

---

# Beclometasona/formoterol/ bromur de glicopirroni 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**

**25 de gener de 2019**

#### **Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M<sup>a</sup> de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Mercedes Fernández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Susana Lastra, Rosa Madridejos, Manuel Masegosa, Andrea Molina, Vicente Morales, Rosa Morros, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Ruth Puig-Peiró, Rafel Ramos, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Antonio Sánchez, Pere Simonet, Antoni Vallano, Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: Joan Juvanteny (EAP Trinitat Vella), Antònia Lluell (Servei de Pneumologia del Consorci Sanitari de Terrassa) i Àlicia Marín (Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Gemma Garrido, Andrea Molina, Caridad Pontes.

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. Beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni per al tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**

#### **Alguns drets reservats**

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

#### **Edita:**

Servei Català de la Salut

#### **Assessorament lingüístic:**

Gerència d'Estratègia i Comunicació

**URL:** <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## Índex

1. Punts clau .....	5
2. Àrea descriptiva del medicament .....	7
2.1. Indicació .....	7
2.2. Mecanisme d'acció .....	7
2.3. Posologia i forma d'administració .....	7
2.4. Utilització en poblacions especials .....	8
3. Valoració de la pertinença de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost.....	8
3.1. L'estratègia de combinar BECLO, FOR i GLIC està recomanada per al tractament de manteniment de l'MPOC? .....	8
3.2. En quina línia de tractament es recomana utilitzar la combinació? .....	9
3.3. Els fàrmacs de la combinació (BECLO, FOR i GLIC) estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia? .....	9
3.4. Es troben disponibles altres combinacions per a la mateixa indicació? .....	9
3.5. Quina evidència té la combinació enfront de la monoteràpia i enfront d'altres combinacions per al tractament de l'MPOC? .....	10
3.6. Quina eficàcia ha mostrat la CDF enfront dels comparadors? És clínicament rellevant?... Dades d'eficàcia .....	11 11
Rellevància clínica dels resultats en eficàcia .....	13
3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF BECLO/FOR/GLIC? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia? .....	15
Esdeveniments adversos .....	15
Precaucions .....	16
Interaccions .....	16
3.8. És possible ajustar la dosi amb les presentacions disponibles? L'augment en la dosi d'un dels fàrmacs implicaria un increment innecessari dels altres fàrmacs? .....	16
3.9. Hi ha evidència que la combinació millori la conveniència del tractament i que pugui induir o prevenir errors de medicació? .....	17
3.10. La combinació té un cost inferior als monocomponents administrats per separat? La combinació té un cost inferior a altres alternatives? Quin impacte pressupostari s'estima amb la seva comercialització? .....	18
Cost incremental.....	18
Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	19

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	20
Informe de posicionament terapèutic .....	20
Avaluacions per altres organismes.....	21
Annex 2. Informació sobre els comparadors .....	22
Bibliografia.....	25

## 1. Punts clau

- Beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni (BECLO/FOR/GLIC) és una combinació a dosis fixes (CDF) d'un corticoide inhalat (CI), un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada (LABA) i un antagonista muscarínic de llarga durada (LAMA). Està indicada en el tractament de manteniment de pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) de moderada a greu que no estan adequadament controlats amb la combinació d'un CI i un LABA o amb la combinació d'un LABA i un LAMA. Tanmateix, el seu finançament es restringeix a pacients ja tractats amb teràpia triple que responen adequadament als fàrmacs en dispositius separats.
- BECLO/FOR/GLIC va demostrar reduir les exacerbacions moderades i greus respecte a beclometasona/formoterol (BECLO/FOR), a bromur de tiotropi (TIO) i a indacaterol/glicopirroni (INDA/GLIC) en pacients amb MPOC simptomàtics i amb obstrucció greu o molt greu al flux aeri. Globalment la magnitud de les diferències es considera modesta, amb una reducció relativa del 15-24% i absoluta al voltant de 0,1 esdeveniments per pacient i any.
- BECLO/FOR/GLIC va millorar la funció pulmonar davant de BECLO/FOR i de TIO, tot i que les diferències mitjanes en el volum expiratori forçat en el primer segon (FEV<sub>1</sub>) van ser inferiors a la mínima clínicament rellevant. En canvi, les diferències vs. INDA/GLIC en aquesta variable no van ser significatives.
- BECLO/FOR/GLIC va mostrar millorar la qualitat de vida enfront de BECLO/FOR, TIO i INDA/GLIC, si bé les diferències són inferiors a la mínima clínicament rellevant. D'altra banda, no hi ha diferències significatives en dispnea entre BECLO/FOR/GLIC i BECLO/FOR.
- En la comparació de BECLO/FOR/GLIC vs. la teràpia triple BECLO/FOR+TIO no hi va haver diferències en les exacerbacions i es va demostrar la no inferioritat en la funció pulmonar.
- Els tres components de BECLO/FOR/GLIC disposen d'experiència d'ús en el tractament de l'MPOC en monoteràpia o en combinació. El perfil de seguretat de la CDF és concordant amb el conegut per a cadascun dels principis actius, caracteritzat pels efectes de classe propis dels CI, dels agonistes beta-2 adrenèrgics i dels antagonistes muscarínics. Les reaccions adverses freqüents descrites en la fitxa tècnica són la pneumònia, la faringitis, la candidiasi oral, la infecció del tracte urinari, la nasofaringitis, la cefalea i la disfonia.
- El cost de BECLO/FOR/GLIC és inferior al dels components en dispositius separats i al d'altres combinacions triples recomanades en el nostre àmbit.
- La posologia de BECLO/FOR/GLIC és de dues inhalacions dos cops al dia mitjançant un inhalador de cartutx pressuritzat (pMDI) de partícules ultrafines.

- La combinació dels tres principis actius en un únic dispositiu inhalador tindria l'avantatge d'associar-se a una millor adherència que l'ús de dos o més dispositius, encara que aquest fet no ha estat clarament demostrat.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

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

## 2. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni

Beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni (Trimbow <sup>®</sup> )	
Laboratori (1)	Chiesi Farmaceutici, S.P.A.
Presentacions (1)	Dipropionat de beclometasona/formoterol fumarat dihidrat/glicopirroni 87/5/9 µg, solució per a inhalació en envàs a pressió, 120 pulsacions
Excipients de declaració obligatòria (1)	Alcohol etílic anhidre
Codi ATC (1)	R03AL09
Procediment d'autorització (2)	Centralitzat
Data d'autorització EMA (2)	17/07/2017
Data de comercialització (3)	01/06/2018
Condicions de dispensació	Recepta mèdica Visat: ús restringit de la indicació per als pacients en tractament amb triple teràpia (un corticoide inhalat [CI], un agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga [LABA] i un antagonista muscarínic d'acció llarga [LAMA]) que responen adequadament als fàrmacs per separat, és a dir, en qui la teràpia està estabilitzada i és efectiva

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

### 2.1. Indicació

Tractament de manteniment en pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) de moderada a greu que no estan adequadament controlats amb la combinació d'un corticoide inhalat (CI) i un agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga (LABA) o amb la combinació d'un LABA i un antagonista muscarínic d'acció llarga (LAMA). (4,5)

### 2.2. Mecanisme d'acció

Beclometasona (BECLO) és un corticoide que augmenta la transcripció de proteïnes antiinflamatòries, formoterol (FOR) és un LABA que causa la relaxació del múscul llis bronquial mitjançant l'augment dels nivells de monofosfat d'adenosina cíclic (AMP cíclic), i bromur de glicopirroni (GLIC) és un antagonista muscarínic d'acció llarga (LAMA) que bloca l'acció broncoconstrictora de l'acetilcolina a les cèl·lules del múscul llis de les vies respiratòries i en produeixen la dilatació. (4)

