

Formoterol/bromur de glicopirroni/budesonida per al tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica

Servei Català de la Salut

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

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

1 de febrer de 2022

Autoria:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Albert Boada, Ana M. de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Dani Ferrández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, M Ángeles Hortelano, Susana Lastra, Rosa Madrdejos, Andrea Molina, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica: Àlvar Agustí (Servei de Pneumologia de l'Hospital Clínic) i Alícia Marin (Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari Germans Tries i Pujol).
- Experts clínics externs: Antonia Llundell (Servei de Pneumologia del Consorci Sanitari de Terrassa).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Caridad Pontes i Agnès Montoya.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Gemma Garrido.

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. Formoterol/bromur de glicopirroni/budesonida per al tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.

Paraules clau: budesonida, bromur de glicopirroni, formoterol, malaltia pulmonar obstructiva crònica, teràpia triple.

Alguns drets reservats

©2021, 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

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	6
3. Valoració de la pertinència de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost	7
3.1. L'estratègia de combinar formoterol, bromur de glicopirroni i budesonida està recomanada per al tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)?.....	7
3.2. En quina línia de tractament es recomana utilitzar la combinació?.....	7
3.3. Els fàrmacs de la combinació estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia?	7
3.4. Es troben disponibles altres combinacions per a la mateixa indicació?	8
3.5. Quina evidència té la combinació enfront de la monoteràpia i enfront d'altres combinacions per al tractament de l'asma?.....	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 FOR/GLIC/BUD? 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?	18
3.9. Hi ha evidència que la combinació millori la conveniència del tractament i que pugui induir o prevenir errors de medicació?	18
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?	19
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	21
Bibliografia	22

1. Punts clau

- Formoterol/bromur de glicopirroni/budesonida (FOR/GLIC/BUD) és una combinació a dosis fixes (CDF) d'un agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga (LABA), un antagonista muscarínic d'acció llarga (LAMA) i un corticoide inhalat (CI) a dosi mitjana. 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. La posologia és de dues inhalacions dos cops al dia mitjançant un inhalador de cartutx pressuritzat (pMDI).
- FOR/GLIC/BUD és la tercera CDF triple autoritzada en el tractament de l'MPOC. Abans de la seva aprovació, els seus tres principis actius ja estaven disponibles en monoteràpia o com a part d'altres CDF per al tractament de l'MPOC.
- En l'estudi pivot ETHOS, FOR/GLIC/BUD va demostrar reduir les exacerbacions moderades o greus davant de FOR/GLIC (reducció absoluta: 0,3 esdeveniments per pacient i any; reducció relativa: 24%) i FOR/BUD (reducció absoluta: 0,2 esdeveniments per pacient i any; reducció relativa: 13%) en pacients amb MPOC amb antecedents d'exacerbacions, afectació funcional de moderada a molt greu i simptomatologia alta.
- En l'estudi pivot KRONOS, FOR/GLIC/BUD va mostrar millors resultats en la funció pulmonar a la setmana 24 que FOR/BUD en pacients MPOC amb afectació funcional de moderada a molt greu i simptomatologia alta. La diferència en el volum expiratori forçat en el primer segon (FEV₁) vall vs. FOR/BUD pMDI va ser de 74 mL, la qual és inferior a la diferència mínima clínicament rellevant. D'altra banda, FOR/GLIC/BUD no va demostrar millorar la funció pulmonar davant de FOR/GLIC de forma consistent. L'ETHOS va incloure un subestudi de funció pulmonar en què FOR/GLIC/BUD va mostrar millores estadísticament significatives en les variables principals FEV₁ AUC0-4 h vs. FOR/BUD i FEV₁ vall vs. FOR/GLIC, ambdues mesurades a la setmana 24.
- La dispnea i la qualitat de vida es van avaluar com a variables secundàries controlades. Els resultats en dispnea van ser inconsistents entre estudis. Quant a la qualitat de vida, en general es van observar diferències a favor de FOR/GLIC/BUD, tot i que inferiors a la mínima diferència considerada clínicament rellevant.
- Encara que no és possible extreure'n conclusions atès que es tracta de comparacions indirectes no ajustades, els resultats dels estudis de FOR/GLIC/BUD estan en línia amb els resultats de beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni (BECLO/FOR/GLIC) i furoat de fluticasona/bromur d'umeclidini/vilanterol (FF/UMEC/VI).
- El perfil de seguretat de FOR/GLIC/BUD és concordant amb el conegut per a cadascun dels principis actius, caracteritzat pels efectes de classe dels agonistes beta-2-adrenèrgics, els anticolinèrgics i els corticoides. Les reaccions adverses freqüents descrites en la fitxa tècnica són la candidiasi oral, la pneumònia, la hiperglucèmia, l'ansietat, l'insomni, la cefalea, les palpitations, la disfonia, la tos, les nàusees, els espasmes musculars i la infecció urinària.
- El cost de la CDF FOR/GLIC/BUD és inferior al d'altres combinacions triples, tant en dispositius separats com en forma de combinacions a dosis fixes.
- 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:

Formoterol / bromur de glicopirroni / budesonida

MEDICAMENT PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES

(CATEGORIA C)

2. Àrea descriptiva del medicament

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

Principis actius¹	Formoterol/bromur de glicopirroni/budesonida (FOR/GLIC/BUD)
Nom comercial¹	Trixeo [®] Aerosphere [®]
Laboratori¹	AstraZeneca AB
Presentacions¹	Formoterol fumarat dihidrat/glicopirroni/budesonida 5/7,2/160 µg suspensió per a inhalació en envàs a pressió
Excipients de declaració obligatòria²	Cap
Codi ATC¹	R03AL11
Procediment d'autorització³	Centralitzat
Condicions de dispensació⁴	Recepta mèdica
Indicació i data d'autorització EMA-AEMPS¹⁻³	09/12/2020-14/01/2021 Tractament de manteniment en pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) de moderada a greu que no estan adequadament controlats amb una 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).
Indicació finançada i data d'alta⁵	01/02/2022 En l'àmbit del Sistema Nacional de Salut, es limita la seva dispensació mitjançant visat als pacients amb MPOC en tractament amb teràpia triple (LABA+LAMA+CI), després d'haver comprovat que responen adequadament als fàrmacs per separat, és a dir, en qui el tractament està estabilitzat i és efectiu. Aquest visat ha quedat suspès durant la vigència de l'emergència sanitària de la COVID-19 (disposició addicional setena de la Llei 2/2021, de 29 de març).
Mecanisme d'acció¹	Formoterol és un agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga que, administrat per via inhalatòria, produeix una relaxació ràpida i prolongada del múscul llis bronquial en pacients amb obstrucció reversible de les vies respiratòries. Bromur de glicopirroni és un antagonista muscarínic d'acció llarga que inhibeix els receptors M3 del múscul llis de les vies respiratòries i produeix broncodilatació. Budesonida és un corticoide que, administrat per via inhalatòria, té un efecte antiinflamatori ràpid i dependent de la dosi a les vies respiratòries.
Posologia i forma d'administració	Dues inhalacions dos cops al dia mitjançant un inhalador de cartutx pressuritzat (pMDI). La dosi predispensada és de 5,8/8, 2/182 µg i l'alliberada de 5/7,2/160 µg.
Poblacions especials que requereixen un ús diferent⁶	Insuficiència renal: en pacients amb insuficiència renal greu o nefropatia terminal que requereix diàlisi només s'ha de fer servir si el benefici esperat supera el possible risc. Insuficiència hepàtica: en pacients amb insuficiència hepàtica greu només s'ha de fer servir si el benefici esperat supera el possible risc. Pediatría: l'ús en pacients < 18 anys per a la indicació d'MPOC no és apropiat. Embaràs: només s'ha de fer servir si el benefici esperat per a la mare supera el possible risc per al fetus. Lactància: només s'ha de fer servir si el benefici esperat per a la mare supera el possible risc per al lactant.

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

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

3.1. L'estratègia de combinar formoterol, bromur de glicopirroni i budesonida està recomanada per al tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)?

En el nostre àmbit, d'acord amb les Pautes d'harmonització farmacoterapèutica, es recomana el tractament amb teràpia triple (antagonista muscarínic d'acció llarga [LAMA] + agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga [LABA] + corticoide inhalat [CI]) en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) exacerbadors (≥ 2 exacerbacions moderades o ≥ 1 hospitalització per exacerbació durant l'últim any) que presentin simptomatologia alta (mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10)* i/o afectació funcional greu-molt greu (FEV₁ < 50%)†, en qui persisteixen les exacerbacions, tot i el tractament amb la doble broncodilatació (LAMA + LABA) o la combinació d'un LABA i un CI.⁷

En els pacients amb fenotip mixt de superposició asma-MPOC (ACO, de l'anglès *asthma-COPD overlap*) es recomana la teràpia triple si no milloren els símptomes i/o persisteixen les exacerbacions, tot i el tractament amb la combinació d'un LABA i un CI.⁷ Una alternativa a la teràpia triple seria augmentar la dosi de CI.

Els pacients amb teràpia triple poden utilitzar dos dispositius separats (una combinació a dosis fixes [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).⁷

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

La teràpia triple no és un tractament d'inici en l'MPOC.⁷ Els pacients han d'haver rebut prèviament una combinació de dos fàrmacs per via inhalatòria (LAMA + LABA o LABA + CI) i persistir amb exacerbacions malgrat el tractament, tot havent comprovat la bona adherència i l'adequada tècnica d'inhalació.

