 set)	UMEC/VI	TIO/OLO	8% vs. 8%	-	-
AFFIRM [§] (24 set)	ACL/FOR	SAL/PF 50/500	HCRU: 15,8% vs. 16,6%	HCRU: 14,9% vs. 15,1% [‡]	-
			EXACT: 37,8% vs. 39,5% [‡]		

EXACT: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool; **HCRU:** Health Care Resource Utilization; **PBO:** placebo; **SAL/PF:** salmeterol/propionat de fluticasona.

[#]Variable de seguretat

[§]Variable d'eficàcia

*p < 0,05, [‡]no significatiu. Quan no s'informa la significació estadística és perquè no està disponible.

En l'estudi FLAME, l'INDA/GLIC va demostrar no inferioritat i la superioritat enfront de SAL/PF en la taxa anual d'exacerbacions totals, amb un 11% de reducció relativa (0,44 de reducció absoluta). En l'anàlisi per subgrups d'aquesta variable, no hi va haver diferències estadísticament significatives en els pacients amb obstrucció molt greu (FEV1 < 30%) o moderada (FEV1 50-80%) al flux aeri, ni en els del grup GOLD B i ni en aquells que van presentar 2 o més exacerbacions durant l'any previ.

Es va realitzar una anàlisi de les dades agregades dels estudis DB2113361, DB2113373, DB2113360 i DB2113374. Van presentar exacerbacions un 8%, un 13%, un 8%, un 9% i un 6% dels pacients tractats amb UMEC/VI, PBO, UMEC, VI i TIO, respectivament.

En l'estudi DYNAGITO, TIO/OLO no va mostrar reduir les exacerbacions moderades i greus davant de TIO en l'anàlisi prespecificada amb un nivell de significació estadística del 1% i sense ajust per covariables (raó de taxes 0,93; IC99% 0,85 a 10,2; p = 0,0498). Tanmateix, en un anàlisi *posthoc* ajustat

per les covariables utilitzades en els estudis SPARK i FLAME, les diferències sí que van ser estadísticament significatives (raó de taxes 0,89; IC95% 0,84 a 0,96; p = 0,0010).

Taula 14. Resultats en funció pulmonar

Comparador	FEV ₁ vall	INDA/GLIC	UMEC/VI	ACL/FOR	TIO/OLO
vs. PBO	Diferència (ml) (IC95%)	200* (170 a 240) [SHINE] 189* (nd) [ENLIGHTEN]	167* (128 a 207) [DB2113373]	138* (111 a 165) [ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD] 118 a 152 [†] [LAC-MD-36]	162* (124 a 200) [OTEMTO 1] 166* (129 a 203) [OTEMTO 2]
	Responedors (%)	64,3% vs. 18,9%* [SHINE]	49% vs. 19%* [DB2113373]	nd	nd
vs. LAMA	Diferència (ml) (IC95%)	TIO 80* (60 a 110) [SHINE] 60 a 80* (nd) [SPARK] GLIC 90* (60 a 110) [SHINE] 70 a 80* (nd) [SPARK]	TIO 90* (39 a 141) [DB2113360] 60* (10 a 109) [DB2113374] 112* (81 a 144) [ZEP117115] UMEC 52* (17 a 87) [DB2113373]	ACL 29* (4 a 54) [ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD]	TIO 60* (43 a 77) [TONADO 1 & 2] 28* (-9 a 66) [OTEMTO 1] 39* (2 a 76) [OTEMTO 2]
	Responedors (%)	TIO 64,3% vs. 46,6%* [SHINE] GLIC 64,3% vs. 43,2%* [SHINE]	TIO 58% vs. 41%* [DB2113360] 55% vs. 46%* [DB2113374] 61% vs. 43%* [ZEP117115] UMEC 49% vs. 43%* [DB2113373]	nd	nd
vs. LABA	Diferència (ml) (IC95%)	INDA 70* (50 a 100) [SHINE]	VI 95* (60 a 130) [DB2113373] 90* (39 a 142) [DB2113360]	FOR 68* (44 a 92) [ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD] 82* (12,5 a 150,5) [LAC-MD-32]	OLO 85* (67 a 102) [TONADO 1 & 2]
	Responedors (%)	INDA 64,3% vs. 46,2%* [SHINE]	VI 49% vs. 35%* [DB2113373] 58% vs. 43%* [DB2113360]	nd	nd
vs. LABA/CI	Diferència (ml) (IC95%)	SAL/PF 50/500 103* (65 a 141) [ILLUMINATE] 62* (48 a 77) [FLAME]	SAL/PF 50/500 90* (55 a 125) [DB2116134] SAL/PF 50/250 82* (45 a 119) [DB2114930] 98* (59 a 137) [DB2114951]	SAL/PF 50/500 -14* (-44 a 16) [AFFIRM]	SAL/PF 50/500 58* (34 a 82) [ENERGITO] SAL/PF 50/250 47* (22 a 71) [ENERGITO]
	Responedors (%)	nd	SAL/PF 50/500 58% vs. 41%* [DB2116134] SAL/PF 50/250 59% vs. 42%* [DB2114930] 64% vs. 45% [DB2114951]	nd	nd
vs. LABA+LAMA	Diferència (ml) (IC95%)	TIO+FOR 68* (37 a 100) [QUANTIFY]	INDA+TIO 1* (-29 a 30) [116961] TIO/OLO 52* (28 a 77) [Feldman et al. 2017]	-	-
	Responedors (%)	nd	TIO/OLO 66% vs. 48%* [Feldman et al. 2017]	-	-

FEV₁: volum espirat forçat en el primer segon; nd: no disponible; PBO: placebo; SAL/PF: salmeterol/propionat de fluticasona.

[†] Rang de la diferència mesurada en diversos moments durant l'estudi

*p < 0,05; *no significatiu. Quan no s'informa la significació estadística és perquè no està disponible.

Durada dels estudis:

64-74 set: SPARK

52 set: ENLIGHTEN, FLAME, LAC-MD-32 i LAC-MD-36

26 set: ILLUMINATE, QUANTIFY

24 set: DB2113373, DB2113360, DB2113374 i ZEP117115, ACLIFORM-COPD, AUGMENT COPD, AFFIRM i TONADO 1 & 2

12 set: SHINE, DB2114930, DB2114951, DB2116134, 116961 i OTEMTO 1 & 2

8 set: Feldman et al. 2017

6 set: ENERGITO

Taula 15. Resultats en dispnea

Comparador	TDI	INDA/GLIC	UMEC/VI	ACL/FOR	TIO/OLO
vs. PBO	Diferència (IC95%)	1,09* (0,61 a 1,57) [SHINE]	1,2* (0,7 a 1,7) [DB2113373]	1,43* (1,03 a 1,83) [ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD] 1,07 a 1,49* [LAC-MD-36]	1,62* (1,25 a 2,00) [OTEMTO 1 & 2]
	Responedors (%)	68,1% vs. 57,5%* [SHINE]	58% vs. 41%* [DB2113373]	61,9% vs. 40,3%* [ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD] 55% vs. 39% [LAC-MD-36]	54% vs. 26%* [OTEMTO 1 & 2] (65)
vs. LAMA	Diferència (IC95%)	TIO 0,51* (0,14 a 0,88) [SHINE] GLIC 0,21* (-0,17 a 0,59) [SHINE]	TIO -0,1* (-0,7 a 0,5) [DB2113360] 0,2* (-0,5 a 0,9) [DB2113374] UMEC 0,3* (-0,2 a 0,7) [DB2113373]	ACL 0,44* (0,08 a 0,79) [ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD]	TIO 0,36* (0,09 a 0,62) [TONADO 1 & 2] 0,59* (0,22 a 0,97) [OTEMTO 1 & 2]
	Responedors (%)	TIO 68,1% vs. 59,2%* [SHINE] GLIC 68,1% vs. 63,7%* [SHINE]	TIO 55% vs. 60%* [DB2113360] 57% vs. 51%* [DB2113374] UMEC 58% vs. 53% [DB2113373]	ACL 61,9% vs. 55,7%* [ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD] 55% vs. 58% [LAC-MD-36]	TIO 55% vs. 51%* [TONADO 1 & 2] (65) 54% vs. 41%* [OTEMTO 1 & 2] (65)
vs. LABA	Diferència (IC95%)	INDA 0,26* (nd) [SHINE]	VI 0,4* (-0,1 a 0,8) [DB2113373] 0,2* (-0,4 a 0,8) [DB2113360]	FOR 0,47* (0,12 a 0,83) [ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD] [LAC-MD-32]	OLO 0,42* (0,16 a 0,70) [TONADO 1 & 2]
	Responedors (%)	INDA 68,1% vs. 64,6%* [SHINE]	VI 58% vs. 51%* [DB2113373] 55% vs. 49%* [DB2113360]	FOR 61,9% vs. 57,0%* [ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD] 55% vs. 51% [LAC-MD-36]	OLO 55% vs. 48%* [TONADO 1 & 2] (65)
vs. LABA/CI	Diferència (IC95%)	SAL/PF 50/500 0,76* (0,26 a 1,26) [ILLUMINATE]	SAL/PF 50/500 -0,1* (-0,4 a 0,3) [DB2116134] SAL/PF 50/250 0,3* (-0,2 a 0,7) [DB2114930] 0,3* (-0,1 a 0,8) [DB2114951]	SAL/PF 50/500 0* (-0,46 a 0,46) [AFFIRM]	SAL/PF : nd
	Responedors (%)	SAL/PF 50/500 67,5% vs. 56,8%* [ILLUMINATE]	nd	SAL/PF 50/500 55,6% vs. 54,5% [AFFIRM]	nd
vs. LABA/LAMA	Diferència (IC95%)	TIO+FOR 0,38* (-0,06 a 0,82) [QUANTIFY]	INDA+TIO -0,30* (-0,65 a 0,05) [116961] TIO/OLO : nd	-	-
	Responedors (%)	TIO+FOR 49,6% vs. 42,4%* [QUANTIFY]	INDA+TIO 62% vs. 65%* [116961] TIO/OLO : nd	-	-

Nd: no disponible; TDI: índex transicional de dispnea; PBO: placebo; SAL/PF: salmeterol/propionat de fluticasona.