### 2.3. Posologia i forma d'administració

La posologia de la combinació a dosis fixes (CDF) BECLO/FOR/GLIC és de dues inhalacions dos cops al dia mitjançant un inhalador de cartutx pressuritzat (pMDI) de partícules extrafines. La dosi pre-dispensada és de 100/6/10 µg i l'alliberada de 87/5/9 µg. (4) Els pMDI requereixen coordinar la inspiració amb la pulsació d'alliberament de la dosi, però es poden acoblar a cambres d'inhalació per facilitar la presa de la medicació i a circuits de ventilació assistida. Els pMDI de partícules extrafines es diferencien dels convencionals en què el fàrmac està dissolt en el propel·lent, en lloc de suspès, i per tant no cal agitar-los. (6)

Els components del medicament avaluat estan disponibles de forma individual (BECLO en pMDI convencional, FOR en diversos dispositius i GLIC en l'inhalador de pols seca (DPI) Breezhaler®) i en CDF dobles (BECLO/FOR en pMDI de partícules ultrafines). D'altra banda, hi ha diversos principis actius disponibles en un dispositiu pMDI: BECLO, budesonida (BUD) i propionat de fluticasona (PF) com a CI; FOR i salmeterol (SAL) com a LABA; i FOR/BECLO, FOR/BUD i SAL/PF com a CDF LABA/CI. (6)

## 2.4. Utilització en poblacions especials (4)

- Insuficiència renal: cal valorar el balanç benefici/risc en pacients amb insuficiència renal greu o malaltia renal terminal en diàlisi.
- Insuficiència hepàtica: es recomana utilitzar-lo amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica greu.
- Embaràs i lactància: en dones embarassades cal valorar el balanç benefici-risc i en dones lactants decidir si s'interromp la lactància o el tractament.
- Fertilitat: en animals BECLO/FOR/GLIC ha mostrat un deteriorament de la fertilitat.

## 3. Valoració de la pertinència de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost

### 3.1. L'estratègia de combinar BECLO, FOR i GLIC està recomanada per al tractament de manteniment de l'MPOC?

En el nostre àmbit, d'acord amb les Pautes d'harmonització farmacoterapèutica, es recomana el tractament amb teràpia triple (LAMA + LABA + CI) en pacients amb MPOC exacerbadors ( $\geq 2$  exacerbacions moderades o  $\geq 1$  hospitalització per exacerbació durant l'últim any) que presentin simptomatologia alta ( $mMRC \geq 2$  o  $CAT \geq 10$ )<sup>i</sup> i/o afectació funcional greu-molt greu ( $FEV_1 < 50\%$ )<sup>ii</sup>, en qui persisteixen les exacerbacions tot i el tractament amb la doble broncodilatació (LAMA + LABA) o la combinació d'un LABA i un CI. (6)

En els pacients amb fenotip mixt de superposició asma-MPOC (ACO) es recomana la triple teràpia si no milloren els símptomes i/o persisteixen les exacerbacions tot i el tractament amb la combinació d'un LABA i un CI. Una alternativa a la teràpia triple seria augmentar la dosi de CI. (6)

---

<sup>i</sup> La dispnea es valora amb l'escala de dispnea modificada del Medical Research Council (mMRC) i l'impacte de la malaltia en el benestar i la vida diària dels pacients amb el qüestionari COPD Assessment Test (CAT).

<sup>ii</sup> L'afectació funcional es valora amb la gravetat de l'obstrucció del flux aeri mesurada mitjançant espirometria (percentatge del volum espirat forçat en el primer segon [FEV<sub>1</sub>] post-broncodilatador respecte al predit).



Els pacients amb triple teràpia poden utilitzar dos dispositius separats (una CDF LAMA/LABA i un CI a part, o una CDF LABA/CI i un LAMA a part) o bé un únic dispositiu (una CDF LAMA/LABA/CI). (6)

### **3.2. En quina línia de tractament es recomana utilitzar la combinació?**

La teràpia triple no és un tractament d'inici en l'MPOC. Els pacients han d'haver rebut prèviament una combinació de dos fàrmacs per via inhalatòria (LAMA + LABA o LABA + CI) i persistir amb exacerbacions tot i el tractament, havent comprovat la bona adherència i l'adequada tècnica d'inhalació.

### **3.3. Els fàrmacs de la combinació (BECLO, FOR i GLIC) estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia?**

La base del tractament farmacològic de l'MPOC són els broncodilatadors (BD) inhalats. En pacients amb símptomes persistents, es recomana emprar BD d'acció llarga com a tractament de manteniment i BD d'acció curta per l'alleujament puntual dels símptomes. De forma general es recomana iniciar el tractament amb un BD en monoteràpia. En pacients exacerbadors la monoteràpia amb LAMA és d'elecció davant de la monoteràpia amb LABA, mentre que en pacients no exacerbadors (0-1 exacerbació moderada durant l'últim any) es poden utilitzar qualsevol dels dos. En el nostre àmbit es recomana preferentment bromur de tiotropi (TIO) com a LAMA, i FOR, SAL i indacaterol (INDA) com a LABA. (6)

Si no s'aconsegueix una resposta adequada amb un BD en monoteràpia, pot ser necessària la combinació d'un LAMA i un LABA, bé en dispositius separats o en un únic dispositiu a dosis fixes. En el nostre àmbit es recomanen les combinacions de TIO amb FOR, SAL o INDA en dispositius separats, i la CDF INDA/GLIC. La combinació d'un LAMA i un LABA és d'elecció davant de la combinació d'un LABA i un CI. (6)

En pacients amb MPOC els CI no s'han d'emprar en monoteràpia, sinó combinats amb BD, i es reserven per a pacients exacerbadors i per a pacients amb fenotip mixt (ACO). En el nostre entorn no es prioritza l'ús de cap CI respecte als altres en el tractament de l'MPOC. (6)

Per tant, no tots els components de la CDF BECLO/FOR/GLIC són d'elecció en monoteràpia. No obstant això, no hi ha cap CDF LAMA/LABA/CI en la qual tots els components siguin d'ús preferent.

### **3.4. Es troben disponibles altres combinacions per a la mateixa indicació?**

Es disposa d'una altra CDF que conté furoat de fluticasona, bromur d'umeclidini i vilanterol (FF/UMEC/VI) i que està autoritzada en la mateixa indicació que BECLO/FOR/GLIC, però en data de 26 de setembre de 2018 no disposa de decisió de preu i finançament. (1)

### 3.5. Quina evidència té la combinació enfront de la monoteràpia i enfront d'altres combinacions per al tractament de l'MPOC?

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de juliol de 2018.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de BECLO/FOR/GLIC per al tractament de manteniment de l'MPOC prové de tres estudis fase III: dos pivots i un publicat després de l'autorització, també considerat rellevant per a l'avaluació (vegeu la taula 2).

