Furoat de fluticasona/ bromur d'umeclidini/ vilanterol 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

1 d'abril de 2019

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut

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 Mª 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 Llunell (Servei de Pneumologia del Consorci Sanitari de Terrassa) i Alícia Marín (Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari Germans Tries 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. Furoat de fluticasona/bromur d'umeclidini/vilanterol per al tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

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 4

2. Àrea descriptiva del medicament 5

2.1. Indicació 5

2.2. Mecanisme d'acció 5

2.3. Posologia i forma d'administració 5

2.4. Utilització en poblacions especials 6

3. Valoració de la pertinença de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost 6

3.1. L'estratègia de combinar FF, UMEC i VI està recomanada per al tractament de manteniment de l'MPOC? 6

3.2. En quina línia de tractament es recomana utilitzar la combinació? 6

3.3. Els fàrmacs de la combinació (FF, UMEC i VI) estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia? 7

3.4. Es troben disponibles altres combinacions per a la mateixa indicació? 7

3.5. Quina evidència té la combinació enfront de la monoteràpia i enfront d'altres combinacions per al tractament de l'MPOC? 8

3.6. Quina eficàcia ha mostrat la CDF enfront dels comparadors? És clínicament rellevant? 11

3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF FF/UMEC/VI? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia? 15

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? 17

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

Avaluacions per altres organismes 20

Annex 2. Informació sobre els comparadors 21

Bibliografia 24

1. Punts clau

- Furoat de fluticasona/bromur d'umeclidini/vilanterol (FF/UMEC/VI) 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. Tanmateix, el seu finançament es restringeix a pacients ja tractats amb teràpia triple que responen adequadament als fàrmacs en dispositius separats.
- FF/UMEC/VI va demostrar reduir les exacerbacions moderades i greus respecte a budesonida/formoterol (BUD/FOR), a fluticasona furoat/vilanterol (FF/VI) i a umeclidini/vilanterol (UMEC/VI) en pacients amb MPOC simptomàtics i majoritàriament amb antecedents d'exacerbacions. Globalment la magnitud de les diferències es considera modesta, amb una reducció relativa del 15 al 44% i absoluta de 0,16 a 0,30 esdeveniments per pacient i any.
- FF/UMEC/VI va millorar la funció pulmonar de forma estadísticament significativa i clínicament rellevant davant de BUD/FOR i de FF/VI. En canvi, la diferència en aquesta variable respecte a UMEC/VI va ser estadísticament significativa però no clínicament rellevant.
- Els resultats en qualitat de vida no van ser gaire consistents. En algunes comparacions les diferències són significatives, tot i que no clínicament rellevants, i en altres ni tan sols s'assoleix la significació estadística. Respecte a la dispnea, les diferències vs. BUD/FOR no van ser significatives a llarg termini i no es coneixen les diferències absolutes de FF/UMEC/VI respecte a FF/VI i UMEC/VI.
- En la comparació de FF/VI/UMEC vs. la teràpia triple FF/VI+UMEC es va demostrar la no inferioritat en la funció pulmonar i no hi va haver diferències en la dispnea ni en la qualitat de vida.
- Els tres components de FF/UMEC/VI disposen d'experiència d'ús en el tractament de l'MPOC. El perfil de seguretat observat en els estudis és consistent amb el de les CDF dobles FF/VI i UMEC/VI i amb el d'UMEC en monoteràpia. Les reaccions adverses freqüents descrites en la fitxa tècnica són la pneumònia, les infeccions del tracte respiratori superior, la faringitis, la rinitis, la grip, la nasofaringitis, la cefalea, la tos, l'artràlgia i el mal d'esquena.
- La posologia de FF/UMEC/VI és de una inhalació al dia mitjançant un inhalador de pols seca (DPI) multidosis predosificador.
- 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 furoat de fluticasona/bromur d'umeclidini/vilanterol

Furoat de fluticasona/bromur d'umeclidini/vilanterol (Trelegy® Ellipta®)	
Laboratori (1)	GlaxoSmithKline Trading Services Ltd
Presentacions (1)	Furoat de fluticasona/umeclidini/vilanterol trifenatat 92/55/22 µg, pols per a inhalació, 30 dosis
Excipients de declaració obligatòria (1)	Lactosa monohidrat
Codi ATC (1)	R03AL08
Procediment d'autorització (2)	Centralitzat
Data d'autorització EMA (2)	15/11/2017
Data de comercialització	01/04/2019
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). (3)

2.2. Mecanisme d'acció

Furoat de fluticasona (FF) és un corticoide que augmenta la transcripció de proteïnes antiinflamatòries, bromur d'umeclidini (UMEC) 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, i vilanterol (VI) és un LABA que causa la relaxació del múscul llis bronquial mitjançant l'augment dels nivells de monofosfat d'adenosina cíclic (AMP cíclic). (3)

2.3. Posologia i forma d'administració

La posologia de la combinació a dosis fixes (CDF) FF/UMEC/VI és d'una inhalació al dia mitjançant el dispositiu Ellipta®, un inhalador de pols seca (DPI) multidosis predosificador. La dosi pre-dispensada és de 100/62,5/25 µg i l'alliberada de 92/55/22 µg. (3) Els DPI són dispositius inhaladors que s'activen amb la inspiració, de manera que la coordinació inspiració-pulsació no és necessària. En general requereixen un flux inspiratori més alt que els inhaladors de cartutx pressuritzat i que l'inhalador de boira fina. En els DPI multidosis predosificadors les dosis individuals es troben en alvèols disposats en blísters. Tenen comptador de dosis. (4)

Els components del medicament avaluat estan disponibles en CDF dobles amb el dispositiu Ellipta® (UMEC/VI i FF/VI) i la seva pauta és d'una inhalació al dia. Només UMEC està comercialitzat de forma individual, també amb el mateix dispositiu i posologia. (4)

2.4. Utilització en poblacions especials (5)

- Insuficiència hepàtica: s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica de moderada a 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.