* Rang de la diferència mesurada en diversos moments durant l'estudi

*p< 0,05, * no significatiu. Quan no s'informa la significació estadística és perquè no està disponible.

Durada dels estudis:

64-74 set: SPARK

52 set: ENLIGHTEN, FLAME, LAC-MD-32 i LAC-MD-36

26 set: ILLUMINATE, QUANTIFY

24 set: DB2113373, DB2113360, DB2113374 i ZEP117115, ACLIFORM-COPD, AUGMENT COPD, AFFIRM i TONADO 1 & 2

12 set: SHINE, DB2114930, DB2114951, DB2116134, 116961 i OTEMTO 1 & 2

8 set: Feldman *et al.* 2017

6 set: ENERGITO

Taula 16. Resultats en qualitat de vida

Comparador	SGRQ	INDA/GLIC	UMEC/VI	ACL/FOR	TIO/OLO
vs. PBO	Diferència (IC95%)	-3,01* (nd) [SHINE]	-5,51* (-7,88 a -3,13) [DB2113373]	-0,65 [‡] (-3,08 a 1,78) [ACLIFORM-COPD] [§] -4,35* (-6,46 a -2,24) [AUGMENT COPD] [§] -1,19 a -4,35 ^{‡*} (nd) [LAC-MD-36]	-4,67* (-6,06 a -3,28) [OTEMTO 1 & 2]
	Responedors (%)	63,7% vs. 56,6%* [SHINE]	49% vs. 34%* [DB2113373]	55,3% vs. 53,2%* [ACLIFORM-COPD] [§] 58,2% vs. 38,7%* [AUGMENT COPD] [§] 57,8% vs. 47% [LAC-MD-36]	53,1% vs. 31,2%* [OTEMTO 1] 51,8% vs. 32,6%* [OTEMTO 2]
vs. LAMA	Diferència (IC95%)	TIO -2,13* (nd) [SHINE] -1,7 a -3,1 ^{‡*} (nd) [SPARK] GLIC -1,18 [‡] (nd) [SHINE] -1,9 a -2,8 ^{‡*} (nd) [SPARK]	TIO 0,75(nd) [DB2113360] -0,17(nd) [DB2113374] -2,10* (-3,61 a -0,59) [ZEP117115] UMEC -0,82 [‡] (-2,90 a 1,27) [DB2113373]	ACL -0,79 [‡] (-2,20 a 0,62) [ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD]	TIO -1,23* (-2,31 a -0,15) [TONADO 1 & 2] -2,10* (-3,47 a -0,72) [OTEMTO 1 & 2]
	Responedors (%)	TIO 63,7% vs. 56,4%* [SHINE] Nd (nd) [‡] [SPARK] GLIC 63,7% vs. 63,0% [‡] [SHINE] Nd (nd) [‡] [SPARK]	TIO 49% vs. 52% [‡] [DB2113360] 54% vs. 55% [‡] [DB2113374] 53% vs. 46%* [ZEP117115] UMEC 49% vs. 44% [DB2113373]	ACL 58,2% vs. 54,5% [AUGMENT COPD] 57,8% vs. 53,5% [LAC-MD-36]	TIO 57,5% vs. 48,7%* [TONADO 1 & 2] 53,1% vs. 41,7%* [OTEMTO 1] 51,8% vs. 41,1%* [OTEMTO 2]
vs. LABA	Diferència (IC95%)	INDA -1,09 [‡] (nd) [SHINE]	VI -0,32 [‡] (-2,41 a 1,78) [DB2113373] 1,42 (nd) [DB2113360]	FOR -1,71* (-3,16 a -0,30) [ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD]	OLO -1,70* (-2,78 a -0,61) [TONADO 1 & 2]
	Responedors (%)	INDA 63,7% vs. 63,0% [‡] [SHINE]	VI 49% vs. 48% [DB2113373] 49% vs. 52% [‡] [DB2113360]	FOR 58,2% vs. 52,4% [AUGMENT COPD] 57,8% vs. 49,3% [LAC-MD-36]	OLO 57,5% vs. 44,8%* [TONADO 1 & 2]
vs. LABA/CI	Diferència (IC95%)	SAL/PF 50/500 -1,24 [‡] (-3,33 a 0,85) [ILLUMINATE] -1,3* (-2,1 a -0,4) [FLAME]	SAL/PF 50/500 0,53 [‡] (-1,20 a 2,26) [DB2116134] SAL/PF 50/250 0,47 [‡] (-1,36 a 2,29) [DB2114930] -1,55 [‡] (-3,63 a 0,53) [DB2114951]	SAL/PF 50/500 1,0 [‡] (-0,8 a 2,8) [AFFIRM]	SAL/PF: nd
	Responedors (%)	SAL/PF 50/500 55,5% vs. 49,1% [‡] [ILLUMINATE] 49,2% vs. 43,7%* [FLAME]	Nd	SAL/PF 50/500 52,6% vs. 55,8% [AFFIRM]	nd
vs. LABA/LAMA	Diferència (IC95%)	TIO+FOR -0,69 [‡] (-2,31 a 0,92) [QUANTIFY]	INDA+TIO 0,08 [‡] (-1,52 a 1,67) [116961] TIO/OLO: nd	-	-
	Responedors (%)	TIO+FOR 50,1% vs. 42,5% [‡] [QUANTIFY]	INDA+TIO 47% vs. 45% [‡] [116961] TIO/OLO: nd	-	-

Nd: no disponible; SGRQ: qüestionari respiratori de St. George; PBO: placebo; SAL/PF: salmeterol/propionat de fluticasona.

[‡] Rang de la diferència mesurada en diversos moments durant l'estudi

[§]No es va realitzar una anàlisi integrada dels resultats en qualitat de vida de ACL/FOR vs. PBO perquè en l'estudi ACLIFORM-COPD el PBO va ser inesperadament eficaç en aquesta variable.

*p< 0,05, [‡]no significatiu. Quan no s'informa la significació estadística és perquè no està disponible.

Durada dels estudis:

64-74 set: SPARK

52 set: ENLIGHTEN, FLAME, LAC-MD-32 i LAC-MD-36

26 set: ILLUMINATE, QUANTIFY

24 set: DB2113373, DB2113360, DB2113374 i ZEP117115, ACLIFORM-COPD, AUGMENT COPD, AFFIRM i TONADO 1 & 2

12 set: SHINE, DB2114930, DB2114951, DB2116134, 116961 i OTEMTO 1 & 2

8 set: Feldman *et al.* 2017

6 set: ENERGITO

En l'estudi QUANTIFY, l'INDA/GLIC va demostrar no inferioritat enfront de TIO/FOR en la qualitat de vida mesurada amb l'SGRQ, amb una diferència de -0,69 punts (IC95% -2,31 a 0,92, NS).

Es va realitzar una anàlisi de les dades agregades dels estudis DB2113361, DB2113373, DB2113360 i DB2113374. UMEC/VI va mostrar una millora en el FEV₁ vall de 199 (IC95% 170 a 228, p<0,001), 65 ml (IC95% 33 a 95, p<0,001), 95 ml (IC95% 72 a 119, p<0,001) i 62 ml (IC95% 32 a 93, p<0,001) enfront de PBO, UMEC, VI i TIO respectivament. Pel que fa a la dispnea, UMEC/VI va mostrar una diferència en la puntuació del TDI de 1,2 punts (IC95% 0,8 a 1,6, p<0,001), 0,3 punts (IC95% -0,1 a 0,7, NS), 0,4 punts (IC95% 0,1 a 0,7, p = 0,007) i 0,1 punts (IC95% -0,3 a 0,5, NS) enfront de PBO, UMEC, VI i TIO respectivament. Quant a la qualitat de vida, UMEC/VI va mostrar una diferència en la puntuació de l'SGRQ de -4,42 punts (IC95% -6,08 a -2,75, p<0,001), 0,67 punts (IC95% -2,43 a 1,10, NS), -0,92 punts (IC95% -2,28 a 0,45, NS) i 0,17 (IC95% -1,58 a 1,93, NS) enfront de PBO, UMEC, VI i TIO respectivament.