Estudis pivot:

- TRILOGY o TRIPLE 5 (NCT01917331): respecte a BECLO/FOR, de 52 setmanes de durada. (7,8)
- TRINITY o TRIPLE 6 (NCT01911364): respecte a TIO en monoteràpia i a BECLO/FOR combinat amb TIO en dispositius separats (BECLO/FOR + TIO), de 52 setmanes de durada. (7,9)

Altres estudis:

- TRIBUTE (NCT02579850): respecte a INDA/GLIC, de 52 setmanes de durada. (10)

Taula 2. Característiques principals dels assaigs clínics

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió i exclusió	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal
<b>Estudis pivots</b>						
TRILOGY	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1), de superioritat Període de run-in (2 set) amb BECLO/FOR	N TRILOGY = 1.368 N TRINITY = 2.691  FEV <sub>1</sub> < 50%  ≥ 1 exacerbació moderada o greu l'any anterior	52 set.	BECLO/FOR/GLIC 87/5/9 µg 2 inh. BID (n = 687)	BECLO/FOR 87/5 µg 2 inh. BID (n = 681)	Variables co-primàries en ordre jeràrquic:  -Funció pulmonar a la set. 26 -FEV <sub>1</sub> vall -FEV <sub>1</sub> 2 h post-dosi -Dispnea (TDI) a la set. 26
TRINITY	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (2:2:1), de superioritat Període de run-in (2 set) amb TIO	CAT ≥ 10  Absència de diagnòstic d'asma		BECLO/FOR/GLIC 87/5/9 µg 2 inh. BID + PBO QD (n = 1.078)	PBO BID + TIO 18 µg QD (n = 1.075)  BECLO/FOR 87/5 µg 2 inh. BID + TIO 18 µg QD (n = 538)	Exacerbacions moderades i greus (taxa per pacient) vs. TIO a la set. 52
<b>Altres estudis</b>						
TRIBUTE	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1), de superioritat Període de run-in (2 set) amb INDA/GLIC	N = 1.532  FEV <sub>1</sub> < 50%  ≥ 1 exacerbació moderada o greu l'any anterior  CAT ≥ 10  Absència de diagnòstic d'asma	52 set.	BECLO/FOR/GLIC 87/5/9 µg 2 inh. BID + PBO QD (n = 764)	PBO BID + INDA/GLIC 85/43 µg QD (n = 768)	Exacerbacions moderades i greus (taxa per pacient) a la set. 52

ACA: assaig clínic aleatoritzat; BID: dues vegades al dia; BECLO: beclometasona; CAT: COPD Assessment Test; CD: cegament doble; FEV<sub>1</sub>: volum espirat forçat en el primer segon; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; INDA: indacaterol; inh.: inhalacions; nd: no disponible; PBO: placebo; QD: una vegada al dia; set.: setmanes; TDI: índex transicional de dispnea; TIO: bromur de tiotropi.

### 3.6. Quina eficàcia ha mostrat la CDF enfront dels comparadors? És clínicament rellevant?

#### Dades d'eficàcia

En la taula 3 es poden consultar les característiques dels pacients inclosos en els tres assaigs. La majoria presentaven un FEV1 30-50%, havien tingut una exacerbació durant l'any previ i estaven tractats amb teràpia doble.

Taula 3. Característiques basals dels pacients inclosos en els assaigs clínics

	TRILOGY	TRINITY	TRIBUTE
<b>Afectació funcional:</b> % pacients	50% > FEV <sub>1</sub> ≥ 30%: 77% FEV <sub>1</sub> < 30%: 23%	50% > FEV <sub>1</sub> ≥ 30%: 79% FEV <sub>1</sub> < 30%: 21%	50% > FEV <sub>1</sub> ≥ 30%: 79% FEV <sub>1</sub> < 30%: 21%
<b>Historial d'exacerbacions</b> Nombre d'exacerbacions durant l'any previ: % pacients	1: 80% ≥ 2: 20%	1: 88% ≥ 2: 12%	1: 81% ≥ 2: 19%
<b>Tractament basal de l'MPOC*:</b> % pacients	LABA + CI: 73% LAMA + CI: 1% LAMA + LABA: 15% LAMA: 11%	LABA + CI: 74% LAMA + CI: 3% LAMA + LABA: 12% LAMA: 11%	LABA + CI: 61% LAMA + CI: 4% LAMA + LABA: 25% LAMA: 10%

CAT: COPD Assessment Test; CI: corticoide inhalat; FEV<sub>1</sub>: volum espirat forçat en el primer segon; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; LAMA: antagonista muscarínic d'acció llarga.

\*Es van excloure els pacients en tractament basal amb teràpia triple.

A continuació es presenten els resultats principals dels tres estudis (taules 4 i 5).

Taula 4. Resultats en exacerbacions

Estudi	Comparador	Exacerbacions (taxa per pacient i any)					
		Moderades i greus			Greus		
		BECLO/ FOR/ GLIC	Comparador	Raó de taxes (IC95%)	BECLO/ FOR/ GLIC	Comparador	Raó de taxes (IC95%)
TRILOGY	BECLO/FOR	0,41	0,53	0,77 (0,65 a 0,92)*	0,12	0,14	0,86 (nd)
TRINITY	TIO		0,57	<b>0,80 (0,69 a 0,93)*</b>	0,07	0,10	0,68 (0,50 a 0,94)*
	BECLO/FOR + TIO	0,46	0,45	1,01 (0,85 a 1,21) <sup>‡</sup>		0,06	1,18 (0,77 a 1,80) <sup>‡</sup>
TRIBUTE	INDA/GLIC	0,50	0,59	<b>0,85 (0,72 a 0,99)*</b>	0,07	0,09	0,79 (0,55 a 1,13) <sup>‡</sup>

BECLO: beclometasona; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; IC95%: interval de confiança del 95%; INDA: indacaterol; nd: no disponible; set.: setmanes.

Els resultats de la variable principal es mostren en negreta.

\*Estadísticament significatiu; <sup>‡</sup>no estadísticament significatiu

**Taula 5. Resultats en funció pulmonar, dispnea i qualitat de vida**

Estudi	Comparador	Funció pulmonar (FEV <sub>1</sub> vall)		Dispnea (TDI)		Qualitat de vida (SGRQ)	
		Diferència (mL) (IC95%)	Responsius <sup>†</sup> (% pacients)	Diferència (IC95%)	Responsius <sup>‡</sup> (% pacients)	Diferència (IC95%)	Responsius <sup>§</sup> (% pacients)
TRILOGY	BECLO/FOR	26 set.		26 set.		26 set.	
		<b>81</b> <b>(52 a 109)*</b>	42% vs. 24%*	<b>0,21</b> <b>(-0,08 a 0,51)*</b>	57% vs. 52%*	-1,33 (-2,66 a 0,01) <sup>‡</sup>	47% vs. 36%*
		52 set.		52 set.		52 set.	
		63 (32 a 94)*	38% vs. 23%*	0,21 (-0,10 a 0,53) <sup>‡</sup>	54% vs. 52% <sup>‡</sup>	-1,69 (-3,20 a -0,17)*	43% vs. 36%*
TRINITY	TIO	26 set.		-	-	26 set.	
		51 (28 a 75)*	39% vs. 28%*			-1,03 (-2,19 a 0,14) <sup>‡</sup>	47% vs. 41%*
		52 set.				52 set.	
	BECLO/FOR + TIO	26 set.		-	-	26 set.	
		-11 (-39 a 18) <sup>‡</sup>	39% vs. 38% <sup>‡</sup>			1,76 (0,35 a 3,17)*	47% vs. 51%*
		52 set.				52 set.	
		-3 (-33 a 27) <sup>‡</sup>	38% vs. 39% <sup>‡</sup>	-	-	1,57 (0,10 a 3,05)*	46% vs. 47% <sup>‡</sup>
TRIBUTE	INDA/GLIC	26 set.		-	-	26 set.	
		20 (nd) <sup>‡</sup>	23% vs. 20% <sup>‡</sup>			-1,43 (nd)*	41% vs. 38% <sup>‡</sup>
		52 set.				52 set.	
		19 (nd) <sup>‡</sup>	19% vs. 16% <sup>‡</sup>	-	-	-1,64 (nd)*	41% vs. 36% <sup>‡</sup>

BECLO: beclometasona; FEV<sub>1</sub>: volum expiratori forçat en el primer segon; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; IC95%: interval de confiança del 95%; INDA: indacaterol; nd: no disponible; SGRQ: qüestionari respiratori de Sant George; set.: setmanes; TDI: index transicional de dispnea.