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

3.1. L'estratègia de combinar FF, UMEC i VI 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 (≥ 2 exacerbacions moderades o ≥ 1 hospitalització per exacerbació durant l'últim any) que presentin simptomatologia alta (mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10)[i] i/o afectació funcional greu-molt greu (FEV_1 < 50%)[ii], en qui persisteixen les exacerbacions tot i el tractament amb la doble broncodilatació (LAMA + LABA) o la combinació d'un LABA i un CI. (4)

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. (4)

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). (4)

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.

---

[i] 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).

[ii] 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_1] post-broncodilatador respecte al predit).

3.3. Els fàrmacs de la combinació (FF, UMEC i VI) 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. (4)

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. (4)

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. (4)

Per tant, cap dels components de la CDF FF/UMEC/VI és 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 beclometasona, formoterol i bromur de glicopirroni (BECLO/FOR/GLIC). Té la mateixa indicació que FF/UMEC/VI, està comercialitzada des del juny de 2018 i el seu finançament també es restringeix mitjançant visat a pacients ja en tractament amb triple teràpia que responen adequadament als fàrmacs per separat, és a dir, en qui la teràpia està estabilitzada i és efectiva. (6)

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 FF/UMEC/VI per al tractament de manteniment de l'MPOC prové de cinc estudis fase III: un estudi pivot, dos de suport i dos publicats després de l'autorització (vegeu la taula 2).

Estudi pivot:

- FULFIL o CTT116853 (NCT02345161): respecte a BUD/FOR, de 24 setmanes de durada amb una extensió fins les 52 setmanes. (7,8)

Estudis de suport:

- 200109 (NCT01957163) i 200110 (NCT02119286): FF/VI en combinació amb UMEC en dispositius separats respecte a FF/VI, de 12 setmanes de durada. (7,9)

Altres estudis:

- CTT200812 (NCT02729051): respecte a FF/VI en combinació amb UMEC en dispositius separats, de 24 setmanes de durada. (10,11)
- IMPACT (NCT02164513): respecte a FF/VI i a UMEC/VI, de 52 setmanes de durada. (11,12)

Taula 2. Característiques principals dels assaigs clínics

Estudi	Disseny	**Població** N pacients Criteris d'inclusió i exclusió	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal
Estudis pivots						
FULFIL	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1), de superioritat Període de run-in (2 set) amb el tractament habitual	N ITT = 1.810 N EXT = 430 CAT ≥ 10 FEV_1 < 50% o FEV_1 < 80% i ≥ 2 exacerbacions moderades o ≥ 1 exacerbació greu l'any anterior Absència de diagnòstic d'asma	24 set. + extensió fins 52 set.	FF/UMEC/VI 92/55/22 µg QD + PBO BID (n = 911; n EXT = 210)	PBO QD + BUD/FOR 400/12 µg BID (n = 899; n EXT = 220)	Variables co-primàries: - Funció pulmonar (FEV_1 vall) a la set. 24 -Qualitat de vida (SGRQ) a la set. 24
Estudis de suport						
200109 200110	2 ACA, multicèntrics, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (1:1:1), de superioritat Període de run-in (4 set) amb FF/VI	N ITT 200109 = 619 N ITT 200110 = 619 FEV_1 ≤ 70% mMRC ≥ 2 Absència de diagnòstic d'asma	12 set.	FF/VI 92/22 µg QD + UMEC 55 µg QD[$] (n 200109= 206; n 200110 = 206) FF/VI 92/22 µg QD + UMEC 113 µg QD (n 200109 = 207; n 200110 = 207)	FF/VI 92/22 µg QD + PBO QD (n 200109= 206; n 200110 = 206)	Funció pulmonar (FEV_1 vall) a la set. 12
Altres estudis						
CTT200812	ACA, multicèntric, CD, doble simulació, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1), de no inferioritat (marge -50 mL) Període de run-in (2 set) amb el tractament habitual	N ITT = 1.055 CAT ≥ 10 FEV_1 < 50% i ≥ 1 exacerbació moderada o greu l'any anterior o 50% ≤ FEV_1 < 80% i ≥ 2 exacerbacions moderades o ≥ 1 exacerbació greu l'any anterior Absència de diagnòstic d'asma	24 set.	FF/UMEC/VI 92/55/22 µg QD + PBO QD (n = 527)	FF/VI 92/22 µg QD + UMEC 55 µg QD (n = 528)	Funció pulmonar (FEV_1 vall) a la set. 24

Estudi	Disseny	**Població** N pacients Criteris d'inclusió i exclusió	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal
IMPACT	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (2:2:1), de superioritat Període de run-in (2 set) amb el tractament habitual	N ITT = 10.355 CAT ≥ 10 FEV_1 < 50% i ≥ 1 exacerbació moderada o greu l'any anterior o 50% ≤ FEV_1 < 80% i ≥ 2 exacerbacions moderades o ≥ 1 exacerbació greu l'any anterior Absència de diagnòstic d'asma	52 set.	FF/UMEC/VI 92/55/22 µg QD (n = 4.151)	FF/VI 92/22 µg QD (n = 4.134) UMEC/VI 55/22 µg QD (n = 2.070)	Exacerbacions moderades i greus (taxa per pacient) a la set. 52

ACA: assaig clínic aleatoritzat; BID: dues vegades al dia; BUD: budesonida; CAT: COPD Assessment Test; CD: cegament doble; FEV_1: volum espirat forçat en el primer segon; FF: furoat de fluticasona; EXT: extensió; FOR: formoterol; ITT: intenció de tractar; mMRC: escala de dispnea modificada del Medical Research Council; PBO: placebo; QD: una vegada al dia; set.: setmanes; UMEC: bromur d'umeclidini; VI: vilanterol.