En l'estudi 116961, l'UMEC/VI va demostrar la no inferioritat enfront d'INDA + TIO en la variable principal FEV₁ vall, amb una diferència de 1 ml (IC95% -29 a 30, NS).

En l'estudi de Feldman *et al.* 2017, l'UMEC/VI va demostrar no inferioritat i superioritat enfront de TIO/OLO en la variable principal FEV₁ vall, amb una diferència de 53 ml (IC95% 26 a 80 ml; p<0,001) en la població PP i de 52 ml (IC95% 28 a 77; p <0,001) en la població ITT. No es van veure diferències a les vuit setmanes entre UMEC/VI i TIO/OLO en simptomatologia ni en qualitat de vida, les quals es van valorar amb l'escala ER-S¹ i amb el qüestionari CAT, respectivament.

En l'estudi AFFIRM, l'ACL/FOR va demostrar no inferioritat i superioritat enfront de SAL/PF en la variable principal FEV₁ pic, amb una millora de 93 ml (IC95% 70 – 131 ml, p<0,0001).

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

La metanàlisi en xarxa d'Oba *et al.* 2016 (I) (36) inclou 23 ACA d'almenys 12 setmanes de durada i un total de 27.172 pacients, amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i la seguretat de les CDF LAMA/LABA enfront dels monocomponents. Els resultats mostren que les combinacions s'associen amb una millora més gran en el FEV₁ vall i en la puntuació de l'SGRQ i del TDI respecte a la monoteràpia. En línia amb això, la proporció de pacients responedors en qualitat de vida i en dispnea és superior amb les CDF. Quant a les exacerbacions, les combinacions s'associen amb una disminució de les exacerbacions moderades i greus respecte als LABA, però no respecte als LAMA. Tampoc no s'observen diferències enfront dels monocomponents en les exacerbacions greus.

La revisió sistemàtica amb metanàlisi de Calzetta *et al.* 2016 (37) inclou 14 publicacions i un abstract d'un congrés, amb un total de 23.168 pacients, amb el mateix objectiu que el treball d'Oba *et al.* 2016 (I) (36). Els resultats estan en la mateixa línia, ja que mostren millores de les CDF LAMA/LABA enfront dels monocomponents en les variables FEV₁ vall, puntuació de l'SGRQ i del TDI. Per contra, no es van trobar diferències entre les diferents CDF LAMA/LABA. Tot i això, en aquest estudi es detecta un gradient d'eficàcia en funció pulmonar enfront dels monocomponents: UMEC/VI \cong INDA/GLIC 27,5/15,6 μ g/12 h (posologia no autoritzada a Europa) > INDA/GLIC > TIO/OLO > ACL/FOR.

La revisió sistemàtica amb metaanàlisi d'Horita *et al.* 2017 (38) inclou 11 ACA, amb un total de 9.839 pacients, amb l'objectiu d'avaluar el benefici clínic i la seguretat de les combinacions de LAMA i LABA enfront de les combinacions de LABA i CI. La majoria dels estudis inclouïen pacients amb MPOC de moderada a greu sense exacerbacions recents. El 37% dels participants provenien d'un únic estudi en pacients amb exacerbacions durant l'últim any (FLAME)(44). Aquesta metanàlisi conclou que les combinacions de LAMA i LABA presenten menys exacerbacions, més increment del FEV₁, menys risc de

¹ L'ER-S (de l'anglès *Evaluating Respiratory Symptomes in COPD*) és una escala per valorar els símptomes respiratoris en pacients amb MPOC estable.

pneumònia i una millora més freqüent de la qualitat de vida que les combinacions de LABA i CI. Tanmateix aquestes dades venen recolzades per estudis heterogenis, en general amb una durada de seguiment inferior a un any i considerats amb alt risc de biaix i de qualitat baixa/moderada.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

Les reaccions adverses associades amb l'administració d'anticolinèrgics per via inhalatòria són la sequedat de boca, la cefalea i el nerviosisme. Menys freqüentment, es relacionen amb la retenció urinària, l'estrenyiment, les palpitations, les arítmies, el broncospasme i l'empitjorament del glaucoma d'angle tancat. Pel que fa als agonistes beta-2 adrenèrgics, el seu ús produeix tremolor fi de les mans, palpitations i taquicàrdia. Menys freqüentment, s'associen amb el broncospasme, les reaccions d'hipersensibilitat immediata, el nerviosisme, la cefalea, la hiperglucèmia, la hipoxèmia i la hipokalèmia amb dosis altes. (66)

Les dades de seguretat de les CDF LAMA/LABA procedeixen dels estudis que formen part del desenvolupament clínic dels medicaments i de l'informació recollida després de la comercialització.

Taula 17. Reaccions adverses (RA) molt freqüents, freqüents i de freqüència no coneguda descrites a les fitxes tècniques (23–30)

	INDA/GLIC	UMEC/VI	ACL/FOR	TIO/OLO
RA molt freqüents	Infeccions de les vies respiratòries altes			
RA freqüents	<ul style="list-style-type: none"> -Rinofaringitis -Infecció de tracte urinari -Sinusitis -Rinitis -Hipersensibilitat -Hiperglucèmia i diabetis mellitus -Mareig -Cefalea -Tos -Dolor orofaringi -Dispèpsia -Càries dental -Obstrucció de bufeta i retenció urinària -Pirèxia -Dolor toràcic 	<ul style="list-style-type: none"> -Infeccions del tracte respiratori superior -Rinofaringitis -Infecció de tracte urinari -Sinusitis -Faringitis -Cefalea -Tos -Dolor faringi -Estrenyiment -Sequedat de boca 	<ul style="list-style-type: none"> -Rinofaringitis -Infecció del tracte urinari -Sinusitis -Abscés dental -Insomni -Ansietat -Mareig -Cefalea -Tremolor -Tos -Diarrea -Nàusees -Sequedat de boca -Mialgia -Espasmes musculars -Edema perifèric -Elevació de la CPK en sang 	<ul style="list-style-type: none"> -Sequedat de boca
RA de freqüència no coneguda			<ul style="list-style-type: none"> -Angioedema -Reacció anafilàctica 	<ul style="list-style-type: none"> -Deshidratació -Glaucoma -Augment de la pressió intraocular -Broncoespasme -Sinusitis -Obstrucció intestinal -Disfàgia -Reflux gastroesofàgic -Glositis -Estomatitis -Càries dental -Reacció anafilàctica -Erupció -Infecció de la pell/úlcer de la pell -Pell seca -Tumefacció en articulació

CPK: creatina fosfoquinasa

La tos post-inhalació és una reacció adversa associada amb les CDF LAMA/LABA. És freqüent (>1/100 a <1/10) amb INDA/GLIC, UMEC/VI i ACL/FOR i poc freqüent (>1/1000 a <1/100) amb TIO/OLO.

La revisió sistemàtica amb metaanàlisi d'Horita *et al.* 2017 (38) inclou 8.540 pacients amb dades de pneumònia, procedents de vuit estudis de 12 a 52 setmanes de durada. Respecte a les combinacions de LABA i CI, hi va haver una reducció significativa en el nombre de pacients que van experimentar un o més episodis de pneumònia amb les combinacions de LAMA i LABA (OR = 0,57; IC95%: 0,42 a 0,76; p = 0,0006; I² = 0%; qualitat de l'evidència baixa).

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar les fitxes tècniques (23–30) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquests medicaments.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat als principis actius i/o excipients.
- INDA/GLIC, UMEC/VI i ACL/FOR contenen lactosa com a excipient, per la qual cosa no s'han d'usar en pacients amb intolerància a la galactosa, insuficiència de lactasa de Laap o problemes d'absorció de glucosa o galactosa.

Precaucions:

- No s'han d'utilitzar per al tractament de l'asma ni d'episodis aguts de broncospasme.
- A l'igual que altres medicaments administrats per via inhalatòria, poden provocar broncospasme paradoxal.
- Atès que GLIC, UMEC, ACL i TIO tenen efectes anticolinèrgics, cal tenir precaució quan les combinacions s'utilitzin en pacients amb glaucoma d'angle tancat o hiperplàsia benigna de pròstata amb residu post-miccional elevat i/o retenció urinària.
- Les CDF LAMA/LABA s'han d'utilitzar amb precaució en pacients amb trastorns cardiovasculars (cardiopatia isquèmica, infart agut de miocardi, arítmies, hipertensió, prolongació de l'interval QT, etc.).
- INDA, VI, FOR i OLO, per la seva acció beta-2 adrenèrgica, poden causar en determinats pacients:
 - o Hipokalèmia significativa, cosa que pot augmentar el risc alteracions cardiovasculars. En pacients amb MPOC, aquest efecte es pot incrementar a causa de la hipòxia i d'alguns tractaments concomitants, com ara els corticoides, els diürètics no estalviadors de potassi o els derivats de metilxantina.
 - o Increment de la glucosa plasmàtica, per la qual cosa es recomana un especial control de la glucèmia en pacients diabètics.
- Les CDF LAMA/LABA s'han d'utilitzar amb precaució en pacients que presentin trastorns convulsius o tirotoxicosis.
- La sequedat de boca associada al tractament anticolinèrgic es pot associar amb la caries dental a llarg termini (29,30).
- S'ha d'evitar l'administració de TIO/OLO en els ulls (29,30).