**Els resultats de la variable principal es mostren en negreta.**

\*Estadísticament significatiu; <sup>‡</sup>no estadísticament significatiu

<sup>†</sup>Pacient responsiu en el FEV<sub>1</sub> vall: increment ≥ 100 mL respecte al basal

<sup>‡</sup>Pacient responsiu en el TDI: increment ≥ 1 punt respecte al basal

<sup>§</sup>Pacient responsiu en l'SGRQ: disminució ≥ 4 punts respecte al basal

En l'estudi TRILOGY BECLO/FOR/GLIC va ser superior a BECLO/FOR en funció pulmonar, mesurada amb les variables FEV<sub>1</sub> vall (vegeu la taula 5) i FEV<sub>1</sub> 2 h post-dosi a la setmana 26 (variable co-primària: 117 mL; interval de confiança del 95% [IC 95%] 86 a 147) i a la setmana 52 (103 mL; IC95% 69 a 137). En una anàlisi *post-hoc* de les exacerbacions moderades i greus segons l'historial previ, no es van observar diferències entre els grups en els pacients amb un esdeveniment durant l'any anterior (n = 1097; raó de taxes [BECLO/FOR/GLIC]/[BECLO/FOR] 0,83; IC95% 0,67 a 1,02), però sí en els pacients amb dos o més esdeveniments previs (n=270; raó de taxes 0,67; IC95% 0,48 a 0,94).

En l'estudi TRINITY es va realitzar una anàlisi prespecificada de les exacerbacions moderades i greus segons l'historial previ. Davant de TIO, BECLO/FOR/GLIC va reduir les exacerbacions en pacients amb un esdeveniment durant l'any anterior (n = 1708; raó de taxes [BECLO/FOR/GLIC]/TIO 0,84) i en pacients amb dos o més esdeveniments previs (n = 443; raó de taxes 0,72). Respecte a BECLO/FOR+TIO, no hi va haver diferències en pacients amb una

exacerbació moderada o greu durant l'any anterior ( $n = 1299$ ; raó de taxes [BECLO/FOR/GLIC]/[BECLO/FOR+TIO] 1,14), però sí en pacients amb dos o més exacerbacions ( $n = 316$ ; raó de taxes 0,71). La variable secundària clau va ser el FEV<sub>1</sub> vall a la setmana 52, en la qual BECLO/FOR/GLIC va ser superior a TIO i no inferior a BECLO/FOR+TIO (marge de no inferioritat: -50 mL, vegeu la taula 5).

En l'estudi TRIBUTE, la diferència entre BECLO/FOR/GLIC i INDA/GLIC en la taxa anual d'exacerbacions moderades i greus va ser estadísticament significativa en l'anàlisi principal per intenció de tractar (vegeu la taula 4), però no en l'anàlisi per protocol (raó de taxes [BECLO/FOR/GLIC]/[INDA/GLIC] 0,85; IC95% 0,72 a 1,00). En una anàlisi prespecificada de la variable principal segons l'historial d'exacerbacions, hi va haver diferències entre els grups en els pacients amb un esdeveniment durant l'any anterior ( $n = 1238$ ; raó de taxes 0,80), però no en pacients amb dos o més esdeveniments ( $n = 294$ ; raó de taxes 0,96).

### Rellevància clínica dels resultats en eficàcia

BECLO/FOR/GLIC va demostrar reduir les **exacerbacions** moderades i greus respecte a BECLO/FOR (TRILOGY, variable secundària), a TIO (TRINITY, variable principal) i a INDA/GLIC (TRIBUTE, variable principal) en pacients amb MPOC simptomàtics i amb obstrucció greu o molt greu al flux aeri. La reducció absoluta va ser al voltant de 0,1 esdeveniments per pacient i any en tots tres estudis, resultat que es considera molt modest. Tanmateix, el CHMP, d'acord amb la literatura (11–13), considera clínicament rellevant la reducció relativa del 23% davant de BECLO/FOR i del 20% davant de TIO. (7) L'estudi TRIBUTE encara no ha estat avaluat per part del CHMP (reducció relativa del 15%). Cal destacar que les taxes d'exacerbacions observades en tots tres estudis són més baixes que les taxes durant l'any anterior, segons els criteris d'inclusió. D'altra banda, en el subgrup de pacients amb dos o més exacerbacions durant l'any anterior, que es correspon amb els que presenten més risc d'exacerbacions, BECLO/FOR/GLIC va aconseguir reduccions relatives de més magnitud que en la població total davant de BECLO/FOR i de TIO, però no hi va haver diferències quan es va comparar amb INDA/GLIC. També cal tenir en compte que en l'anàlisi per protocol de les exacerbacions moderades i greus, malgrat no ser l'anàlisi principal, la diferència entre BECLO/FOR/GLIC i INDA/GLIC tampoc no va ser significativa.

BECLO/FOR/GLIC va demostrar millorar la **funció pulmonar** davant de BECLO/FOR i de TIO. Tot i que les diferències mitjanes en el FEV<sub>1</sub> vall van ser inferiors als 100 mL considerats com el mínim clínicament rellevant (11,13), el CHMP les valora com a importants atesa la gravetat dels pacients inclosos en els estudis. (7) Tanmateix, en el subgrup amb afectació funcional molt greu (FEV<sub>1</sub> < 30%) les diferències en aquesta variable no van ser significatives. D'altra banda, és esperable que una combinació que inclou dos BD (BECLO/FOR/GLIC) sigui més eficaç en variables de funció pulmonar que un sol BD (BECLO/FOR o TIO). En la comparació de BECLO/FOR/GLIC amb la combinació doble de BD INDA/GLIC les diferències en el FEV<sub>1</sub> vall no van ser significatives.

Pel que fa a la **qualitat de vida** mesurada amb el qüestionari respiratori de Sant George (SGRQ), les diferències van ser estadísticament significatives a favor de BECLO/FOR/GLIC vs.

BECLO/FOR, TIO i INDA/GLIC. No obstant això, la magnitud de les diferències absolutes va ser inferior a la mínima clínicament rellevant de 4 punts i els resultats de les anàlisis per responsius no són consistents en la comparació amb INDA/GLIC. (11,13)

Només es disposa de dades comparatives en **dispnea** mesurada amb l'índex transicional de dispnea (TDI) respecte a BECLO/FOR, procedents de l'estudi TRILOGY. Les diferències absolutes a les setmanes 26 (variable co-primària) i 52 i les relatives de l'anàlisi per responsius a la setmana 52 no van ser estadísticament significatives.

BECLO/FOR/GLIC es va comparar amb la teràpia triple **BECLO/FOR+TIO** en l'estudi TRINITY. No hi va haver diferències en les exacerbacions i es va demostrar la no inferioritat en la funció pulmonar. En canvi, hi va haver petites diferències en la qualitat de vida a favor de BECLO/FOR+TIO de difícil interpretació.