[$]Dosi autoritzada d'UMEC

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 principals dels pacients inclosos en els cinc assaigs clínics considerats a l'avaluació.

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

	FULFIL	200109	200110	CTT200812	IMPACT
Afectació funcional: % pacients	80% > FEV_1 ≥ 50%: 32% 50% > FEV_1 ≥ 30%: 54% FEV_1 < 30%: 13%	80% > FEV_1 ≥ 50%: 40% 50% > FEV_1 ≥ 30%: 46% FEV_1 < 30%: 14%	80% > FEV_1 ≥ 50%: 48% 50% > FEV_1 ≥ 30%: 41% FEV_1 < 30%: 11%	80% > FEV_1 ≥ 50%: 35% 50% > FEV_1 ≥ 30%: 49% FEV_1 < 30%: 15%	FEV_1 ≥ 80%: <1% 80% > FEV_1 ≥ 50%: 36% 50% > FEV_1 ≥ 30%: 48% FEV_1 < 30%: 16%
Historial d'exacerbacions Nombre d'exacerbacions durant l'any previ: % pacients	Moderades o greus 0: 35% 1: 28% ≥ 2: 37%	0: 76% ≥ 1 lleu: 5% ≥ 1 moderada: 16% ≥ 1 greu: 3%	0: 79% ≥ 1 lleu: 5% ≥ 1 moderada: 14% ≥ 1 greu: 2%	1 moderada o greu: 44% ≥ 2 moderades o greus: 56% ≥ 2 moderades o ≥ 1 greu: 67%	< 2 moderades i cap greu: 30% ≥ 2 moderades o ≥ 1 greu: 70%
Tractament basal de l'MPOC: % pacients	LABA + CI: 31% LAMA + CI: <1% LAMA + LABA: 11% LAMA + LABA + CI: 32% LAMA: 9% LABA: 4% CI: 1%	CI*: 63% LABA*: 61% LAMA*: 22%	CI*: 46% LABA*: 62% LAMA*: 46%	Tractament combinat: 84% LABA + CI: 27% LAMA + CI: 2% LAMA + LABA: 14% LAMA + LABA + CI: 42%	LABA + CI: 29% LAMA + CI: 1% LAMA + LABA: 8% LAMA + LABA + CI: 38% LAMA: 8% LABA: 3% CI: 3% Altres o cap: 10%

CI: corticoide inhalat; FEV_1: volum espirat forçat en el primer segon; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; LAMA: antagonista muscarínic d'acció llarga.

*En monoteràpia o en combinació

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

Taula 4. Resultats en exacerbacions

Estudi	Comparador	Exacerbacions (taxa per pacient i any)					
		Moderades i greus			Greus		
		FF/UMEC/VI	Comparador	Raó de taxes (IC95%)	FF/UMEC/VI	Comparador	Raó de taxes (IC95%)
FULFIL	BUD/FOR	24 set. (N ITT)			24 set. (N ITT)		
		0,22	0,34	0,65 (0,49 a 0,86)*	nd#	nd#	nd#
		52 set. (N EXT)			52 set. (N EXT)		
		0,20	0,36	0,56 (0,37 a 0,85)*	nd#	nd#	nd#
CTT200812	FF/VI + UMEC	nd#	nd#	nd#	-	-	-
IMPACT	FF/VI	0,91	1,07	**0,85 (0,80 a 0,90)***	0,13	0,15	0,87 (0,76 a 1,01)¥
	UMEC/VI		1,21	**0,75 (0,70 a 0,81)***		0,19	0,66 (0,56 a 0,78)*

BUD: budesonida; EXT: extensió; FF: furoat de fluticasona; FOR: formoterol; IC95%: interval de confiança del 95%; ITT: intenció de tractar; nd: no disponible; set.: setmanes; UMEC: bromur d'umeclidini; VI: vilanterol.

Els resultats de la variable principal es mostren en negreta.
*Estadísticament significatiu; ¥no estadísticament significatiu
#Resultats no disponibles en forma de taxa
FULFIL (% pacients amb ≥ 1 hospitalització): FF/UMEC/VI 1% vs. BUD/FOR 2%
CTT200812 (% pacients amb ≥ 1 exacerbació moderada o greu): FF/UMEC/VI 24% vs. FF/VI + UMEC 27%
CTT200812 (% pacients amb ≥ 1 exacerbació greu): FF/UMEC/VI 4% vs. FF/VI + UMEC 6%