Les recomanacions d'ús en poblacions especials (pacients d'edat avançada, pediatria, insuficiència renal, insuficiència hepàtica, embaràs i lactància) es poden consultar en l'[apartat 3.3](#).

Interaccions:

- No es recomana l'administració conjunta de les CDF LAMA/LABA amb altres BD d'acció llarga.
- Les CDF LAMA/LABA no s'han d'administrar junt amb blocadors beta-adrenèrgics (col·liris inclosos), llevat que el seu ús estigui clarament justificat. Quan calgui és preferible l'ús de blocadors beta-adrenèrgics cardioselectius.

- Com ja s'ha comentat en les precaucions, l'ús d'agonistes beta-2 adrenèrgics pot causar hipokalèmia. S'ha d'usar amb precaució en pacients que ja estiguin rebent tractaments associats a una reducció del potassi sèric, com ara els derivats de la metilxantina, els corticoides o els diürètics no estalviadors de potassi.
- Els medicaments que prolonguen l'interval QT poden potenciar l'efecte de les CDF LAMA/LABA en el sistema cardiovascular.
- VI és un substrat del CYP3A4 i per tant s'ha de tenir precaució amb l'administració conjunta d'UMEC/VI amb inhibidors del CYP3A4.

7. Validesa interna i aplicabilitat

En els estudis de grups paral·lels, les **característiques** demogràfiques i de la malaltia estaven ben balancejades entre els grups de tractament, a excepció de l'ENLIGHTEN. En aquest estudi, hi havia una proporció més gran de pacients en el grup d'INDA/GLIC amb MPOC greu, en tractament basal amb CI i antecedents d'infart de miocardi, ictus i diabetis *mellitus* tipus 2.

Respecte a les característiques concretes dels pacients inclosos en els estudis (veieu taula 11), la mitjana del % del FEV1 post-BD respecte al predit va ser del 37% al 60%, cosa que indica que el grau mitjà de la limitació al flux aerí era moderat o greu. Pel que fa a la simptomatologia, a l'historial d'exacerbacions i al grup de la GOLD, els pacients presentaven característiques diferents entre els estudis. Quant al tractament basal de l'MPOC, en la major part dels assaigs una proporció notable dels pacients inclosos ja rebien CI i/o BD d'acció llarga. D'altra banda, en l'estudi FLAME es va administrar TIO durant un període de run-in de 4 setmanes, després del qual es van retirar un 30% dels pacients elegibles. A més, en la major part dels estudis que comparen una CDF LAMA/LABA amb un LAMA i/o un LABA es va permetre l'ús concomitant de CI en els pacients que hi estaven en tractament abans de l'inici de l'estudi.

Només INDA/GLIC i TIO/OLO disposen d'estudis dissenyats específicament per valorar el seu efecte en la prevenció de les exacerbacions. La **variable** principal, o co-primària, de la majoria dels estudis que s'han inclòs en aquesta avaluació va ser la funció pulmonar. D'altra banda, la dispnea i la qualitat de vida van ser una variable secundària en tots els estudis, a excepció del QUANTIFY (INDA/GLIC), els TONADO 1 & 2 (TIO/OLO) i els OTEMTO 1 & 2 (TIO/OLO), en els quals la qualitat de vida va ser una variable principal (INDA/GLIC) o co-primària (TIO/OLO).

Pel que fa als resultats en **exacerbacions**, es disposa de dades expressades com a taxes i com a percentatge de pacients que van presentar un esdeveniment (veieu taules 12 i 13). En l'estudi SPARK, no es van obtenir diferències significatives en la taxa d'exacerbacions moderades i greus quan INDA/GLIC es va comparar amb TIO. Cal considerar que el tractament amb TIO va ser obert i que demostrar la superioritat d'INDA/GLIC vs. TIO no va ser l'objectiu principal de l'estudi. Tanmateix, comparat amb GLIC, INDA/GLIC va reduir la taxa anual d'exacerbacions moderades i greus de manera estadísticament significativa en un 12% (reducció absoluta de 0,11 exacerbacions per pacient-any). Es van trobar diferències en les exacerbacions de qualsevol gravetat davant dels dos comparadors (reducció relativa al voltant del 15% i absoluta de 0,6 exacerbacions per pacient-any), però no en les exacerbacions greus. Pel que fa a l'estudi FLAME, INDA/GLIC va demostrar la no inferioritat i la superioritat enfront de SAL/PF en la taxa d'exacerbacions de qualsevol gravetat, amb un 11% de reducció (reducció absoluta de 0,44 exacerbacions per pacient-any). També es va observar una reducció del 17% en les exacerbacions moderades i greus (reducció absoluta de 0,21 exacerbacions per pacient-any), però no es van observar diferències en les exacerbacions greus. En els subgrups en què no hi va haver diferències estadísticament significatives en la taxa d'exacerbacions de qualsevol gravetat s'observa la mateixa tendència que en la població total, cap a millors resultats amb INDA/GLIC. En l'estudi QUANTIFY, el percentatge de pacients que va presentar exacerbacions moderades i/o greus va

ser numèricament inferior en el grup d'INDA/GLIC que en el grup de de TIO+FOR, tot i que es desconeix la significació estadística d'aquestes diferències.

En l'estudi DYNAGITO, TIO/OLO no va mostrar reduir les exacerbacions moderades i greus davant de TIO. Tot i que en una anàlisi *posthoc*, ajustada per covariables utilitzades en estudis amb un disseny similar, les diferències sí que van ser estadísticament significatives, s'ha de tenir en compte que aquesta anàlisi no estava prespecificada. En els estudis TONADO 1 & 2 tampoc no hi va haver diferències significatives entre TIO/OLO i TIO en les exacerbacions moderades i greus i en les només greus, encara que aquests estudis no estaven dissenyats per mesurar l'impacte de TIO/OLO en les exacerbacions.

No es disposa de dades sobre la taxa d'exacerbacions per a UMEC/VI enfront dels seus comparadors, i tampoc no es coneix si les diferències en el percentatge de pacients que van presentar exacerbacions són significatives o no. Aquest percentatge és igual o similar en la major part de les comparacions.

En els estudis d'ACL/FOR les taxes anualitzades d'exacerbacions van ser més altes si es definien segons el qüestionari EXACT (Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool) en comparació amb els criteris de l'HCRU (Health Care Resource Utilization). Respecte a les comparacions, en els estudis de 52 setmanes (LAC-MD-32 i LAC-MD-36) no es van observar diferències estadísticament significatives entre ACL/FOR i PBO en la taxa d'exacerbacions moderades i greus, segons els criteris de l'HCRU. Es desconeix la significació estadística de les comparacions amb ACL i FOR. No obstant això, en qualsevol dels casos les diferències absolutes entre les taxes van ser molt baixes, del voltant de 0,1 exacerbacions per pacient-any. D'altra banda, no hi va haver diferències significatives entre ACL/FOR i SAL/PF en el percentatge de pacients que van presentar exacerbacions de qualsevol gravetat, i tampoc en el cas de les moderades i greus.

Així doncs, les magnituds de les diferències estadísticament significatives en la taxa d'exacerbacions entre les CDF LAMA/LABA i els seus comparadors són inferiors a la considerada com a clínicament rellevant, que seria d'un esdeveniment per pacient-any o d'un 20% de les exacerbacions de qualsevol gravetat. No obstant això, aquesta MCDI relativa és qüestionable perquè no està validada (63).

En general, les CDF LAMA/LABA van mostrar millores estadísticament significatives enfront de els seus comparadors en el **FEV₁ vall** (veieu taula 14). Excepcionalment, no hi va haver diferències entre UMEC/VI i INDA+TIO (116961), ACL/FOR i SAL/PF (AFFIRM) i TIO/OLO i TIO (OTEMTO 1). Cal destacar que ACL/FOR és l'única CDF que no ha mostrat diferències estadísticament significatives en funció pulmonar enfront d'una combinació d'un LABA i un CI.

D'altra banda, les diferències mitjanes enfront dels comparadors actius no van arribar a la mínima diferència clínicament rellevant (MCID) de 100–140 ml, a excepció de les comparacions entre INDA/GLIC i SAL/PF en l'estudi ILLUMINATE, de 26 setmanes, i entre UMEC/VI i TIO de l'estudi ZEP117115, de 24 set. No obstant això, en el cas d'INDA/GLIC la diferència amb SAL/PF va ser de 62 ml en l'estudi FLAME, de 52 setmanes. Quant a l'UMEC/VI, es disposa d'altres estudis de 24 setmanes de durada en els quals la diferència vers TIO va ser de menor magnitud (DB2113374: 60 ml i DB2113374: 90 ml).

En general, les diferències en el FEV₁ vall es van traduir en diferències també significatives en el percentatge de responedors.