Actualment no està clar si les **mínimes diferències clínicament rellevants** 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 placebo. En les comparacions directes s'ha proposat com a mètode alternatiu l'anàlisi per responsius. (13)

El diagnòstic actual d'**asma** va ser un criteri d'exclusió de tots tres estudis. No obstant això, no es pot descartar la inclusió de pacients amb fenotip mixt (ACO), atès que un 30-40% dels subjectes presentaven una reversibilitat > 12% en la prova broncodilatadora. El tractament de manteniment del fenotip mixt (ACO) es basa en la combinació de BD d'acció llarga amb CI (6), de manera que els resultats desfavorables en els grups sense CI dels assaigs (TIO en el TRINITY i INDA/GLIC en el TRIBUTE) es podrien atribuir en part a la presència d'aquests pacients. Tanmateix, les anàlisis de les variables en el subgrup de pacients amb una reversibilitat > 12% no mostren resultats més bons per a BECLO/FOR/GLIC que en el subgrup amb una reversibilitat ≤ 12%.

El **tractament basal** de l'MPOC del 90% dels pacients inclosos als assaigs era una combinació de dos principis actius (LABA+CI, LAMA+CI o LAMA+LABA). Per tant, en l'estudi TRINITY un 90% dels pacients del grup TIO van eliminar un principi actiu del seu tractament de manteniment, mentre que en el grup BECLO/FOR/GLIC un 90% van afegir-ne un. Aquest fet podria haver contribuït a incrementar les diferències entre els grups, tot i el període de run-in de dues setmanes amb TIO.

### 3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF BECLO/FOR/GLIC? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia?

#### Esdeveniments adversos

Els tres components de BECLO/FOR/GLIC disposen d'experiència d'ús en el tractament de l'MPOC en monoteràpia o en combinació. El perfil de seguretat de la CDF és concordant amb el conegut per a cadascun dels principis actius, caracteritzat pels efectes de classe propis dels CI, dels agonistes beta-2 adrenèrgics i dels antagonistes muscarínics. (7)

En els estudis considerats en l'avaluació, la freqüència de pacients amb almenys un esdeveniment advers (EA), amb almenys un EA greu i que van discontinuar el tractament per EA no va ser més gran amb BECLO/FOR/GLIC que amb els seus comparadors (vegeu la taula 6). (7,10) D'altra banda, la incidència de pneumònia va ser baixa en tots els grups de tractament. D'acord amb diverses revisions recents, en pacients amb MPOC no s'han trobat diferències concloents entre els diferents CI en la magnitud del risc i tampoc no s'ha demostrat de manera definitiva que les dosis més elevades es relacionin amb un risc més alt de pneumònia. (14–16)

Taula 6. Esdeveniments adversos de beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni (7,10)

	TRILOGY		TRINITY		TRIBUTE	
<b>Esdeveniments adversos</b> % pacients amb ≥ 1 esdeveniment	BECLO/FOR/GLIC	53,6%	BECLO/FOR/GLIC	55,2%	BECLO/FOR/GLIC	64%
	BECLO/FOR	55,7%	TIO	57,8%	INDA/GLIC	67%
			BECLO/FOR + TIO	57,5%		
<b>Esdeveniments adversos greus</b> % pacients amb ≥ 1 esdeveniment	BECLO/FOR/GLIC	15,4%	BECLO/FOR/GLIC	13%	BECLO/FOR/GLIC	15%
	BECLO/FOR	18,1%	TIO	15,2%	INDA/GLIC	17%
			BECLO/FOR + TIO	12,7%		
<b>Discontinuacions per esdeveniments adversos</b> % pacients	BECLO/FOR/GLIC	5,1%	BECLO/FOR/GLIC	3,1%	BECLO/FOR/GLIC	5%
	BECLO/FOR	4,9%	TIO	5,8%	INDA/GLIC	6%
			BECLO/FOR + TIO	2,8%		
<b>Pneumònia</b> % pacients	BECLO/FOR/GLIC	3,3%	BECLO/FOR/GLIC	2,6%	BECLO/FOR/GLIC	2%
	BECLO/FOR	2,6%	TIO	1,8%	INDA/GLIC	2%
			BECLO/FOR + TIO	2,2%		

BECLO: beclometasona; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; INDA: indacaterol; TIO: bromur de tiotropi

Les reaccions adverses (RA) de BECLO/FOR/GLIC observades més freqüentment en els estudis regulatoris, amb una incidència del 0,5%, van ser la candidiasi oral, que s'associa amb els CI; els espasmes musculars, que es relacionen amb els agonistes beta-2-adrenèrgics; i la sequedat de boca, que s'atribueix als anticolinèrgics. (7) En l'estudi TRIBUTE, les RA observades en almenys el 0,5% dels pacients van ser la candidiasi oral, la sequedat de boca i la tos. (10)

Les RA freqüents ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) descrites en la fitxa tècnica són la pneumònia, la faringitis, la candidiasi oral, la infecció del tracte urinari, la nasofaringitis, la cefalea i la disfonia. (4)

#### Precaucions (4)

- S'ha de vigilar el possible desenvolupament de pneumònia
- Es poden produir efectes sistèmics associats amb els corticoides, els agonistes beta-2-adrenèrgics i els anticolinèrgics
- Per tal de reduir el risc de candidiasi oral, s'aconsella que els pacients s'esbandeixin la boca, facin gàrgares o es rentin les dents després de cada dosi

#### Interaccions (4)

- BECLO és menys dependent del CYP3A4 pel seu metabolisme que altres CI, cosa que redueix el risc d'interaccions amb inhibidors potents d'aquest enzim i en conseqüència de reaccions adverses sistèmiques

*Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.*

### **3.8. És possible ajustar la dosi amb les presentacions disponibles? L'augment en la dosi d'un dels fàrmacs implicaria un increment innecessari dels altres fàrmacs?**

La posologia de BECLO/FOR/GLIC (2 inhalacions/12 h) implica que el pacient amb MPOC rebi diàriament la dosi autoritzada de BECLO en combinació amb FOR (400 µg/dia en forma de 200 µg/12 h), la dosi habitual de FOR (12 µg/12 h) i la dosi recomanada de GLIC (44 µg/dia en forma de 22 µg/12 h). (6) Malgrat que en l'MPOC la modificació de les dosis és poc freqüent, si fos necessària s'hauria de fer amb dispositius a part per evitar incrementar o reduir la dosi de la resta dels components, atès que es disposa d'una única presentació.



### **3.9. Hi ha evidència que la combinació millori la conveniència del tractament i que pugui induir o prevenir errors de medicació?**

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 i de la taxa d'exacerbacions greus. Així mateix, la no adherència al tractament també té un impacte clínic i econòmic negatiu. (6)

La selecció de l'inhalador s'ha d'individualitzar segons les característiques del pacient i es recomana prescriure a un mateix pacient el mínim nombre de dispositius i amb instruccions semblants. (6) Tot i això, tots els dispositius inhaladors són efectius si es fan servir de forma correcta (6), i no ha estat clarament demostrat que utilitzar un únic dispositiu millori l'adherència respecte a utilitzar dos o més.

Com ja s'ha comentat, en l'MPOC els CI s'han d'emprar sempre combinats amb BD i es reserven per a situacions concretes. A més, cal tenir en compte que el tractament a llarg termini amb CI està associat amb reaccions adverses, de les quals destaca el risc augmentat de pneumònia. Es recomana valorar individualment el balanç benefici-risc de l'ús de CI en tots els pacients tractats i considerar la seva retirada en alguns casos. Així doncs, la utilització d'un CI en un dispositiu a part facilitaria l'ajust del tractament en comparació amb una CDF. (6)

### 3.10. La combinació té un cost inferior als monocomponents administrats per separat? La combinació té un cost inferior a altres alternatives? Quin impacte pressupostari s'estima amb la seva comercialització?