3.3. Els fàrmacs de la combinació 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 a 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.⁷ En el nostre àmbit es recomana preferentment bromur de tiotropi (TIO) com a LAMA, i formoterol (FOR), salmeterol (SAL) i indacaterol (INDA) com a LABA.

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).

†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 [FEV₁] postbroncodilatador respecte al predit).

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.⁷ En el nostre àmbit es recomanen les combinacions de TIO amb FOR, SAL o INDA en dispositius separats, i la CDF INDA/GLIC.

En pacients amb MPOC els CI no s'han d'emprar en monoteràpia, sinó combinats amb BD, i en general es reserven per a pacients exacerbadors i per a pacients amb fenotip mixt (ACO).⁷ Les guies clíniques de 2021 recomanen fer servir els CI també en pacients amb un recompte d'eosinòfils a partir de 100-300 cèl·lules/ μ L, ja que l'eosinofília perifèrica té un paper predictor en la resposta a aquests fàrmacs.^{8,9} En les Pautes d'harmonització farmacoterapèutica no es prioritza l'ús de cap CI respecte als altres en el tractament de l'MPOC.

Per tant, no tots els components de la CDF formoterol/bromur de glicopirroni/budesonida (FOR/GLIC/BUD) 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 de dues altres CDF triples indicades en el tractament de l'MPOC: beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni (BECLO/FOR/GLIC) i furoat de fluticasona/bromur d'umeclidini/vilanterol (FF/UMEC/VI).¹⁰ Tenen la mateixa indicació que FOR/GLIC/BUD, estan comercialitzades des del juny de 2018 i l'abril de 2019, respectivament, i ambdues han estat avaluades pel Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) del CatSalut.¹⁰⁻¹² En l'àmbit del Sistema Nacional de Salut, es limita la seva dispensació mitjançant visat als pacients amb MPOC en tractament amb teràpia triple, després d'haver comprovat que responen adequadament als fàrmacs per separat, és a dir, en qui el tractament està estabilitzat i és efectiu.¹¹ Aquest visat ha quedat suspès durant la vigència de l'emergència sanitària de la COVID-19 (disposició addicional setena de la Llei 2/2021, de 29 de març).

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 maig de 2021. L'evidència disponible fins a aquesta data sobre l'eficàcia i la seguretat de FOR/GLIC/BUD per al tractament de l'MPOC prové de dos estudis pivots:

- **KRONOS** (PT010006; NCT02497001): assaig clínic aleatoritzat (ACA) pivot de fase III, amb cegament doble i de 24 setmanes de durada, que va comparar l'eficàcia de FOR/GLIC/BUD amb FOR/GLIC i FOR/BUD en la funció pulmonar, en pacients MPOC amb afectació funcional de moderada a molt greu i simptomatologia alta.^{13,14}
- **ETHOS** (PT010005; NCT02465567): ACA pivot de fase III, amb cegament doble i de 52 setmanes de durada, que va comparar l'eficàcia de FOR/GLIC/BUD amb FOR/GLIC i FOR/BUD en les exacerbacions moderades i greus, en pacients MPOC amb antecedents d'exacerbacions, afectació funcional de moderada a molt greu i simptomatologia alta.^{13,15}

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis.

Taula 2. Característiques dels ACA de FOR/GLIC/BUD en el tractament de l'MPOC

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió i exclusió	Grups intervenció	Grups control	Variables avaluades en l'informe
KRONOS ^{13,14}	<p>ACA (2:2:1:1), fase III, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb FOR/GLIC i FOR/BUD, de superioritat*</p> <p>Cribratge: 28 dies Tractament: 24 set. Seguiment: 14 dies</p> <p>Criteris d'estratificació de l'aleatorització: Reversibilitat a salbutamol: sí/no FEV₁ post-BD: ≥ 50%/< 50% País</p>	<p>N = 1.902</p> <p>Edat 40-80 anys Diagnòstic d'MPOC. No asma. FEV₁ post-BD ≥ 25% i < 80% CAT ≥ 10</p> <p>Tractament habitual amb ≥ 2 medicaments de manteniment per via inhalatòria (inclosos SABA i SAMA en pauta fixa)</p> <p>Medicaments concomitants permesos: - Salbutamol a demanda - Corticoides orals a dosi estable (prednisona ≤ 5 mg/dia o 10 mg/2 dies o equivalent)</p>	<p>FOR/GLIC/BUD pMDI 5/7,2/160 µg# 2 inh. BID N = 640</p>	<p>FOR/GLIC pMDI 5/7,2 µg# 2 inh. BID N = 627</p> <p>FOR/BUD pMDI 5/160 µg# 2 inh. BID N = 316</p> <p>FOR/BUD DPI 4,5/160 µg# 2 inh. BID[†] N = 319</p>	<p><u>Coprimàries:</u> FEV₁ AUC_{0-4h} set. 24 FOR/GLIC/BUD vs. FOR/BUD pMDI FEV₁ vall set. 24 FOR/GLIC/BUD vs. FOR/GLIC</p> <p><u>Secundàries controlades</u>^{††}: Taxa anualitzada d'exacerbacions moderades[‡] o greus[§] FEV₁ AUC_{0-4h} set. 24 FOR/GLIC/BUD vs. FOR/BUD DPI FEV₁ vall set. 24 FOR/GLIC/BUD vs. FOR/BUD pMDI TDI[∞] set. 24 SGRQ** set. 24</p> <p><u>Altres:</u> FEV₁ AUC_{0-4h} set. 24 FOR/GLIC/BUD vs. FOR/GLIC FEV₁ vall set. 24 FOR/GLIC/BUD vs. FOR/BUD DPI</p>