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

Estudi (Temps en què es van analitzar les variables)	Comparador	Funció pulmonar (FEV_1 vall)		Dispnea (TDI)		Qualitat de vida (SGRQ)	
		Diferència (ml) (IC95%)	Responsius† (% pacients)	Diferència (IC95%)	Responsius‡ (% pacients)	Diferència (IC95%)	Responsius§ (% pacients)
FULFIL (24 i 52 set.)	BUD/FOR	24 set. (N ITT)		24 set. (N ITT)		24 set. (N ITT)	
		171 (148 a 194)*	50% vs. 21%*	0,57 (0,30 a 0,84)*	nd	**-2,2 (-3,5 a -1,0)***	50% vs. 41%*
		52 set. (N EXT)		52 set. (N EXT)		52 set. (N EXT)	
		179 (131 a 226)*	46% vs. 16%*	0,34 (-0,28 a 0,97)¥	nd	-2,7 (-5,5 a 0,2)¥	44% vs. 33%*
200109$ (12 set.)	FF/VI	**124 (93 a 154)***	46% vs. 13%*	-	-	-0,82 (-2,76 a 1,12)¥	40% vs. 35%¥
200110$ (12 set.)		**122 (91 a 152)***	43% vs. 14%*	-	-	-2,16 (-3,83 a -0,49)*	35% vs. 21%*
CTT200812 (24 set.)	FF/VI + UMEC	**18 (-13 a 50)¥**	nd	0,1 (-0,2 a 0,5) ¥	56% vs. 56%¥	-0,9 (-2,5 a 0,7) ¥	50% vs. 51%¥
IMPACT (52 set.)	FF/VI	97 (85 a 109)*	nd	0,27 (0,04 a 0,49)* #	36% vs. 29%* #	-1,8 (-2,4 a -1,1)*	42% vs. 34%*
	UMEC/VI	54 (39 a 69)*	nd	0,09 (-0,19 a 0,37)¥ #	36% vs. 30%* #	-1,8 (-2,6 a -1,0)*	42% vs. 34%*

BUD: budesonida; EXT: extensió; FEV_1: volum expiratori forçat en el primer segon; FOR: formoterol; IC95%: interval de confiança del 95%; ITT: intenció de tractar; nd: no disponible; SGRQ: qüestionari respiratori de Sant George; set.: setmanes; TDI: índex transicional de dispnea.

Els resultats de la variable principal es mostren en negreta.
*Estadísticament significatiu; ¥no estadísticament significatiu
†Pacient responsiu en el FEV_1 vall: increment ≥ 100 ml respecte al basal
‡Pacient responsiu en el TDI: increment ≥ 1 punt respecte al basal
§Pacient responsiu en l'SGRQ: disminució ≥ 4 punts respecte al basal
$Es mostren els resultats amb la dosi autoritzada d'UMEC
#Anàlisi realitzada en 5.058 pacients (49%)

Es disposa de diverses anàlisis per subgrups dels resultats de l'estudi FULFIL. En els subgrups de pacients amb ≥ 2 exacerbacions moderades l'any anterior (n = 597), de pacients ≥ 1 exacerbació greu l'any anterior (n = 385), i de pacients amb FEV_1 < 50% i ≥ 2 exacerbacions moderades o ≥ 1 exacerbació greu l'any anterior (n no disponible), tots tres definits *post-hoc*, els resultats de les variables co-primàries en general van ser consistents amb els de la població total, en la qual la reducció de les exacerbacions moderades i greus davant de BUD/FOR va ser estadísticament significativa (vegeu la taula 4). (13)

En l'estudi CTT200812, FF/UMEC/VI va demostrar la no inferioritat davant de FF/VI + UMEC en funció pulmonar (vegeu la taula 5).

En l'estudi IMPACT, el 35% (n = 3.600) dels pacients inclosos eren exacerbadors (≥ 2 exacerbacions moderades o ≥ 1 hospitalització per exacerbació durant l'últim any) i presentaven afectació funcional greu o molt greu (FEV_1 < 50%). En aquest subgrup de pacients, la taxa anual d'exacerbacions moderades i greus va ser de 0,94 amb FF/UMEC/VI, de 1,06 amb FF/VI (raó de taxes amb la teràpia triple 0,89; interval de confiança del 95% [IC95%] 0,82 a 0,97) i de 1,32 amb UMEC/VI (raó de taxes amb la triple teràpia 0,72; IC95% 0,65 a 0,79).
D'altra banda, tot i que la variable principal és l'efecte en les exacerbacions (vegeu la taula 4), en aquest estudi el temps fins la mort per qualsevol causa va ser una variable prespecificada d'eficàcia. La mortalitat durant el tractament va ser significativament més baixa en els grups amb CI (FF/UMEC /VI 50 morts [1%] i FF/VI 49 morts [1%]) que en el grup sense CI (UMEC/VI 39 morts [2%]), amb una hazard ratio (HR) per a FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI de 0,58 (IC95% 0,38 a 0,88) i per a FF/VI vs. UMEC/VI de 0,61 (IC95% 0,40 a 0,93). En l'anàlisi que incloïa les morts produïdes quan els pacients no estaven en tractament, hi va haver diferències estadísticament significatives entre FF/UMEC/VI i UMEC/VI (2,14% vs. 2,90%; HR 0,71 [IC 95% 0,51 a 0,99]) però no entre FF/VI i UMEC/VI (2,35% vs. 2,90%; HR 0,79 [IC 95% 0,58 a 1,10]). En ambdues anàlisis la principal causa de mort va ser cardiovascular.