#### Cost incremental

Taula 7. Cost de BECLO/FOR/GLIC i dels seus comparadors

	BECLO/FOR/GLIC	BECLO/FOR + GLIC	BECLO + FOR + GLIC	BECLO/FOR + TIO	BECLO + INDA/GLIC
<b>Presentacions</b>	Trimbow <sup>®</sup> 87/5/9 µg, solució per a inhalació en envàs a pressió, 120 pulsacions	Formodual <sup>®</sup> i Foster <sup>®</sup> 100/6 µg, pMDI, 120 dosis Formodual <sup>®</sup> i Foster <sup>®</sup> NEXThaler <sup>®</sup> 100/6 µg, pols per a inhalació, 120 dosis	Becloforte <sup>®</sup> 250 µg, pMDI, 200 dosis	Formodual <sup>®</sup> i Foster <sup>®</sup> 6/100 µg, pMDI, 120 dosis Formodual <sup>®</sup> i Foster <sup>®</sup> NEXThaler <sup>®</sup> 6/100 µg, pols per a inhalació, 120 dosis	Becloforte <sup>®</sup> 250 µg, pMDI, 200 dosis
		Seebri <sup>®</sup> , Enurev <sup>®</sup> i Tovanor <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> 44 µg, pols per inhalació, 30 càpsules	Presentacions de formoterol 12 µg en pMDI i DPI Oxis <sup>®</sup> Turbuhaler <sup>®</sup> 9 µg, pols per a inhalació, 60 dosis Seebri <sup>®</sup> , Enurev <sup>®</sup> i Tovanor <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> 44 µg, pols per inhalació, 30 càpsules	Braltus <sup>®</sup> i Gregal <sup>®</sup> 10 µg, pols per a inhalació, 30 càpsules <sup>§</sup>	Ultibro <sup>®</sup> , Xoterna <sup>®</sup> i Ulunar <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> 85/43 µg, pols per a inhalació, 30 càpsules
<b>Preu envàs/Preu unitari<sup>†</sup></b>	78,70 €/0,66 €	47,66 €/0,40 €	16,13 €/0,08 €	47,66 €/0,40 €	16,13 €/0,08 €
		44,04 €/1,47 €	- /0,84 <sup>†</sup> € 44,04 €/1,47 €	36,31 €/1,21 €	79,57 €/ 2,65 €
<b>Posologia</b>	2 inhalacions/12 h	2 inhalacions/12 h	2 inhalacions/12 h*	2 inhalacions/12 h	2 inhalacions/12 h*
		1 càpsula/24 h	1 inhalació/12 h 1 càpsula/24 h	1 inhalació/24 h	1 càpsula/24 h
<b>Cost dia</b>	2,64 €	3,07 €	3,47 €	2,81 €	2,97 €
<b>Cost tractament anual</b>	963,60 €	1.120,55 €	1.266,55 €	1.025,65 €	1.084,05 €
<b>Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)<sup>‡</sup></b>	Referència	-156,95 €	-329,95 €	-62,05 €	-120,45 €

El signe de sumar (+) significa que els BD es combinen en dispositius separats i la barra (/) que es combinen en dispositius a dosis fixes.

<sup>†</sup>PVP + IVA – RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de de la prestació farmacèutica del CatSalut, agost 2018

<sup>‡</sup>Cost dia mitjà de formoterol 12 µg/12 h. Les presentacions de formoterol estan incloses en el conjunt de referència C323.

\*400 µg de beclometasona dipropionat extrafina (Trimbow<sup>®</sup>, Formodual<sup>®</sup> i Foster<sup>®</sup>) equivalen a 1000 µg de beclometasona dipropionat (Becloforte<sup>®</sup>)

<sup>§</sup>Presentacions de TIO amb un cost més baix

<sup>\*</sup>Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

## Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons dades provinents del Registre 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).

D'acord amb dades del Registre, en data de 20 d'agost de 2018 hi havia 38.553 pacients amb 55 anys o més amb prescripcions actives de tres o més fàrmacs dels grups R03A (adrenèrgics, inhalatoris) o R03B (altres agents contra patiments obstructius de les vies respiratòries, inhalatoris). D'aquests 38.553 pacients, 99 estaven tractats amb la CDF BECLO/FOR/GLIC.

Per calcular el nombre de pacients candidats i l'impacte pressupostari de BECLO/FOR/GLIC des de la perspectiva del CatSalut en un horitzó temporal de tres anys s'han tingut en compte les consideracions i assumpcions següents:

- Actualment el nombre de pacients amb MPOC tractats amb teràpia triple a Catalunya és de 38.553.
- Els pacients compleixen amb les condicions de finançament, és a dir, responen adequadament als fàrmacs en dispositius separats.
- Els pacients estaran en tractament durant tot el període d'anàlisi i es dispensaran el 100% de les receptes prescrites.
- Les quotes de mercat de BECLO/FOR/GLIC respecte al total de teràpies triples seran d'un 5% per al primer any, d'un 9% per al segon i d'un 14% per al tercer, d'acord amb les dades proporcionades pel laboratori titular.
- L'impacte pressupostari es calcularà respecte als comparadors inclosos en la taula 7 (BECLO/FOR + GLIC, BECLO + FOR + GLIC, BECLO/FOR + TIO, BECLO + INDA/GLIC), el cost anual mitjà dels quals és de 1.124,20 € (160,60 € menys que el de BECLO/FOR/GLIC).

Segons el que s'ha assumit, es calcula que durant els tres primers anys es tractarien anualment 1.928, 3.470 i 5.398 pacients, cosa que suposaria un cost anual de 1.857.821 € el primer any, de 3.343.692 € el segon i de 5.201.513 € el tercer. Atès que BECLO/FOR/GLIC és més barat que els seus comparadors, la seva introducció al mercat suposaria un impacte pressupostari mitjà negatiu de 309.637 € durant el primer any, de 557.282 € durant el segon i de 866.919 € durant el tercer.

**Taula 8. Estimació de l'impacte pressupostari de BECLO/FOR/GLIC durant els tres primers anys després de la seva comercialització**

Any	Nombre de pacients	Cost tractament anual	Impacte pressupostari mitjà respecte als comparadors	Impacte sobre la despesa amb teràpia inhalada*	Impacte sobre la despesa total dels medicaments amb recepta mèdica*
Primer	1.928	1.857.821 €	-309.637 €	-0,25%	-0,02%
Segon	3.470	3.343.692 €	-557.282 €	-0,45%	-0,03%
Tercer	5.398	5.201.513 €	-866.919 €	-0,70%	-0,05%

\*Per fer els càlculs s'han fet servir les dades de l'any 2017

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Informe de posicionament terapèutic<sup>iii</sup> (17)

#### Conclusión

*BDP/FF/GB ha demostrat ser superior a BDP/FF y a TIO en cuanto a la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves, con reducciones estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en ambos casos del 23% y 20%, respectivamente en el conjunto de pacientes estudiados; así como en las variables que analizaron la función pulmonar (cambio respecto a los valores basales en el FEV1 pre-dosis a la semana 26 de 81 ml y 51 ml, respectivamente) y, en general, en la sintomatología y la calidad de vida (SGRQ), si bien la relevancia clínica de estas últimas resulta cuestionable. Cuando se comparó con BDP/FF+TIO, se obtuvieron resultados similares con respecto a la tasa de reducción de exacerbaciones moderadas o graves y a la función pulmonar. Datos exploratorios de subgrupos sugieren que el efecto de la triple terapia con BDP/FF/GB frente a TIO como a BDP/FF+TIO en la reducción de exacerbaciones puede ser más relevante en exacerbadores frecuentes (2 o más exacerbaciones moderadas-severas en el último año).*