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió i exclusió	Grups intervenció	Grups control	Variables avaluades en l'informe
ETHOS ^{13,15}	<p>ACA (1:1:1:1), fase III, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb FOR/GLIC i FOR/BUD, de superioritat^{##}</p> <p>Cribratge: 28 dies Tractament: 52 set. Seguiment: 14 dies</p> <p>Criteris d'estratificació de l'aleatorització: Història d'exacerbacions moderades i greus durant l'últim any: 1/≥ 2 FEV₁ post-BD: 25% a < 50%/50% a 65% Recompte d'eosinòfils (1:2): < 150 /≥ 150 cèl·lules/mm³ País</p>	<p>N = 8.588</p> <p>Edat 40-80 anys Diagnòstic d'MPOC. No asma. FEV₁ post-BD ≥ 25% i < 65% CAT > 10</p> <p>≥ 1 exacerbació moderada o greu durant l'últim any si FEV₁ post-BD < 50%</p> <p>≥ 2 exacerbacions moderades o ≥ 1 exacerbació greu durant l'últim any si FEV₁ post-BD ≥ 50%</p> <p>Tractament habitual amb ≥ 2 medicaments de manteniment per via inhalatòria (inclosos SABA i SAMA en pauta fixa)</p> <p>Medicaments concomitants permesos: - Salbutamol a demanda - Corticoides orals a dosi estable (prednisona ≤ 5 mg/dia o 10 mg/2 dies o equivalent)</p>	<p>FOR/GLIC/BUD pMDI 5/7,2/80 µg# 2 inh. BID N = 2.137</p> <p>FOR/GLIC/BUD pMDI 5/7,2/160 µg# 2 inh. BID N = 2.157</p>	<p>FOR/GLIC pMDI 5/7,2 µg# 2 inh. BID N = 2.143</p> <p>FOR/BUD pMDI 160/5 µg# 2 inh. BID N = 2.151</p>	<p><u>Principal</u>: taxa anual d'exacerbacions moderades[‡] o greus[§] Subgrups preespecificats: ≥ 150/< 150 eosinòfils/µL</p> <p><u>Secundàries controlades</u>^{††}: Taxa anual d'exacerbacions greus[§] Taxa anual d'exacerbacions moderades[‡] o greus[§] en pacients amb ≥ 2 exacerbacions moderades o greus durant l'últim any TDI[∞] set. 24 SGRQ^{**} set. 24 Temps fins la mort per qualsevol causa</p> <p>Subestudi de funció pulmonar <u>Coprimàries</u>: FEV₁ AUC_{0-4h} set. 24 FOR/GLIC/BUD vs. FOR/BUD FEV₁ vall set. 24 FOR/GLIC/BUD vs. FOR/GLIC <u>Altres</u>: FEV₁ AUC_{0-4h} set. 24 FOR/GLIC/BUD vs. FOR/GLIC FEV₁ vall set. 24 FOR/GLIC/BUD vs. FOR/BUD</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; AUC: àrea sota la corba; BD: broncodilatador; BID: dues vegades al dia; BUD: budesonida; CAT: COPD Assessment Test; CD: cegament doble; DPI: inhalador de pols seca; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; inh.: inhalacions; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; pMDI: inhalador de cartutx pressuritzat; SABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció curta; SAMA: antagonista muscarínic d'acció curta; set.: setmana; SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire; TDI: índex transicional de dispnea.