Rellevància clínica dels resultats en eficàcia

FF/UMEC/VI van demostrar reduir les **exacerbacions** moderades i greus respecte a BUD/FOR (FULFIL, variable secundària), a FF/VI (IMPACT, variable principal) i a UMEC/VI (IMPACT, variable principal) en pacients amb MPOC simptomàtics i majoritàriament amb antecedents d'exacerbacions. Les reduccions relatives van ser del 15% al 44% i les absolutes de 0,16 a 0,30 esdeveniments per pacient i any. Davant de BUD/FOR i d'UMEC/VI les reduccions relatives estan per sobre del 20% considerat com el mínim clínicament rellevant, tot i que les absolutes es consideren modestes. (14–16) En el subgrup de pacients exacerbadors amb afectació funcional greu o molt greu de l'estudi IMPACT, que es correspondria amb els candidats a teràpia triple en el nostre entorn, FF/UMEC/VI va aconseguir diferències de magnitud similar davant de FF/VI i superiors davant d'UMEC/VI respecte a l'observat per a la població total.

FF/UMEC/VI van demostrar millorar la **funció pulmonar** de forma estadísticament significativa i clínicament rellevant davant de BUD/FOR i de FF/VI, ja que les diferències en el FEV_1 vall van superar els 100 ml. (14,16) En canvi, la diferència en aquesta variable respecte a UMEC/VI va ser estadísticament significativa però no clínicament rellevant. És esperable que una combinació que inclou dos BD (FF/VI/UMEC) sigui més eficaç en variables de funció pulmonar que una altra amb només un BD (BUD/FOR o FF/VI).

Els resultats en **qualitat de vida** mesurada amb el qüestionari respiratori de Sant George (SGRQ) no van ser gaire consistents. Les diferències entre el medicament avaluat i els seus comparadors van ser estadísticament significatives en els casos següents: vs. BUD/FOR a les 24 setmanes, vs. FF/VI a les 12 setmanes en un dels estudis de suport, vs. FF/VI a les 52 setmanes i vs. UMEC/VI a les 52 setmanes. No obstant això, la magnitud de les diferències absolutes va ser inferior a la mínima clínicament rellevant de 4 punts. (14,16) D'altra banda, no hi va haver diferències davant BUD/FOR a les 52 setmanes ni davant FF/VI a les 12 setmanes en l'altre estudi de suport.

Quant als resultats en **dispnea** mesurada amb l'índex transicional de dispnea (TDI), les diferències entre FF/UMEC/VI i BUD/FOR van ser estadísticament significatives a la setmana 24 però no a la setmana 52. En l'estudi IMPACT es van observar diferències en l'anàlisi de responsius a favor de la teràpia triple enfront de FF/VI i d'UMEC/VI, però les diferències absolutes només van ser estadísticament significatives davant de FF/VI.

FF/UMEC/VI es va comparar amb **FF/VI+UMEC** en dispositius separats en l'estudi CTT200812. Es va demostrar la no inferioritat en funció pulmonar i no hi va haver diferències en la dispnea ni en la qualitat de vida.

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. (16)

Els resultats en **mortalitat** de l'estudi IMPACT s'han d'interpretar amb precaució. Hi va haver pocs esdeveniments (1-2% dels pacients) i, tot i ser una anàlisi prespecificada, no es va ajustar per multiplicitat. En estudis previs dissenyats per valorar l'efecte d'una combinació de LABA i CI en la mortalitat per qualsevol causa en pacients amb MPOC no es van observar diferències estadísticament significatives respecte a placebo, tot i que els pacients inclosos presentaven característiques diferents respecte als de l'estudi IMPACT. (17,18)

El diagnòstic actual d'**asma** va ser un criteri d'exclusió de tots els estudis inclosos en l'informe, tot i que no es van excloure els pacients amb fenotip mixt (ACO). Els resultats desfavorables en el grup d'UMEC/VI de l'IMPACT es podrien atribuir en part a la presència d'aquests pacients, el tractament de manteniment dels quals es basa en la combinació de BD d'acció llarga amb CI (4), i a que el tractament basal de més del 70% dels pacients inclosos contenia un CI. Sembla que les diferències en exacerbacions entre FF/UMEC/VI i UMEC/VI es van produir principalment durant el

primer mes després de l'aleatorització, i per tant també durant el primer mes després de la suspensió del tractament basal, de manera que la incidència d'esdeveniments va ser molt similar durant els 11 mesos següents. (19) Conseqüentment, aquestes limitacions fan que sigui difícil establir els beneficis d'afegir un CI a la doble broncodilatació en pacients amb MPOC.

3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF FF/UMEC/VI? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia?

Esdeveniments adversos

Els tres components de FF/UMEC/VI disposen d'experiència d'ús en el tractament de l'MPOC. El perfil de seguretat observat en els estudis regulatoris és consistent amb el de les CDF dobles FF/VI i UMEC/VI i amb el d'UMEC en monoteràpia. (7) A diferència d'altres estudis, l'IMPACT va incloure pacients amb malaltia cardiovascular significativa, cosa que permet valorar la seguretat de FF/UMEC/VI en una població representativa de la real. (11)