Les diferències entre les CDF LAMA/LABA i PBO en la puntuació del **TDI** (veieu taula 15) van superar l'MCID d'un punt en tots els casos. Per contra, les comparacions amb controls actius van ser d'una magnitud inferior, i en alguns casos les diferències no van assolir ni tan sols la significació estadística: INDA/GLIC vs. INDA (SHINE), vs. GLIC (SHINE) i vs. TIO+FOR (QUANTIFY); UMEC/VI vs. UMEC, vs. VI, vs. TIO i vs. SAL/PF (tots els estudis en què es comparen); i ACL/FOR vs. SAL/PF (AFFIRM). D'altra banda, per aquesta variable, hi va haver diferències estadísticament significatives, absolutes i en l'anàlisi per responedors, en les comparacions d'INDA/GLIC vs. TIO (SHINE) i vs. SAL/PF (ILLUMINATE), i de TIO/OLO vs. TIO (OTEMTO 1&2) i vs. OLO (TONADO 1 & 2). En la resta de les comparacions que sí són estadísticament significatives no hi va haver diferències en el percentatge de responedors o aquesta anàlisi no està disponible.

En la puntuació de l'**SGRQ** (veieu taula 16) la tendència de les diferències està en línia amb les del TDI, ja que en general van assolir la rellevància clínica de quatre punts enfront de PBO, però són més petites en les comparacions amb controls actius. En el cas d'aquesta variable hi va haver algunes comparacions respecte a PBO que són d'una magnitud inferior a l'MCID, fet que ocorre amb INDA/GLIC en l'estudi SHINE i amb ACL/FOR en l'estudi ACLIFORM-COPD. Pel que fa a les diferències vers altres medicaments, no són estadísticament significatives: INDA/GLIC vs. INDA (SHINE), vs. GLIC (SHINE), vs. SAL/PF (ILLUMINATE), vs. TIO+FOR (QUANTIFY, estudi en què era la variable principal); UMEC/VI vs. UMEC (DB2113373), vs. VI (DB2113373), vs. SAL/PF (tots els estudis en què es comparen) i vs. INDA/TIO (116961); ACL/FOR vs. ACL (ACLIFORM-COPD i AUGMENT COPD) i vs. SAL/PF (AFFIRM). Per contra, en els casos següents són estadísticament significatives les diferències absolutes i en l'anàlisi per responedors: INDA/GLIC vs. TIO (SHINE) i vs. SAL/PF (FLAME), UMEC/VI vs. TIO (ZEP117115), TIO/OLO vs. TIO (TONADO 1 & 2 i OTEMTO 1&2, estudis en què era una de les variables co-primàries) i vs. OLO (TONADO 1 & 2). En la resta de les comparacions que sí són estadísticament significatives no hi va haver diferències en el percentatge de responedors o aquesta anàlisi no està disponible.

No es disposa de cap **comparació head-to-head** entre les diferents CDF LAMA/LABA, excepte l'estudi de Feldman *et al.* 2017, que compara UMEC/VI amb TIO/OLO. Es tracta d'un ACA creuat de 8 setmanes en què es van observar diferències estadísticament significatives en la variable principal de FEV₁ vall a favor d'UMEC/VI. Tanmateix, no hi va haver diferències en simptomatologia ni en qualitat de vida, les quals es van mesurar amb qüestionaris diferents del TDI i de l'SGRQ, respectivament. Addicionalment, l'estudi QUANTIFY compara INDA/GLIC amb una combinació de TIO i FOR en dispositius separats i l'estudi 116961 compara UMEC/VI amb una combinació de INDA i TIO també en dispositius separats. En l'estudi QUANTIFY, no hi va haver diferències en la variable principal de qualitat de vida ni en la dispnea a la setmana 26, però sí en el FEV₁ vall a favor d'INDA/GLI. Pel que fa a l'estudi 116961, no hi va haver diferències en la variable principal de FEV₁ vall ni tampoc en la dispnea ni en la qualitat de vida. ACL/FOR no s'ha comparat amb una altra combinació d'un LAMA i un LABA.

Actualment no està clar si les **MCID** establertes són apropiades quan es comparen dos tractaments actius, i es reconeix que la magnitud pot no ser la mateixa que en les comparacions respecte a PBO. En les comparacions directes s'ha proposat com a mètode alternatiu l'anàlisi per responedors (63). En el cas concret de la funció pulmonar, no s'espera que l'addició d'un segon BD aconsegueixi una millora clínicament rellevant perquè la capacitat de resposta dels pacients amb MPOC moderada a greu és limitada (33).

Les **metanàlisi** d'Oba *et al.* 2016 (I) (36) i de Calzetta *et al.* 2016 (37) confirmen que la magnitud de la millora en el FEV₁ de les combinacions respecte als monocomponents és més gran i propera a l'MCID, que la de les puntuacions en el TDI o en l'SGRQ, les quals estan molt lluny de la rellevància clínica. Cal destacar també que l'estudi d'Oba *et al.* 2016 (I) (36) indica que no hi ha diferències en les exacerbacions greus, que són les que impliquen hospitalització. D'altra banda, en la publicació de l'estudi de Calzetta *et al.* 2016 es discuteix la validesa del gradient d'eficàcia en funció pulmonar com a indicador de les diferències entre les CDF LAMA/LABA. Per la seva part, la revisió sistemàtica amb metaanàlisi d'Horita *et al.* 2017 (38) reafirma els resultats de l'estudi FLAME (44).

El perfil de **seguretat** de les CDF LAMA/LABA és consistent amb l'esperat per una combinació d'un antagonista muscarínic i un agonista beta-2 adrenèrgic. Es considera que no hi ha un risc incrementat de reaccions adverses en relació a cadascun dels monocomponents per separat. Ateses les reaccions que poden produir aquests fàrmacs a nivell cardiovascular i que els pacients amb trastorns greus en aquest nivell es van excloure dels estudis, es recomana que les combinacions s'utilitzin amb precaució en pacients amb malaltia cardiovascular.

El potencial avantatge en la millora de l'adherència sobre l'ús d'un únic **dispositiu** no ha estat avaluada en cap estudi; a més, la majoria dels assajos eren simulats i per tant els pacients utilitzaven més d'un inhalador. Els principis actius i l'inhalador s'han de considerar conjuntament i dels estudis no es pot saber si les diferències són degudes al fàrmac o a la tècnica d'inhalació.

Els desenvolupaments clínics de les CDF LAMA/LABA permeten establir el seu benefici enfront de la monoteràpia broncodilatadora i de la combinació LABA/CI, però en general es desconeix quines diferències hi ha entre elles o respecte a altres combinacions per separat d'un LAMA i un LABA.

D'acord amb els resultats dels estudis que s'han inclòs a l'informe, les CDF LAMA/LABA milloren la funció pulmonar respecte als seus comparadors (PBO, monocomponents, CDF LAMA/CI). Aquest guany no s'acaba de correlacionar amb les variables de mesura de la dispnea, de la qualitat de vida i de les exacerbacions, en les quals la rellevància clínica de la diferència és incerta. Tanmateix, les diferències en el percentatge de **responedors** a favor de les combinacions indiquen que alguns pacients se'n beneficiarien.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

Taula 18. Cost dels tractaments amb les CDF LAMA/LABA i amb diverses combinacions d'un LAMA i un LABA en dispositius separats.

	INDA/GLIC	UMEC/VI	ACL/FOR	TIO/OLO	INDA + GLIC	ACL + FOR	TIO + OLO	TIO + SAL	TIO + FOR
Presentació	Ultibro®, Xoterna® i Ulunar® Breezhaler® 85/43 µg, pols per a inhalació, 30 càpsules	Anoro® 55/22 µg, pols per a inhalació, 30 dosis	Brimica® i Duaklir® Genuair® 340/12 µg, pols per a inhalació, 60 dosis	Spiolto® i Yanimo® Respimat® 2,5/2,5 µg, solució per a inhalació, 60 pulsacions	Onbrez®, Oslif® i Hirobriz® Breezhaler® 150 µg, pols per inhalació, 30 càpsules	Bretaris® i Eklira® Genuair® 340 µg, pols per a inhalació, 60 dosis	Spiriva® 18 µg, pols per a inhalació, 30 càpsules Spiriva® Respimat® 2,5 µg, solució per a inhalació, 60 pulsacions Braltus® i Gregal® 10 µg, pols per a inhalació, 30 càpsules	Spiriva® 18 µg, pols per a inhalació, 30 càpsules Spiriva® Respimat® 2,5 µg, solució per a inhalació, 60 pulsacions Braltus® i Gregal® 10 µg, pols per a inhalació, 30 càpsules	Spiriva® 18 µg, pols per a inhalació, 30 càpsules Spiriva® Respimat® 2,5 µg, solució per a inhalació, 60 pulsacions Braltus® i Gregal® 10 µg, pols per a inhalació, 30 càpsules
Preu envàs / Preu unitari†	79,57/ 2,65	64,98/ 2,17	64,98/1,08	75,38/1,26	46,37 /1,55 44,04/1,47	44,04/0,73 - /0,84 i 1,67*	- / 1,32 [§] 38,55/0,64	- / 1,32 [§] - /0,98 i 1,95*	- / 1,36 [§] - /0,84 i 1,67*
Posologia	1 càpsula/24 h	1 inhalació/24 h	1 inhalació/12 h	2 pulsacions/24 h	1 càpsula/24h 1 càpsula/24h	1 inhalació/12 h 1 - 2 inhalació/12 h	Spiriva®, Braltus® i Gregal®: 1 inhalació/24 h Spiriva® Respimat®: 2 pulsacions/24 h 2 pulsacions/24 h	Spiriva®, Braltus® i Gregal®: 1 inhalació/24 h Spiriva® Respimat®: 2 pulsacions/24 h pMDI: 2 – 4 inhalacions/12 h DPI: 1 – 2 inhalacions/12 h	Spiriva®, Braltus® i Gregal®: 1 inhalació/24 h Spiriva® Respimat®: 2 pulsacions/24 h 1 - 2 inhalació/12 h
Cost tractament anual	968,10 €	790,59 €	790,59 €	917,12 €	1.099,99 €	840,85 a 1.145,88 € Mitjana: 993,36 €	950,70 €	838,13 a 1.194,39 € Mitjana: 1.016,26 €	786,71 a 1.091,74 € Mitjana: 939,22 €
Cost comparatiu	UMEC/VI = ACL/FOR < TIO/OLO < TIO + OLO < TIO + FOR < INDA/GLIC < ACL + FOR < TIO + SAL < INDA + GLIC								