*Excepció: FOR/BUD pMDI vs. FOR/BUD DPI no inferioritat. #Dosis alliberades. †Braç obert. ‡Exacerbacions moderades: requereixen tractament amb corticoides sistèmics i/o antimicrobians durant ≥ 3 dies. §Exacerbacions greus: requereixen hospitalització i/o causen la mort. ∞Índex de dispnea transicional (TDI, de l'anglès *transition dyspnea index*).^{16,17} Rang: -9 a +9; les puntuacions més baixes indiquen més deteriorament de la dispnea. Mínima diferència clínicament rellevant: 1 punt. **Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Mesura la qualitat de vida en pacients amb malalties respiratòries.¹⁸ Rang: 0-100; les puntuacions més altes indiquen més limitació. Mínima diferència clínicament rellevant: 4 punts.¹⁹ ##Excepció: FOR/GLIC/BUD 5/7,2/80 µg vs. FOR/BUD no inferioritat. ††Variables incloses en l'estratègia de control de l'error de tipus I (Hochberg).

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

Dades d'eficàcia

Taula 3. Característiques dels pacients inclosos en els ACA de FOR/GLIC/BUD en el tractament de l'MPOC

	KRONOS N = 1.896*	ETHOS N = 8.509*
Edat (anys), mitjana	65,2	64,7
Sexe , % homes	71,2%	59,7%
FEV₁ post-BD (% respecte al predit)		
50 a < 80%, % pacients	49,0%	28,5%
30 a < 50%, % pacients	42,9%	60,6%
< 30%, % pacients	7,9%	10,9%
Mitjana	50,3%	43,4%
Puntuació CAT , mitjana	18,3	19,6
Nombre d'exacerbacions moderades o greus durant l'any previ		
0, % pacients	74,4%	0,1%
1 moderada o greu, % pacients	18,6%	43,4%
≥ 2 moderades o greus, % pacients	6,9%	56,5%
≥ 1 greu, % pacients	ND	21,2%
Mitjana	0,4	1,7
Tractament basal de l'MPOC , % pacients		
LABA + CI	37,7%	31,3%
LABA + LAMA	19,8%	13,9%
LABA + LAMA + CI	27,0%	39,4%
Recompte basal d'eosinòfils		
≥ 150 cèl·lules/μL, % pacients	51,8%	60,0%
≥ 300 cèl·lules/μL, % pacients	ND	14,7%
Mediana, cèl·lules/μL	152,1	167,2

CAT: COPD Assessment Test; CI: corticoides inhalats; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; LAMA: antagonista muscarínic d'acció llarga; ND: no disponible.

*Població de l'anàlisi per intenció de tractar modificada (mITT): pacients aleatoritzats que van rebre almenys una dosi del tractament de l'estudi i que disposaven de dades obtingudes després de l'aleatorització i abans de la discontinuació del tractament.

Les característiques basals demogràfiques i de la malaltia van ser comparables en els quatre grups de l'estudi KRONOS i en els quatre grups de l'estudi ETHOS.

A continuació es mostren els resultats de FOR/GLIC/BUD 5/7,2/160 μg, que és la presentació autoritzada, davant de FOR/GLIC i de FOR/BUD.

Taula 4. Resultats en exacerbacions dels ACA de FOR/GLIC/BUD en el tractament de l'MPOC

Estudi	Comparador	Exacerbacions (taxa per pacient i any)					
		Moderades o greus			Greus		
		FOR/GLIC/ BUD	Comparador	Raó de taxes (IC 95%); p	FOR/GLIC/ BUD	Comparador	Raó de taxes (IC 95%); p
KRONOS*	FOR/GLIC	0,46	0,95	0,48 (0,37 a 0,64); < 0,0001	ND	ND	ND
	FOR/BUD pMDI		0,56	0,82 (0,58 a 1,17); 0,28		ND	ND
	FOR/BUD DPI		0,55	0,83 (0,59 a 1,18); 0,31		ND	ND
ETHOS**	FOR/GLIC	1,08	1,42	0,76 (0,69 a 0,83); < 0,001	0,13	0,15	0,84 (0,69 a 1,03); 0,09
	FOR/BUD pMDI	1,08	1,24	0,87 (0,79 a 0,95); 0,003	0,13	0,16	0,80 (0,66 a 0,97); 0,02

ACA: assaigs clínics aleatoritzats; BUD: budesonida; DPI: inhalador de pols seca; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; IC: interval de confiança; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; ND: no disponible; pMDI: inhalador de cartutx pressuritzat

Els resultats de les variables principals es mostren en negreta.

*L'anàlisi principal es va realitzar mitjançant l'*efficacy estimand*, que assumeix la continuació dels tractaments aleatoritzats durant tot l'assaig, independentment del compliment real.

‡Addicionalment es va realitzar una anàlisi secundària mitjançant l'*attributable estimand*, que assumeix que l'efecte és atribuïble al tractament aleatoritzat i les discontinuacions per motius de tolerabilitat o de manca d'eficàcia es consideren esdeveniments desfavorables. Els resultats van ser consistents entre les dues anàlisis.