En els estudis considerats en l'avaluació, la freqüència de pacients tractats amb FF/UMEC/VI amb almenys un esdeveniment advers (EA), amb almenys un EA greu i que van discontinuar el tractament per EA va ser similar a la dels seus comparadors (vegeu la taula 6). (7,10–12) En l'estudi CTT200812, de 24 setmanes, la incidència d'EA i d'EA greus amb FF/UMEC/VI va ser més gran que en l'estudi FULFIL a les 24 setmanes. (7,10) Aquesta divergència es deu al fet que els pacients inclosos en el CTT200812 havien presentat almenys una exacerbació moderada o greu durant l'any anterior, a diferència dels pacients inclosos en el FULFIL. (10) En l'estudi IMPACT, els criteris d'inclusió del qual són idèntics als de l'estudi CTT200812, la incidència d'EA i d'EA greus amb FF/UMEC/VI també es més gran que en l'estudi FULFIL a les 52 setmanes (48% i 9%).
D'altra banda, la incidència de pneumònia va ser similar en tots els grups de tractament dels estudis regulatoris i del CTT200812, mentre que en l'IMPACT va ser més gran en els pacients tractats amb un CI que amb UMEC/VI. (7,10–12) 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. (20–22)

Taula 6. Esdeveniments adversos de fluticasona furoat/bromur d'umeclidini/vilanterol (7,10–12)

	FULFIL		200109 200110		CTT200812		IMPACT	
Esdeveniments adversos % pacients amb ≥ 1 esdeveniment	FF/UMEC/VI	24 set: 38,9% 52 set: 47,6%	FF/UMEC/VI	34%	FF/UMEC/VI	48%	FF/UMEC/VI	70%
	BUD/FOR	24 set: 37,7% 52 set: 55,5%	FF/VI	37%	FF/VI + UMEC	48%	FF/VI	68%
							UMEC/VI	69%

Esdeveniments adversos greus % pacients amb ≥ 1 esdeveniment	FF/UMEC/VI	24 set: 5,4% 52 set: 10%	FF/UMEC/VI	2%	FF/UMEC/VI	10%	FF/UMEC/VI	22%
	BUD/FOR	24 set: 5,7% 52 set: 12,7%	FF/VI	4%	FF/VI + UMEC	11%	FF/VI	21%
							UMEC/VI	23%
Discontinuacions per esdeveniments adversos % pacients	FF/UMEC/VI	24 set: 3,1% 52 set: 4,8%	FF/UMEC/VI	2%	FF/UMEC/VI	nd	FF/UMEC/VI	6%
	BUD/FOR	24 set: 2,8% 52 set: 4,1%	FF/VI	3%	FF/VI + UMEC	nd	FF/VI	8%
							UMEC/VI	9%
Pneumònia % pacients	FF/UMEC/VI	24 set: 2% 52 set: 3%	FF/UMEC/VI	<1%	FF/UMEC/VI	3%	FF/UMEC/VI	8%
	BUD/FOR	24 set: 1% 52 set: 3%	FF/VI	<1%	FF/VI + UMEC	4%	FF/VI	7%
							UMEC/VI	5%

BUD: budesonida; FOR: formoterol; FF: furoat de fluticasona; nd: no disponible; UMEC: bromur d'umeclidini; VI: vilanterol

Els esdeveniments adversos (EA) de FF/UMEC/VI informats amb més freqüència en l'estudi pivot (FULFIL) i en els estudis de suport (200109 i 200110) van ser la nasofaringitis i la cefalea. (7–9) Les reaccions adverses (RA) freqüents (≥1/100 a <1/10) descrites en la fitxa tècnica són la pneumònia, les infeccions del tracte respiratori superior, la faringitis, la rinitis, la sinusitis, la grip, la nasofaringitis, la candidiasi oral i orofaríngia, les infeccions del tracte urinari, la cefalea, la tos, el dolor orofaringi, l'estrenyiment, l'artràlgia i el mal d'esquena. (3)

Precaucions (3)

- 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

Interaccions (3)

- FF i VI es metabolitzen de forma intensa mitjançant el CYP3A4. Es recomana tenir precaució quan FF/UMEC/VI s'administra conjuntament amb inhibidors potents d'aquest enzim, atès que és possible un augment de l'exposició sistèmica de FF i de VI i en conseqüència de les reaccions adverses associades.

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?

Es disposa d'una única presentació comercialitzada. La posologia de FF/UMEC/VI (1 inhalació/24 h) implica que el pacient rebi diàriament la dosi autoritzada en l'MPOC dels tres principis actius. (4) En principi, no s'espera que en pacients amb MPOC sigui necessari modificar la dosi de cap dels tres components.

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. (4)

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. (4) Tot i això, tots els dispositius inhaladors són efectius si es fan servir de forma correcta (4), 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. (4)

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 FF/UMEC/VI i dels seus comparadors