pMDI: inhaladors de cartutx pressuritzat (de l'anglès *pressurized metered dose inhaler*); DPI: inhaladors de pols seca (de l'anglès *dry powder inhaler*)

† PVP + IVA – RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, gener 2018

*Cost dia mitjà de formoterol 12 µg/12 h i 24 µg/12 h. Les presentacions de formoterol estan incloses en el conjunt de referència C323.

§Cost dia mitjà de tiotropi

¥Cost dia mitjà de salmeterol 50 µg/12 h i 100 µg/12 h

Per calcular el cost mitjà de formoterol, tiotropi i salmeterol s'ha considerat que totes les presentacions disponibles s'utilitzen en la mateixa proporció.

Taula 19. Cost del tractament amb les CDF LABA/CI indicades en l'MPOC

	SAL/PF	FOR/BUD	FOR/BECLO	VI/FF
Presentació	Aerivio® Spiromax® 50/500 µg, pols per a inhalació, 60 dosis Airflusal® Forspiro® 50/500 µg, pols per a inhalació, 60 dosis Anasma®, Inaladuo®, Plusvent® i Seretide® Accuhaler® 50/500 µg, pols per a inhalació, 60 dosis [§]	BiResp®, DuoResp® Spiromax® 9/320 µg, pols per a inhalació, 60 dosis Bufomix® i Gibiter® Easyhaler® 9/320 µg, pols per a inhalació, 60 dosis Rilast® i Symbicort® 4,5/160 µg, pMDI, 60 dosis Rilast® i Symbicort® Turbuhaler® 4,5/160 µg, pols per a inhalació, 60 dosis Rilast® i Symbicort® Forte Turbuhaler® 9/320 µg, pols per a inhalació, 60 dosis	Formodual® i Foster® 6/100 µg, pMDI, 120 dosis Formodual® i Foster® NEXThaler® 6/100 µg, pols per a inhalació, 120 dosis	Relvar® Ellipta® 22/92 µg, pols per a inhalació, 30 dosis
Preu envàs/Preu unitari [†]	41,28/0,69	51,39/1,71*	47,66/0,40	47,66/1,59
Posologia	50/500 µg/12 h	9/320 µg/12 h	12/200 µg/12 h	22/92 µg/24 h
Cost tractament anual	502,24 €	625,24 €	579,86 €	579,86 €
Cost comparatiu	SAL/PF < FOR/BECLO = FOR/BUD < VI/FF < LAMA+LABA (CDF i en dispositius separats)			

FOR/BECLO: formoterol/beclometasona; FOR/BUD: formoterol/budesonida; pMDI: inhaladors de cartutx pressuritzat (de l'anglès pressurized metered dose inhaler); SAL/PF: salmeterol/propionat de fluticasona; VI/FF: vilanterol/furoat de fluticasona

[†]PVP + IVA – RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), gener 2018

[§]Les presentacions Anasma®, Inaladuo®, Plusvent® i Seretide® 25/250 µg, pMDI, 60 dosis no estan indicades en l'MPOC

*Cost dia de formoterol/budesonida 9/320 µg/12 h

Taula 20. Cost incremental respecte a la combinació amb menor cost

	INDA/GLIC	UMEC/VI	ACL/FOR	TIO/OLO	INDA + GLIC	ACL + FOR	TIO + OLO	TIO + SAL	TIO + FOR	SAL/PF	FOR/BUD	FOR/BECLO	VI/FF
Cost incremental	+465,86 € (+ 93%)	+288,35 € (+ 57%)	+288,35 € (+ 57%)	+414,88 € (+ 83%)	+597,75 € (+ 119%)	+482,70 € (+ 96%)	+448,46 € (+ 89%)	+514,02 € (+ 102%)	+428,56 € (+ 85%)	Ref.	+123,01 € (+ 24%)	+77,62 € (+ 15%)	+77,62 € (+ 15%)

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons dades provinents del fitxer de prestació farmacèutica del CatSalut, l'any 2017 la despesa (import íntegre dispensat) amb teràpia inhalada (Grups R03A ,R03B, R03C) va ser de 123,5 milions d'euros, la qual cosa suposa un 7,3% de la despesa total dels medicaments amb recepta mèdica (1.683 milions d'euros). Més concretament, la despesa en el grup R03AL (adrenèrgics en combinació amb anticolinèrgics) va ser de 16,3 milions d'euros.

Es va fer un tall transversal al febrer de 2018 en què es va observar que hi havia 22.009 pacients majors de 40 anys tractats amb doble teràpia broncodilatadora i sense un CI, dels quals 16.391 tenien prescrita una CDF LABA/LAMA i 5.618 una combinació de LABA i LAMA en dispositius separats.

Per a l'estimació de l'impacte pressupostari des de la perspectiva del CatSalut en un horitzó temporal de tres anys s'han considerat dades provinents de publicacions, del fitxer de prestació farmacèutica del CatSalut i altres proporcionades pels laboratoris. A més, s'han tingut en compte les assumpcions següents:

- La població de Catalunya creixerà durant els anys 2018, 2019 i 2020 d'acord amb les projeccions 2016-2031 de l'Institut Nacional de Estadística (INE) (67). No s'han tingut en compte la mortalitat per l'MPOC ni la incidència de la malaltia.
- L'estratègia de combinar un LAMA amb un LABA és prioritària sobre la de combinar un LABA i un CI, de tal manera que s'incrementarà la prescripció de les CDF LAMA/LABA (augment d'un 5% anual) en detriment de les CDF LABA/CI (reducció d'un 4% anual).
- No s'ha considerat que les CDF LAMA/LABA puguin desplaçar la monoteràpia amb un BD ni tampoc el cost de les CDF en els pacients amb teràpia triple (CDF LABA/CI + LAMA o CDF LAMA/LABA + CI).
- Del 2018 al 2020 es mantindran estables la proporció de pacients tractats amb un medicament concret dins d'un grup terapèutic i el cost dels medicaments.
- Els pacients estaran en tractament durant tot el període d'anàlisi i es dispensaran el 100% de les receptes prescrites.

Taula 21. Estimació del nombre de pacients amb MPOC candidats a tractament amb una CDF LAMA/LABA o amb una CDF LABA/CI l'any 2018

Població en Catalunya \geq 40 anys (67)		Total: 4.136.133
Prevalença de l'MPOC a Espanya en la població de 40 a 80 anys (3)	10,2%	421.886 pacients
Proporció de pacients amb MPOC i confirmació diagnòstica (3)	26,9%	113.487 pacients
Proporció de pacients diagnosticats d'MPOC que reben tractament (68)	78,8%	89.428 pacients
Proporció de pacients amb MPOC tractats amb una CDF LAMA/LABA	25%	22.357 pacients
Proporció de pacients amb MPOC tractats amb una CDF LABA/CI	28%	25.040 pacients

Taula 22. Estimació de l'impacte pressupostari del tractament de l'MPOC amb CDF LAMA/LABA i amb CDF LABA/CI del 2018 al 2020.