Taula 5. Resultats en exacerbacions de l'estudi ETHOS per subgrups

Estudi	Subgrup	Exacerbacions (taxa per pacient i any)			
		Moderades o greus			Raó de taxes (IC 95%); p
		FOR/GLIC/BUD	FOR/GLIC	FOR/BUD	
ETHOS	≥ 2 exacerbacions moderades o greus durant l'últim any* N = 4.810	1,17	1,60	-	0,73 (0,65 a 0,83); < 0,0001
			-	1,32	0,89 0,79 a 1,01; 0,0680
	≥ 150 eosinòfils/μL N = 5.101	ND	ND	-	0,68 (0,61 a 0,77); ND#
		ND	-	ND	0,91 (0,81 a 1,02); ND#
	< 150 eosinòfils/μL N = 3.408	ND	ND	-	0,87 (0,75 a 1,02); ND#
		ND	-	ND	0,80 (0,69 a 0,93); ND#

BUD: budesonida; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; IC: interval de confiança; ND: no disponible.

*L'anàlisi principal es va realitzar mitjançant l'*efficacy estimand*, que assumeix la continuació dels tractaments aleatoritzats durant tot l'assaig, independentment del compliment real.

#p nominal: variable no controlada.

En la variable secundària de temps fins a la mort per qualsevol causa de l'estudi ETHOS, es van observar resultats favorables a la triple en comparació amb FOR/GLIC (hazard ratio [HR] 0,544; IC 95% 0,340 a 0,870). No obstant això, d'acord amb l'estratègia de control de l'error de tipus I, no es pot inferir la significació estadística d'aquesta diferència. D'altra banda, no hi va haver diferències entre FOR/GLIC/BUD i FOR/BUD en aquesta variable (HR 0,782; IC 95% 0,472 a 1,296). En una anàlisi posterior d'aquesta variable, que incloïa l'estat vital del 99,6% dels pacients, els resultats van ser consistents amb els de l'anàlisi primària.²⁰

Taula 6. Resultats en funció pulmonar, dispnea i qualitat de vida dels ACA de FOR/GLIC/BUD en el tractament de l'MPOC

Estudi	Comparador	FEV ₁ AUC _{0-4h} set. 24 (mL), canvi respecte al basal (LSM)			FEV ₁ vall set. 24 (mL), canvi respecte al basal (LSM)			TDI set. 24, canvi respecte al basal (LSM)			SGRQ set. 24, canvi respecte al basal (LSM)		
		FOR/GLIC/ BUD	Comparador	Diferènci a (IC 95%); p	FOR/GLIC/ BUD	Comparador	Diferènci a (IC 95%); p	FOR/GLIC/ BUD	Comparador	Diferència (IC 95%); p	FOR/GLI C/BUD	Comparador	Diferència (IC 95%); p
KRONOS*	FOR/GLIC	305 mL	288 mL	16 mL (-6 a 38); 0,1448	147 mL	125 mL	22 mL (4 a 39); 0,0139	1,25	1,07	0,18 (-0,07 a 0,43); 0,1621	-7,5	-6,3	-1,22 (-2,30 a - 0,15); 0,0259 [#]
	FOR/BUD pMDI	305 mL	201 mL	104 mL (77 a 131); < 0,0001	147 mL	73 mL	74 mL (52 a 95); < 0,0001		1,01	0,24 (-0,07 a 0,54); 0,1283		-7,1	-0,45 (-1,78 a 0,87); 0,5036
	FOR/BUD DPI	305 mL	214 mL	91 mL (64 a 117); < 0,0001	147 mL	88 mL	59 mL (38 a 80); < 0,0001 [#]		0,78	0,46 (0,16 a 0,77); 0,0031		-6,3	-1,26 (-2,58 a 0,06); 0,0617
ETHOS*	FOR/GLIC	ND	ND	49 mL (ND); < 0,0001 [#]	ND	ND	43 mL (ND); < 0,0001	1,3	0,90	0,40 (0,24 a 0,55); < 0,0001	-6,5	-4,9	-1,62 (-2,27 a - 0,97); < 0,0001
	FOR/BUD pMDI	ND	ND	99 mL (ND); < 0,0001	ND	ND	76 mL (ND); < 0,0001 [#]		1,0	0,31 (0,15 a 0,46); < 0,0001		-5,1	-1,38 (-2,02 a - 0,73); < 0,0001

ACA: assaigs clínics aleatoritzats; AUC: àrea sota la corba; BUD: budesonida; DPI: inhalador de pols seca; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; IC: interval de confiança; LSM: mitjana de mínims quadrats; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; ND: no disponible; pMDI: inhalador de cartutx pressuritzat; set.: setmanes; SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire; TDI: índex transicional de dispnea.