	FF/UMEC/VI	BECLO/FOR/GLIC	FF/VI + UMEC	UMEC/VI + BECLO[α]	SAL/PF[β] + TIO	INDA/GLIC + BECLO[α]
Presentacions	Trelegy® Ellipta® 92/55/22 µg, pols per a inhalació, 30 dosis	Trimbow® 87/5/9 µg, solució per a inhalació en envàs a pressió, 120 pulsacions	Relvar® Ellipta® 92/22 µg, pols per a inhalació, 30 dosis	Anoro® Ellipta® 55/22 µg, pols per a inhalació, 30 dosis	Presentacions de salmeterol/propionat de fluticasona 50/500 µg en DPI, 60 dosis	Ultibro®, Xoterna® i Ulunar® Breezhaler® 85/43 µg, pols per a inhalació, 30 càpsules
			Incruse® Ellipta® 55 µg, pols per a inhalació, 30 dosis	Becloforte® 250 µg, pMDI, 200 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	Becloforte® 250 µg, pMDI, 200 dosis
Preu envàs/Preu unitari[†]	77,26 €/2,58 €	78,70 €/0,66 €	47,66 €/1,59 €	64,98 €/ 2,17 €	41,28 €/0,69 €	79,57 €/ 2,65 €
			41,87 €/1,40 €	16,13 €/0,08 €	39,25 €/1,31 € (0,65 € per a Spiriva® Respimat®)	16,13 €/0,08 €
Posologia	1 inhalació/24 h	2 inhalacions/12 h	1 inhalació/24 h	1 inhalació/24 h	1 inhalació/12 h	1 càpsula/24 h
			1 inhalació/24 h	2 inhalacions/12 h*	Spiriva®, Braltus® i Gregal®: 1 inhalació/24 h Spiriva® Respimat®: 2 pulsacions/24 h	2 inhalacions/12 h*
Cost dia	2,58 €	2,64 €	2,98 €	2,49 €	2,68 €	2,97 €
Cost tractament anual	940,00 €	957,52 €	1.089,28 €	908,34 €	979,78 €	1.085,85 €
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)[¥]	**Referència**	**-17,52 €**	**-149,29 €**	**+31,66 €**	**-39,79 €**	**-145,85 €**

BECLO: beclometasona; FF: furoat de fluticasona; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; INDA: indacaterol; PF: propionat de fluticasona; SAL: salmeterol; TIO: bromur de tiotropi; UMEC: bromur d'umeclidini; VI: vilanterol. El signe de sumar (+) significa que els BD es combinen en dispositius separats i la barra (/) que es combinen en dispositius a dosis fixes.

[α]Corticoide inhalat amb menys cost

[β]Combinació a dosis fixes d'un corticoide inhalat i un agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga amb menys cost

[†]PVP + IVA – RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de de la prestació farmacèutica del CatSalut, abril 2019.

*400 µg de beclometasona dipropionat extrafina (Trimbow®, Formodual® i Foster®) equivalen a 1000 µg de beclometasona dipropionat (Becloforte®)

[¥]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 127,5 milions d'euros, la qual cosa suposa un 7,4% de la despesa total dels medicaments amb recepta mèdica (1.731 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).

Per calcular el nombre de pacients candidats i l'impacte pressupostari de FF/UMEC/VI 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 FF/UMEC/VI respecte al total de teràpies triples seran d'un 6,6% per al primer any, d'un 11,8% per al segon i d'un 18,3% per al tercer.
- L'impacte pressupostari es calcularà respecte als comparadors inclosos en la taula 7 (BECLO/FOR/GLIC, FF/VI + UMEC, UMEC/VI +BECLO, SAL/PF + TIO, INDA/GLIC + BECLO), el cost anual mitjà dels quals és de 1.004,15 € (64,16 € menys que el de FF/UMEC/VI).

Segons el que s'ha assumit, es calcula que durant els tres primers anys es tractarien anualment 2.544, 4.549 i 7.055 pacients, cosa que suposaria un cost anual de 2.391.820 € el primer any, de 4.276.284 € el segon i de 6.631.864 € el tercer. Atès que FF/UMEC/VI és més barat que els seus comparadors, la seva introducció al mercat suposaria un impacte pressupostari mitjà negatiu de 163.248 € durant el primer any, de 291.868 € durant el segon i de 452.642 € 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	2.544	2.391.820 €	-163.248 €	-0,13%	-0,01%
Segon	4.549	4.276.284 €	-291.868 €	-0,23%	-0,02%
Tercer	7.055	6.631.864 €	-452.642 €	-0,35%	-0,03%

*Per fer els càlculs s'han fet servir les dades de l'any 2018

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Avaluacions per altres organismes

Taula 9. Recomanacions d'altres organismes sobre FF/UMEC/VI

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	14.06.2018: FF/UMEC/VI 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 DPI i que tinguin dificultats en utilitzar diversos dispositius. (23)
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	12.01.2018: S'accepta l'ús restringit de FF/UMEC/VI en pacients amb MPOC amb limitació greu o molt greu del flux aeri (FEV_1 post-BD < 50%). El cost de FF/UMEC/VI és inferior al de FF/VI i UMEC per separat. (24)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	23.08.2018: Es recomana el finançament de FF/UMEC/VI per al tractament de manteniment de l'MPOC a llarg termini si es compleixen els criteris i la condició següents: Criteris: • El tractament de l'MPOC no s'ha d'iniciar amb una teràpia triple • El pacient ha de estar controlat inadequadament amb una teràpia doble Condició: • El cost de FF/UMEC/VI no ha d'excedir el de les altres teràpies triples finançades en l'MPOC (25)
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	04.04.2018: Benefici real (*service médical rendu*): 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: FF/UMEC/VI és una alternativa en els pacients amb MPOC greu no controlada amb la combinació de un LABA i un CI. FF/UMEC/VI 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 ≥ 2) es prefereix la combinació d'un LAMA i un LABA. (26)

CI: corticoide inhalat; DPI: inhalador de pols seca; FEV_1: volum expiratori forçat en el primer segon; FF: furoat de fluticasona; LABA: agonistes beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; LAMA: antagonista muscarínic d'acció llarga; mMRC: escala de dispnea modificada del Medical Research Council; UMEC: bromur d'umeclidini; VI: vilanterol.