		2017	2018	2019	2020
Pacients diagnosticats que reben tractament d'MPOC		88.966 (69)	89.428 (67)	90.557 (67)	91.505 (67)
N (%) amb una CDF LAMA/LABA		-	22.357 (25%)	27.167 (30%)	32.027 (35%)
INDA/GLIC	N (%)	-	11.626 (52%)	14.127 (52%)	16.654 (52%)
	Cost	-	11.254.792 €	13.676.249 €	16.122.675 €
UMEC/VI	N (%)	-	1.341 (6%)	1.630 (6%)	1.922 (6%)
	Cost	-	1.060.512 €	1.288.680 €	1.519.201 €
ACL/FOR	N (%)	-	3.130 (14%)	3.803 (14%)	4.484 (14%)
	Cost	-	2.474.529 €	3.006.921 €	3.544.803 €
TIO/OLO	N (%)	-	6.260 (28%)	7.607 (28%)	8.967 (28%)
	Cost	-	5.741.151 €	6.976.353 €	8.224.293 €
Cost CDF LAMA/LABA		16.267.551 €*	20.530.984 €	24.948.204 €	29.410.973 €
N (%) amb una CDF LABA/CI		28.469 (32%)	25.040 (28%)	21.734 (24%)	18.301 (20%)
SAL/PF	N (%)	13.580 (47,7%)	11.944 (47,7%)	10.367 (47,7%)	8.730 (47,7%)
	Cost	6.820.323 €	5.998.752 €	5.206.698 €	4.384.342 €
FOR/BUD	N (%)	7.772 (27,3%)	6.836 (27,3%)	5.933 (27,3%)	4.996 (27,3%)
	Cost	4.859.461 €	4.274.094 €	3.709.758 €	3.123.832 €
FOR/BECLO	N (%)	4.754 (16,7%)	4.182 (16,7%)	3.630 (16,7%)	3.056 (16,7%)
	Cost	2.756.877 €	2.424.785 €	2.104.625 €	1.772.217 €
VI/FF	N (%)	2.363 (8,3%)	2.078 (8,3%)	1.804 (8,3%)	1.519 (8,3%)
	Cost	1.370.184 €	1.205.133 €	1.046.011 €	880.802 €
Cost CDF LABA/CI		15.806.846 €	13.902.764 €	12.067.092 €	10.161.193 €
Cost CDF LAMA/LABA i LABA/CI		32.074.397 €	34.433.748 €	37.015.295 €	39.572.166 €
Impacte pressupostari respecte l'any previ			2.359.351 €	2.581.547 €	2.556.870 €
Impacte pressupostari del 2018 al 2020			+ 7.497.769 €		

FOR/BECLO: formoterol/beclometasona; FOR/BUD: formoterol/budesonida; N: nombre de pacients; SAL/PF: salmeterol/propionat de fluticasona; VI/FF: vilanterol/furoat de fluticasona.

*Dada de despesa real. No es disposa de dades per a les CDF LABA/CI en pacients amb MPOC.

S'estima que el tractament de l'MPOC amb CDF LAMA/LABA i LABA/CI suposarà un impacte pressupostari de 7,5 milions d'euros del 2018 al 2020.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Pautes per a l'harmonització farmacoterapèutica de l'MPOC. 2014 (en procés d'actualització)(6)

- Classifica els pacients en els grups A,B,C, D, en funció del grau de la limitació al flux aeri (FEV_1 vall ≥ 0 a $< 50\%$), el nivell de símptomes i l'historial d'exacerbacions.
- Recomanava l'ús de les associacions de BD de llarga durada amb diferent mecanisme d'acció (LAMA + LABA) com a tractament alternatiu en els grups B, C i D en aquells pacients amb MPOC que persisteixen simptomàtics tot i el tractament amb un broncodilatador en monoteràpia.

Guía Española de la EPOC (GesEPOC). 2017 (1)

- Estratifica els pacients segons el risc, baix o alt, que el pacient pugui presentar exacerbacions, progressió de la malaltia, complicacions, major consum de recursos i mortalitat. Els criteris per establir el risc inclouen la gravetat de l'obstrucció, la dispnea i l'historial d'aguditzacions (veieu la figura 1).
- Caracteritza els pacients en quatre fenotips clínics: no aguditzador, mixt de solapament asma-MPOC, aguditzador amb emfisema o aguditzador amb bronquitis crònica (veieu figura 2).
- En pacients de risc baix, recomana la combinació d'un LAMA i unLABA en pacients que estan simptomàtics tot i el tractament amb un LAMA en monoteràpia.
- Recomanava la doble broncodilatació com a primera elecció en els pacients de risc alt amb el fenotips no aguditzador, aguditzador amb emfisema o aguditzador amb bronquitis crònica.
- GesEPOC ha basat les recomanacions d'ús de les combinacions de LAMA i LABA per sobre de les combinacions de LABA i CI sobretot en els estudis realitzats amb la CDF INDA/GLIC.

Figura 1

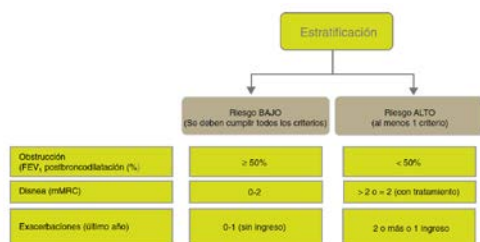


Figura 2



Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017 (2)

- Determina quatre grups en funció del nivell de símptomes i de l'historial d'exacerbacions: A (pacients amb nivell baix de símptomes (mMRC < 2 o CAT < 10) i 0 o 1 exacerbació que no requereixi hospitalització), B (nivell alt de símptomes (mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10) i cap o 1 exacerbació que no requereixi hospitalització), C (nivell baix de símptomes i ≥ 2 exacerbacions o ≥ 1 exacerbació amb hospitalització) i D (nivell alt de símptomes i ≥ 2 exacerbacions o ≥ 1 exacerbació amb hospitalització).
- Recomanava la combinació d'un LAMA i un LABA en pacients del grup B en qui no millorin els símptomes en monoteràpia amb un BD. També planteja la doble broncodilatació d'inici en pacients molt simptomàtics.
- Recomanava la combinació d'un LAMA i un LABA de forma preferent a la combinació d'un LABA i unCI en pacients del grup C en qui persisteixin les exacerbacions en monoteràpia amb un BD.
- En els pacients del grup D recomana iniciar el tractament amb la doble broncodilatació.
- GOLD ha basat les recomanacions d'ús de les combinacions de LAMA i LABA per sobre de les combinacions de LABA i CI sobretot en els estudis realitzats amb la CDF INDA/GLIC.

Informe de posicionament terapèutic

Taula 23. Conclusions dels Informes de posicionament terapèutic (IPT) de les CDF LAMA/LABA

Medicament	Data de publicació	Conclusions de l'IPT
INDA/GLIC	6/03/2015	No es pot concloure que existeixin diferències de gran rellevància clínica en quant a eficàcia i seguretat en relació a altres BD d'acció llarga en monoteràpia o enfront de la combinació LABA/CI. També destaca que no hi ha estudis comparatius enfront d'altres CDF LAMA/LABA i que per tant INDA/GLIC es una alternativa més en pacients en els quals estigui indicat el tractament concomitant amb un LAMA i un LABA. Conclou que l'elecció entre INDA/GLIC i les seves alternatives s'haurà de basar fonamentalment en criteris d'eficiència. (70)
UMEC/VI	14/04/2015	No existeixen estudis comparatius enfront d'altres combinacions LAMA/LABA i per tant no es pot establir que existeixin o no diferències respecte a les seves alternatives. No s'ha demostrat que UMEC/VI aporti avantatges enfront d'altres associacions d'un LAMA/ i un LABA i presenta una carència d'estudis adequadament dissenyats que avalin la seva possible eficàcia en la reducció de les exacerbacions. (71)
ACL/FOR	11/11/2015	Considera que ACL/FOR, igual que altres combinacions LAMA/LABA, no aporta grans avantatges en funció pulmonar ni simptomatologia respecte de la monoteràpia i destaca que només es va obtenir significació estadística en el FEV1 davant d'ACL. No existeixen estudis comparatius enfront altres combinacions LAMA/LABA i per tant no es pot establir que existeixin o no diferències respecte a les seves alternatives. Per tant, considera ACL/FOR una alternativa més en pacients en què estigui indicat un tractament concomitant amb un LAMA i un LABA. Conclou que l'elecció entre ACL/FOR i les seves alternatives s'haurà de basar fonamentalment en criteris d'eficiència. (72)
TIO/OLO	-	No es disposa d'IPT

Avaluacions per altres organismes

Les avaluacions de les CDF LAMA/LABA realitzades per altres organismes, com ara el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), l'Scottish Medicines Consortium (SMC), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) o l'Haute Autorité de Santé (HAS), estan basades en els estudis pivots i en altres publicats en una data propera a la d'autorització dels medicaments. Conseqüentment, aquestes avaluacions no es tenen en compte perquè no han estat actualitzades amb l'evidència més recent.

Els IPT tampoc no han estat actualitzats, però s'inclouen perquè són de referència en el nostre àmbit.