Els resultats de les variables principals es mostren en negreta

*L'anàlisi principal es va realitzar mitjançant l'*efficacy estimand*, que assumeix la continuació dels tractaments aleatoritzats durant tot l'assaig, independentment del compliment real. *Addicionalment es va realitzar una anàlisi secundària mitjançant l'*attributable estimand*, que assumeix que l'efecte és atribuïble al tractament aleatoritzat i les discontinuacions per motius de tolerabilitat o de manca d'eficàcia es consideren esdeveniments desfavorables. Els resultats van ser consistents entre les dues anàlisis.

[#]p nominal: variable no controlada o variable en què no es pot inferir la significació estadística de la diferència entre els grups per l'estratègia de control de l'error de tipus I.

Taula 7. Resultats de l'anàlisi de responsius en el SGRQ de FOR/GLIC/BUD en el tractament de l'MPOC

Estudi	Comparador	SGRQ set. 24, responsius [†] (percentatge de pacients)		
		FOR/GLIC/BUD	Comparador	Diferència (IC 95%); p
KRONOS*	FOR/GLIC	49,5%	43,5%	OR: 1,28 (1,01 a 1,61); 0,0395 [#]
	FOR/BUD pMDI		43,3%	OR: 1,30 (0,97 a 1,72); 0,0746
ETHOS*	FOR/GLIC	50,4%	42,6%	OR: 1,4 (1,2 a 1,5); ND
	FOR/BUD pMDI		44,7%	OR: 1,2 (1,1 a 1,4); ND

BUD: budesonida; DPI: inhalador de pols seca; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; IC: interval de confiança; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; ND: no disponible; OR: odds ratio; pMDI: inhalador de cartutx pressuritzat; set.: setmanes; SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire.

*L'anàlisi principal es va realitzar mitjançant l'*efficacy estimand*, que assumeix la continuació dels tractaments aleatoritzats durant tot l'assaig, independentment del compliment real.

[#]p nominal: variable no controlada o variable en què no es pot inferir la significació estadística de la diferència entre els grups per l'estratègia de control de l'error de tipus I.

[†]Responsius en l'SGRQ: disminució ≥ 4 punts respecte al basal.

Rellevància clínica dels resultats en eficàcia

L'assaig KRONOS permet valorar l'eficàcia de FOR/GLIC/BUD davant de FOR/GLIC i FOR/BUD en pacients MPOC amb afectació funcional de moderada a molt greu i simptomatologia alta, quant a la funció pulmonar (FEV_1 AUC_{0-4h} i FEV_1 vall) a la setmana 24. D'altra banda, l'assaig ETHOS es va dissenyar per estudiar la superioritat de FOR/GLIC/BUD enfront de FOR/GLIC i FOR/BUD en pacients MPOC amb antecedents d'exacerbacions, afectació funcional de moderada a molt greu i simptomatologia alta, en la reducció de les exacerbacions moderades o greus. En aquest darrer estudi es van estudiar dues presentacions de FOR/GLIC/BUD, tot i que el laboratori només va demanar l'autorització de la que contenia la dosi més alta de BUD.

El disseny de l'estudi KRONOS no compleix amb els requeriments de la guia de l'EMA per a la investigació clínica dels medicaments per a l'MPOC.¹³ D'acord amb aquesta guia, la mesura de la funció pulmonar com a única variable principal no és suficient per avaluar l'eficàcia, i s'hauria de complementar amb una variable coprimària que avaluï els símptomes o relacionada amb el pacient (PRO, de l'anglès *patient-related outcome*). Per tant, el CHMP va considerar que l'estudi principal de la sol·licitud d'autorització de FOR/GLIC/BUD era l'ETHOS. Respecte als comparadors dels assaigs clínics, cal destacar que la CDF FOR/GLIC (Bevespi® Aerosphere®) no està comercialitzada a Espanya.²¹

FOR/GLIC/BUD va mostrar reduir les exacerbacions moderades o greus davant de FOR/GLIC (reducció absoluta: 0,3 esdeveniments per pacient i any; reducció relativa: 24%) i de FOR/BUD (reducció absoluta: 0,2 esdeveniments per pacient i any; reducció relativa: 13%). Tot i que globalment la magnitud de les diferències és modesta, el CHMP va considerar que aquestes reduccions eren clínicament rellevants tenint en compte el perfil de pacients inclosos en els estudis.¹³ En la variable secundària d'exacerbacions greus hi va haver diferències entre FOR/GLIC/BUD i FOR/BUD, però no entre FOR/GLIC/BUD i FOR/GLIC. Cal destacar que la taxa anualitzada d'exacerbacions greus va ser molt baixa en tots els grups. En l'estudi KRONOS, que va tenir una durada de 24 setmanes i en què les exacerbacions moderades o greus van ser una variable secundària, només es van observar diferències entre FOR/GLIC/BUD i FOR/GLIC (reducció absoluta: 0,5 esdeveniments per pacient i any; reducció relativa: 52%). En aquest cas el CHMP també va considerar que aquesta diferència era clínicament rellevant.¹³