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

*La asociación de los tres componentes en un único dispositivo podría suponer una ventaja potencial frente a la administración de otras combinaciones en dispositivos distintos, en cuanto a la adherencia terapéutica, aunque no hay estudios a este respecto. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en determinados pacientes tratados con la triple terapia, puede ser necesaria la retirada del CSI, y al no existir combinaciones autorizadas de FF/GB en un único dispositivo, habría que recurrir a su administración mediante dos inhaladores y con pautas posológicas diferentes.*

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

#### Consideraciones finales del GCPT

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

---

<sup>iii</sup> En procés d'actualització

## Avaluacions per altres organismes

Taula 9. Recomanacions d'altres organismes sobre BECLO/FOR/GLIC

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	03.05.2018: BECLO/FOR/GLIC és una alternativa en els pacients amb MPOC de moderada a greu controlada amb la combinació d'un CI, un LABA i un LAMA, que siguin capaços de fer servir un pMDI (amb o sense cambra d'inhalació) i que tinguin dificultats en utilitzar diversos dispositius. (18)
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	08.09.2017: S'accepta l'ús restringit de BECLO/FOR/GLIC en pacients amb MPOC amb limitació greu o molt greu del flux aeri ( $FEV_1$ post-BD < 50%). El cost de BECLO/FOR/GLIC és inferior al de BECLO/FOR i GLIC per separat. (19)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	No avaluat
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	21.03.2018:  Benefici real ( <i>service médical rendu</i> ):  Benefici escàs en el tractament de manteniment de pacients amb MPOC greu no controlada amb la combinació d'un LABA i un CI.  Benefici insuficient en el tractament de manteniment de pacients amb MPOC moderada no controlada amb la combinació d'un LABA i un CI.  Lloc en la terapèutica:  BECLO/FOR/GLIC és una alternativa en els pacients amb MPOC greu no controlada amb la combinació d'un LABA i un CI. BECLO/FOR/GLIC no té cap lloc en el tractament de l'MPOC moderada.  La Comissió de la transparència recorda que, quan està indicada una teràpia doble, la combinació d'un LABA i un CI es reserva per a pacients amb exacerbacions sense dispnea significativa associada. En pacients amb dispnea com a símptoma principal o exacerbacions associades (mMRC $\geq 2$ ) es prefereix la combinació d'un LAMA i un LABA. (20)

BECLO: beclometasona; CDF: combinació a dosis fixes; CI: corticoide inhalat; FEV1: volum expiratori forçat en el primer segon; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; LABA: agonistes beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; LAMA: antagonista muscarínic d'acció llarga; mMRC: escala de dispnea modificada del Medical Research Council; pMDI: inhalador de cartutx pressuritzat.

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 10. Eficàcia de la teràpia triple en dispositius separats en l'MPOC

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats  Criteris d'inclusió i exclusió	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal	Resultat (IC95%)	Variabls secundàries rellevants	Resultat (IC95%)
Aaron <i>et al.</i> 2007 (21)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1), de superioritat	N = 449  FEV <sub>1</sub> < 65% ≥ 1 exacerbació moderada o greu l'any anterior	52 set.	TIO 18 µg QD + SAL 25 µg 2 inh. BID (n = 148)  TIO 18 µg QD + PF/SAL 250/25 µg 2 inh. BID (n = 145)	TIO 18 µg QD + PBO BID (n = 156)	Exacerbacions (% pacients amb ≥ 1 esdeveniment) a la set. 52	PBO vs. SAL 62,8% vs. 64,8% RAR: -2,0 (-12,8 a 8,8) <sup>†</sup>  PBO vs. PF/SAL 62,8% vs. 60,0% RAR: 2,8 (-8,2 a 13,8) <sup>†</sup>	Exacerbacions greus (taxa per pacient) a la set. 52  Qualitat de vida (SGRQ) a la set. 52	SAL vs. PBO Raó de taxes: 0,83 (0,54 a 1,27) <sup>†</sup>  PF/SAL vs. PBO Raó de taxes: 0,53 (0,33 a 0,86) <sup>†</sup>  SAL vs. PBO -1,8 (nd) <sup>*</sup>  PF/SAL vs. PBO -4,1 (nd) <sup>*</sup>
Welte <i>et al.</i> 2009 (22)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb comparador PBO (1:1), de superioritat Període de run-in (2 set) amb TIO	N = 660  FEV <sub>1</sub> ≤ 50% ≥ 1 exacerbació moderada o greu l'any anterior Candidats a LABA+CI	12 set.	TIO 18 µg QD + BUD/FOR 320/9 µg BID (n = 329)	TIO 18 µg QD + PBO BID (n = 331)	Funció pulmonar (mitjana del FEV <sub>1</sub> vall a les set. 1, 6 i 12)	65 mL (nd) <sup>*</sup>	Exacerbacions moderades i greus (taxa per pacient) a la set. 12  Exacerbacions greus (taxa per pacient) a la set. 12	0,124 vs. 0,326 Raó de taxes: 0,38 (0,25 a 0,57) <sup>*</sup>  0,080 vs. 0,028 Raó de taxes: 0,35 (0,16 a 0,78) <sup>*</sup>
Hanania <i>et al.</i> 2012 (23)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1), de superioritat Període de run-in (4 set) amb TIO	N = 342  40% ≤ FEV <sub>1</sub> ≤ 80% mMRC ≥ 2 després del run- in	24 set.	TIO 18 µg QD + PF/SAL 250/50 µg BID (n = 173)	TIO 18 µg QD + PBO BID (n = 169)	Funció pulmonar (FEV <sub>1</sub> vall) a la set. 24	115 mL (nd) <sup>*</sup>	Exacerbacions (taxa per pacient) a la set. 24	0,14 vs. 0,17 Raó de taxes: 0,82 (nd) <sup>†</sup>