Bibliografia

1. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. Arch Bronconeumol. 2017;53(Supl 1):2–64.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2017. [Internet]. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
3. 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 Oct;64(10):863–8.
4. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Clinical guideline cg101. London (United Kingdom): National Institute for Health and care Excellence (NICE). 2010. p. 1–31.
5. Seemungal, T; Hurst JWJ. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD- a review of potential interventions. Int J COPD. 2009;4:203–23.
6. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en l'atenció primària i comunitària. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.
7. Nota informativa: Revisión sobre el riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC. MUH (FV), 6/2016. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016.
8. Alcázar Navarrete B, Casanova C, Miravittles M, de Lucas P, Riesco JA, Rodríguez González-Moro JM. Documento de consenso «Uso adecuado de los corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica». Arch Bronconeumol. 2015 Apr 1;51(4):193–8.
9. Miravittles M. Evidencias sobre la retirada de corticoides inhalados en la EPOC estable. Monogr Arch Bronconeumol. 2016;3(2):67–9.
10. Miravittles M, Cosío BG, Arnedillo A, Calle M, Alcázar-Navarrete B, González C, et al. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2017;18(1):1–11.
11. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med. 2011;105:930–8.
12. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: Real-life assessment of 2935 patients. Eur Respir J. 2017;49(2).
13. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use Has Patient Technique Improved Over Time? Chest. 2016;150(2):394–406.
14. Plaza V, Sanchis J, Roura P, Molina J, Calle M, Quirce S, et al. Physicians' Knowledge of Inhaler Devices and Inhalation Techniques Remains Poor in Spain. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2012 Feb;25(1):16–22.
15. Giner J, Roura P, Hernández C, Torrejón M, Peiró M, Fernández MJ, et al. Knowledge and Attitudes of Nurses in Spain about Inhaled Therapy: Results of a National Survey. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2015;28(0):1–8.

16. Giner J, Roura P, Torres B, Burgos F, Castillo D, Tarragona E, et al. Knowledge, attitudes and preferences among spanish community pharmacists regarding inhaled therapy (The optim pharmacy study). *Int J Pharm Pharm Sci.* 2016;8(9):53–60.
17. Van Boven JFM, Chavannes NH, Van Der Molen T, Rutten-Van Mólken MPMH, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: A systematic review. *Respir Med.* 2014;108(1):103–13.
18. AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
19. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS 2.0 [Internet]. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
20. European Medicines Agency - Find medicine - European public assessment reports [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
21. Spiolto Respimat 2.5 microgram/2.5 microgram, inhalation solution. (tiotropium and olodaterol). Public Assessment Report. NL/H/3157/001/DC. Amsterdam (The Netherlands) Med Eval Board Netherlands; 2015 [Internet]. Available from: <https://db.cbg-meb.nl/Pars/h115528.pdf>
22. Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica. Versió 72 - 01/06/2018. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.
23. Fitxa tècnica de Ultibro® Breezhaler® (indacaterol/bromur de glicopirroni). Novartis Europharm Limited. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [Internet]. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/113862003/FT_113862003.pdf
24. Fitxa tècnica de Xoterna® Breezhaler® (indacaterol/bromur de glicopirroni). Novartis Europharm Limited. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [Internet]. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/113863003/FT_113863003.pdf
25. Fitxa tècnica de Ulunar® Breezhaler® (indacaterol/bromur de glicopirroni). Novartis Europharm Limited. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [Internet]. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/114917003/FT_114917003.pdf
26. Fitxa tècnica de Anoro® (bromur d'umeclidini/vilanterol). Glaxo Group Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2014. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/113898002/FT_113898002.pdf
27. Fitxa tècnica de Brimica® Genuair® (bromur d'aclidini/formoterol). Astrazeneca Ab. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [Internet]. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/114963001/FT_114963001.pdf
28. Fitxa tècnica de Duaklir® Genuair® (bromur d'aclidini/formoterol). Astrazeneca Ab. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [Internet]. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/114964001/FT_114964001.pdf
29. Fitxa tècnica de Spiolto® Respimat® (bromur de tiotropi/olodaterol). Boehringer Ingelheim International GmbH. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2017. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/79967/FichaTecnica_79967.html.pdf
30. Fitxa tècnica de Yanimó® Respimat® (bromur de tiotropi/olodaterol). Boehringer Ingelheim International GmbH. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2017. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79966/FT_79966.html

31. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Ultibro Breezhaler(R) (indacaterol/glicopirroni bromur). EMEA/H/C/002679/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juliol 2015 [citat juny 2017]. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu>.
32. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Anoro® (umeclidinium bromide/vilanterol). EMA/CHMP/163509/2014. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); març 2014 [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002751/WC500168425.pdf
33. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Duaklir® Genuair® (aclidinium bromide/formoterol fumarate dihydrate). EMA/CHMP/713778/2014. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); setembre 2014 [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003745/WC500178415.pdf
34. Beeh K-M, Derom E, Echave-Sustaeta J, Grönke L, Hamilton A, Zhai D, et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® (ENERGITO® study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Feb;11:193–205.
35. Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, Tombs L, Barnes N, Riley JH, et al. Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther.* 2017;1–16.
36. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax.* 2016;71(1):15–25.
37. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest.* 2016;149(5):1181–96.
38. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;Feb 10(2):CD012066.
39. Oba Y, Chandran A V, Devasahayam J V. Long-acting Muscarinic Antagonist Versus Inhaled Corticosteroid when Added to Long-acting β -agonist for COPD: A Meta-analysis. *COPD.* 2016;Dec 13(6):677–85.
40. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: The SHINE study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1484–94.
41. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VKT, Andrea PD, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir.* 2013;1(1):51–60.
42. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): A randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(3):199–209.
43. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VKT, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med.* 2013 Oct;107(10):1558–67.
44. 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;374(23):2222–34.

45. Buhl R, Gessner C, Schuermann W, Foerster K, Sieder C, Hiltl S, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. *Thorax*. 2015 Apr 1;70(4):311–9.
46. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med*. 2013 Oct 1;107(10):1538–46.
47. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):472–86.
48. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med*. 2014;108(12):1752–60.
49. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respir Med*. 2015;109(7):870–81.
50. Singh D, Worsley S, Zhu C-Q, Hardaker L, Church A. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1):91.
51. Kalberg C, O'Dell D, Galkin D, Newlands A, Fahy WA. Dual Bronchodilator Therapy with Umeclidinium/Vilanterol Versus Tiotropium plus Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drugs R D*. 2016;16(2):217–27.
52. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*. 2014 Nov 18;14:178.
53. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, D'Urzo AD, Molins E, Leselbaum A, et al. Acridinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res*. 2015;16(1):92.
54. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. 2014;Oct 14(15):123.
55. Donohue JF, Soong W, Wu X, Shrestha P, Lei A. Long-term safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination: Results of a randomized 1-year trial in patients with COPD. *Respir Med*. 2016;116(2016):41–8.
56. D'Urzo A, Rennard S, Kerwin E, Donohue JF, Lei A, Molins E, et al. A randomised double-blind, placebo-controlled, long-term extension study of the efficacy, safety and tolerability of fixed-dose combinations of aclidinium/formoterol or monotherapy in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2017;125:39–48.
57. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M, Kirsten A-M, et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur Respir J*. 2016 Oct;48(4):1030–9.
58. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):969–79.

59. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med.* 2015 Oct;109(10):1312–9.
60. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):337–44.
61. 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.
62. Calverley PMA. Minimal clinically important difference - Exacerbations of COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2005;2(1):143–8.
63. 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.
64. Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, Jones P, Roberts L, Powers JH, et al. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: Reliability and validity of a patient-reported diary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):323–9.
65. Ferguson GT, Karpel J, Bennett N, Clerisme-Beaty E, Grönke L, Voß F, et al. Effect of tiotropium and olodaterol on symptoms and patient-reported outcomes in patients with COPD: results from four randomised, double-blind studies. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;Feb 2; 27(1):7.
66. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 22^a. Springer Healthcare; 2017.
67. Instituto Nacional de Estadística (INE). Demografía y población. Proyecciones de población. Resultados. Resultados por comunidades autónomas y provincias: serie 2016-2031. Resultados por Comunidades Autónomas. [Internet]. Available from: <http://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?type=pcaxis&path=/t20/p278/p02/2016-2031/&file=pcaxis>
68. Barrecheguren M, Monteagudo M, Ferrer J, Borrell E, Llor C, Esquinas C, et al. Treatment patterns in COPD patients newly diagnosed in primary care. A population-based study. *Respir Med.* 2016;111(2016):47–53.
69. Instituto Nacional de Estadística (INE). Demografía y población. Cifras de población y censos demográficos. Cifras de población. Resultados. Series detalladas desde 2012. Resultados por Comunidades Autónomas. [Internet]. Available from: <http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=1894&capsel=1900>
70. Informe de Posicionamiento Terapéutico de indacaterol/ bromuro de glicopirronio (Ultibro Breezhaler®). PT/V1/25022015. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); febrero 2015 [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ultibro-breezhaler.pdf>
71. Informe de Posicionamiento Terapéutico de bromuro de umeclidinio/vilanterol (Anoro® y Laventair®). PT-UMECLIDINIO-VILANT/V1/14042015. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); abril 2015 [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-umeclidinio-vilanterol-anoro-laventair.pdf>
72. Informe de Posicionamiento Terapéutico de bromuro de acilidinio/formoterol (Duaklir Genuair®/Brimica®). PT-ACLIDINIO-FORMOTEROL/V1/11112015. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); noviembre 2015 [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-acilidinio-formoterol-Duaklir-Genuair-Brimica.pdf>