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%)	Variables secundàries rellevants	Resultat (IC95%)
Aaron *et al.* 2007 (27)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1), de superioritat	N = 449 FEV_1 < 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)¥ PBO vs. PF/SAL 62,8% vs. 60,0% RAR: 2,8 (-8,2 a 13,8)¥	Exacerbacions greus (taxa per pacient) a la set. 52	SAL vs. PBO Raó de taxes: 0,83 (0,54 a 1,27)¥ PF/SAL vs. PBO Raó de taxes: 0,53 (0,33 a 0,86)*
								Qualitat de vida (SGRQ) a la set. 52	SAL vs. PBO -1,8 (nd)* PF/SAL vs. PBO -4,1 (nd)*
Welte *et al.* 2009 (28)	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_1 ≤ 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_1 vall a les set. 1, 6 i 12)	65 mL (nd)*	Exacerbacions moderades i greus (taxa per pacient) a la set. 12	0,124 vs. 0,326 Raó de taxes: 0,38 (0,25 a 0,57)*
								Exacerbacions greus (taxa per pacient) a la set. 12	0,080 vs. 0,028 Raó de taxes: 0,35 (0,16 a 0,78)*

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%)
Hanania *et al.* 2012 (29)	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_1 ≤ 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_1 vall) a la set. 24	115 mL (nd)*	Exacerbacions (taxa per pacient) a la set. 24	0,14 vs. 0,17 Raó de taxes:0,82 (nd)¥
Jung *et al.* 2012 (30)	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_1 ≤ 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_1 vall) a la set. 24	≈ 52 mL (nd)*	Qualitat de vida (SGRQ) a la set. 24	≈ -5 (nd)*
WISDOM Magnussen *et al.* 2014 (31)	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_1 < 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_1 vall) a la set. 52	-43 mL (nd)*
								Qualitat de vida (SGRQ) a la set 52.	1,22 (nd)*
GLISTEN Frith *et al.* 2015 (32)	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_1 < 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) PF/SAL 500/50 µg BID + PBO QD (n = 257)	Funció pulmonar (FEV_1 vall) vs. PF/SAL+TIO a la set. 12	-7 mL (IC 97,5%: -45 a 31)¥	Funció pulmonar (FEV_1 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)*

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 *et al.* 2016 (33)	2 ACA, multicèntrics, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (1:1:1)[§], de superioritat Període de run-in (4 set) amb PF/SAL	N = 614 + 606 FEV_1 ≤ 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_1 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)[¥] Estudi 2: -1,99 (-4,14 a 0,16)[¥]

ACA: assaig clínic aleatoritzat; BD: broncodilatador; BID: dos vegades al dia; BUD: budesonida; CD: cegament doble; CI: corticoide inhalat FEV_1: volum espirat forçat en el primer segon; 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.

*Estadísticament significatiu; [¥]no estadísticament significatiu

[§]Es va incloure un grup intervenció amb una dosi no autoritzada d'UMEC (PF/SAL 250/50 µg BID + 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

3. Fitxa tècnica de Trelegy® Ellipta® (furoat de fluticasona/bromur d'umeclidini/vilanterol). GlaxoSmithKline Trading Services Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004363/human_med_002191.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

4. 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.

5. Fitxa tècnica de Trimbow® (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

6. Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica. Versió 81 - 01/07/2018. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.

7. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Trelegy® Ellipta® (fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol). EMA/648156/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); setembre 2017.

8. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(4):438–46.

9. 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.

10. Bremner PR, Birk R, Brealey N, Ismaila AS, Zhu CQ, Lipson DA. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: A randomized non-inferiority study. Respir Res. 2018;19(1):1–10.

11. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR-Variation. Trelegy® Ellipta® and Elebrato® Ellipta® (fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol). EMA/630775/2018. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); setembre 2018. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/trelegy-ellipta-h-c-ws-1369-epar-assessment-report-variation_en.pdf

12. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018;378(18):1671–80.

13. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, Criner GJ, Dransfield MT, Hilton E, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. ERJ Open Res. 2018;4(2):00119–2017.

14. 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.

15. Calverley PMA. Minimal clinically important difference - Exacerbations of COPD. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis. 2005;2(1):143–8.

16. 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.

17. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2007 Feb 22;356(8):775–89.

18. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): A double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10030):1817–26.

19. Suissa S, Drazen JM. Making Sense of Triple Inhaled Therapy for COPD. N Engl J Med. 2018;378(18):1723–4.

20. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;10(3):CD010115.

21. 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.

22. 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

23. Chronic obstructive pulmonary disease: fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol (Trelegy) (ES18). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); juny 2018. Disponible a: https://www.nice.org.uk/advice/es18/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-fluticasone-furoate-umeclidinium-and-vilanterol-trelegy-pdf-1158122061781

24. Fluticasone furoate, umeclidinium, vilanterol (as trifenatate) 92 micrograms/55 micrograms/22 micrograms inhalation powder (Trelegy® Ellipta®). (1303/18). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); gener 2018. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3104/fluticasone_furoate_trelegy_ellipta_abbreviated_final_jan_2018_for_website.pdf

25. Fluticasone furoat/umeclidini/vilanterol. Ottawa Can Agency Drugs Technol Heal (CADTH); agost 2018 [Internet]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0562_cdr_complete_Trelegy_Ellipta_Aug_27_18.pdf

26. Furoate de fluticasone/bromure d'umeclidinium/vilanterol. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); abril 2018. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16718_ELEBRATO-TREGELY_ELLIPTA_PIC_INS_Avis2_CT16718.pdf

27. 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.

28. Welte T, Miravitlles 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.

29. 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.

30. 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

31. 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.

32. 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.

33. 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.