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats  Criteris d'inclusió i exclusió	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal	Resultat (IC95%)	Variabls secundàries rellevants	Resultat (IC95%)
Jung <i>et al.</i> 2012 (24)	ACA, multicèntric, obert, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1), de superioritat Període de run-in (2 set) sense CI ni BD d'acció llarga	N = 479  FEV <sub>1</sub> ≤ 65%	24 set.	TIO 18 µg QD + PF/SAL 250/50 µg BID (n = 237)	TIO 18 µg QD + PBO BID (n = 242)	Funció pulmonar (FEV <sub>1</sub> vall) a la set. 24	≈ 52 mL (nd)*	Qualitat de vida (SGRQ) a la set. 24	≈ -5 (nd)*
WISDOM Magnussen <i>et al.</i> 2014 (25)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1), de no-inferioritat (HR 1,20) Període de run-in (6 set) amb TIO+SAL+PF	N = 2.488  FEV <sub>1</sub> < 50% ≥ 1 exacerbació l'any anterior	52 set.	TIO 18 µg QD + SAL 25 µg 2 inh. BID + PF en pauta descendent (1000 µg/dia x6 set → 500 µg/dia x6 set → 200 µg/dia x6 set → PBO) (n = 1244)	TIO 18 µg QD + SAL 25 µg 2 inh. BID + PF 250 µg 2 inh. BID (n = 1244)	Exacerbacions moderades i greus (temps fins al primer esdeveniment) a la set. 52	HR: 1,06 (0,94 a 1,19)*	Exacerbacions greus (temps fins al primer esdeveniment) a la set. 52	HR: 1,20 (0,98 a 1,48)*
								Funció pulmonar (FEV <sub>1</sub> vall) a la set. 52	-43 mL (nd)*
								Qualitat de vida (SGRQ) a la set 52.	1,22 (nd)*
GLISTEN Frith <i>et al.</i> 2015 (26)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu i PBO (1:1:1), de no inferioritat (marge -60 mL) Període de rentat (1 set.) i de run-in (1 set.) amb PF/SAL	N = 773  30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80%	12 set.	PF/SAL 500/50 µg BID + GLIC 50 µg QD (n = 258)	PF/SAL 500/50 µg BID + TIO 18 µg QD (n = 258)	Funció pulmonar (FEV <sub>1</sub> vall) vs. PF/SAL+TIO a la set. 12	-7 mL (IC 97,5%: -45 a 31)*	Funció pulmonar (FEV <sub>1</sub> vall) vs. PF/SAL+PBO a la set. 12	101 mL (nd)*
								Qualitat de vida (SGRQ) vs. PF/SAL+TIO a la set. 12	1,09 (-2,91 a 0,71)*
								Qualitat de vida (SGRQ) vs. PF/SAL+PBO a la set. 12	-2,15 (-3,97 a - 0,34)*
Siler <i>et al.</i> 2015 (27)	2 ACA, multicèntrics, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (1:1:1) <sup>§</sup> , de superioritat Període de run-in (4 set) amb FF/VI	N = 619 + 619  FEV <sub>1</sub> ≤ 70% mMRC ≥ 2	12 set.	FF/VI 92/22 µg QD + UMEC 55 µg QD (n = 206 + 206)	FF/VI 99/22 µg QD + PBO QD (n = 206 + 206)	Funció pulmonar (FEV <sub>1</sub> vall) a la set. 12	Estudi 1: 124 mL (93 a 154)*  Estudi 2: 122 mL (91 a 152)*	Qualitat de vida (SGRQ) a la set. 12	Estudi 1: -0,82 (-2,76 a 1,12)*  Estudi 2: -2,16 (-3,83 a -0,49)*

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats  Criteris d'inclusió i exclusió	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal	Resultat (IC95%)	Variables secundàries rellevants	Resultat (IC95%)
Siler <i>et al.</i> 2016 (28)	2 ACA, multicèntrics, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (1:1:1) <sup>§</sup> , de superioritat Període de run-in (4 set) amb PF/SAL	N = 614 + 606  FEV <sub>1</sub> ≤ 70% mMRC ≥ 2	12 set.	PF/SAL 250/50 µg BID + UMEC 55 µg QD (n = 204 + 203)	PF/SAL 250/50 µg BID + PBO QD (n = 205 + 201)	Funció pulmonar (FEV <sub>1</sub> vall) a la set. 12	Estudi 1: 147 mL (107 a 187)*  Estudi 2: 127 mL (89 a 164)*	Qualitat de vida (SGRQ) a la set. 12	Estudi 1: -1,32 (-3,27 a 0,64) <sup>‡</sup>  Estudi 2: -1,99 (-4,14 a 0,16) <sup>‡</sup>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; BD: broncodilatador; BID: dos vegades al dia; BUD: budesonida; CD: cegament doble; CI: corticoide inhalat FEV<sub>1</sub>: volum espirat forçat en el primer segon; FF: furoat de fluticasona; FOR: formoterol; HR: hazard ratio; GLIC: bromur de glicopirroni; IC: interval de confiança; inh.: inhalacions; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; nd: no disponible; PBO: placebo; PF: propionat de fluticasona; QD: una vegada al dia; set.: setmana; RAR: reducció absoluta del risc; SAL: salmeterol; SGRQ: qüestionari respiratori de Sant George; TDI: índex transicional de dispnea; TIO: bromur de tiotropi; UMEC: bromur d'umeclidini; VI: vilanterol.

\*Estadísticament significatiu; <sup>‡</sup>no estadísticament significatiu

<sup>§</sup>Es va incloure un grup intervenció amb una dosi no autoritzada d'UMEC (LABA/CI + UMEC 113 µg QD).



## Bibliografia

1. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador para profesionales sanitarios [Internet]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
2. European Medicines Agency - Find medicine - European public assessment reports [Internet]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
3. Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica. Versió 81 - 01/07/2018. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.
4. Fitxa tècnica de Trimbrow® (beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni). Chiesi Farmaceutici S.p.A. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171208002/FT\\_1171208002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171208002/FT_1171208002.pdf)
5. Union Register of medicinal products for human use. Trimbrow [Internet]. [cited 2019 Feb 21]. Disponible a: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1208.htm>
6. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Trimbrow® (beclometasone/formoterol/glycopirronium bromide). EMA/CHMP/289952/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); maig 2017. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004257/WC500233165.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004257/WC500233165.pdf)
8. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963–73.
9. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10082):1919–29.
10. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1076–84.
11. 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.
12. Calverley PMA. Minimal clinically important difference - Exacerbations of COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2005;2(1):143–8.
13. 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.
14. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10(3):CD010115.
15. 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 Agencia Española Medicam y Prod Sanit.
16. European Medicines Agency - Human medicines - Inhaled corticosteroids containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Inhaled\\_corticosteroids\\_for\\_chronic\\_obstructive\\_pulmonary\\_disease/human\\_referral\\_prac\\_000050.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Inhaled_corticosteroids_for_chronic_obstructive_pulmonary_disease/human_referral_prac_000050.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)
17. Informe de Posicionamiento Terapéutico de beclometasona/formoterol/bromuro de glicopirronio (Trimbrow®) en EPOC. IPT, 47/2018. V1. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); noviembre 2018. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-beclometasona->

formoterol-bromuro-glicopirronio-Trimbow-asma\_EPOC.pdf

18. Chronic obstructive pulmonary disease: beclometasone, formoterol and glycopyrronium (Trimbow) (ES17). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); maig 2018. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/advice/es17/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-beclometasone-formoterol-and-glycopyrronium-trimbow-pdf-1158120380869>
19. Beclometasone dipropionate/formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium 87 micrograms/5 micrograms/9 micrograms metered dose inhaler (Trimbow®). (1274/17). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); setembre 2017. Disponible a: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/beclometasone\\_Trimbow\\_Abbreviated\\_FINAL\\_Sept\\_2107\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/beclometasone_Trimbow_Abbreviated_FINAL_Sept_2107_for_website.pdf)
20. Dipropionate de béclométasone/fumarate de formotérol dihydraté/bromure de glycopyrronium. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); març 2018. Disponible a: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/trimbow\\_pic\\_ins\\_avis3\\_ct16518.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/trimbow_pic_ins_avis3_ct16518.pdf)
21. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *AnnIntern Med.* 2007;146(8):545–55.
22. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(8):741–50.
23. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med.* 2012 Jan 1;106(1):91–101.
24. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim YK, Shim JJ, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: A randomized controlled study. *Respir Med [Internet].* 2012;106(3):382–9. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.09.004>
25. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1285–94.
26. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: The GLISTEN study - A randomised controlled trial. *Thorax.* 2015;70(6):519–27.
27. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, Donald A, Ali R, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir Med.* 2015;109(9):1155–63.
28. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A, Siler T, et al. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016;13(1):1–10.