Pel que fa a la funció pulmonar, FOR/GLIC/BUD va mostrar millores davant de FOR/BUD administrat mitjançant un inhalador de cartutx pressuritzat (pMDI) o un inhalador de pols seca (DPI). Les diferències en el FEV₁ vall a la setmana 24 van ser inferiors als 100 mL considerats com la mínima clínicament rellevant, tot i que en pacients que ja reben tractament amb un broncodilatador és plausible una millora més modesta.¹⁷ D'altra banda, és esperable que una combinació que inclou dos BD (FOR/GLIC/BUD) sigui més eficaç en variables de funció pulmonar que un sol BD (FOR/BUD). Respecte a les comparacions entre FOR/GLIC/BUD i FOR/GLIC, la teràpia triple no va demostrar millorar la funció pulmonar de forma consistent davant de la doble broncodilatació, ja que les diferències van ser significatives en la variable FEV₁ vall (22 mL), però no en la variable FEV₁ AUC_{0-4h}.

Els resultats en dispnea valorada amb l'índex transicional de dispnea (TDI) van ser inconsistents entre els estudis i, en els casos en què hi va haver diferències, la magnitud de la millora aconseguida amb FOR/GLIC/BUD va ser inferior a la mínima diferència clínicament rellevant (1 punt).

Quant a la qualitat de vida mesurada amb el Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ), es van observar diferències a favor de la triple teràpia en tots els casos, excepte davant de FOR/BUD en l'estudi KRONOS. No obstant això, les diferències van ser inferiors a la mínima clínicament rellevant (4 punts). L'anàlisi dels responsius va ser coherent amb les diferències absolutes.

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.¹⁷

No es disposa de comparacions directes entre FOR/GLIC/BUD i altres teràpies triples. En general, tot i que no és possible fer un comparació estricta, es considera que els resultats dels estudis de FOR/GLIC/BUD estan en línia amb els de BECLO/FOR/GLIC i FF/UMEC/VI.

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

Abans de l'autorització de FOR/GLIC/BUD, els tres principis actius de la combinació ja estaven disponibles en monoteràpia o com a part d'altres CDF per al tractament de l'MPOC¹⁰ i, en conseqüència, el seu perfil de seguretat és conegut. Es caracteritza pels efectes de classe dels agonistes beta-2-adrenèrgics, els anticolinèrgics i els corticoides.¹

Esdeveniments adversos

Les reaccions adverses (RA) de FOR/GLIC/BUD descrites a la fitxa tècnica són, com a freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), la candidiasi oral, la pneumònia, la hiperglucèmia, l'ansietat, l'insomni, la cefalea, les palpitations, la disfonia, la tos, les nàusees, els espasmes musculars i la infecció urinària.¹

La taxa d'esdeveniments adversos greus (SAE) en els estudis KRONOS (24 setmanes), PT010008 (52 setmanes)† i ETHOS (52 setmanes) va ser de 9,1% (FOR/GLIC/BUD 9%, FOR/GLIC 7%, FOR/BUD pMDI 11% i FOR/BUD DPI 9%), 13,6% (FOR/GLIC/BUD 17%, FOR/GLIC 12,6% i FOR/BUD 8%) i 20,4%, respectivament. Els SAE més freqüents van ser l'MPOC i la pneumònia.¹³ Respecte a les morts, no es va identificar un patró en el tipus o en la freqüència d'esdeveniments fatals que suggerís un efecte contributiu dels tractaments d'estudi, amb l'excepció de l'estudi ETHOS, on les morts de causa cardiovascular van ser més freqüents en el grup FOR/GLIC/BUD (1%) que en els altres (0,5%).

Un 4,3%, un 7,5% i un 6,1% dels pacients dels estudis KRONOS, PT010008 i ETHOS, respectivament, van discontinuar el tractament i es van retirar de l'estudi per esdeveniments adversos (EA).¹³ La majoria d'aquests EA van ser a nivell respiratori (dispnea, pneumònia o exacerbació de l'MPOC).

Precaucions i interaccions⁶

- FOR/GLIC/BUD no està indicat per al tractament dels episodis aguts de broncospasme.
- FOR/GLIC/BUD s'ha de suspendre immediatament si es produeix broncospasme paradoxal. S'ha d'avaluar el pacient i iniciar un tractament alternatiu, si escau.
- Es recomana no discontinuar bruscament FOR/GLIC/BUD.
- Es poden observar efectes cardiovasculars després de l'administració d'antagonistes muscarínics i simpaticomimètics. FOR/GLIC/BUD s'ha de fer servir amb precaució en pacients amb malaltia cardiovascular greu clínicament significativa i no controlada, i en pacients amb prolongació de l'interval QT.
- Els CI poden tenir efectes sistèmics, especialment si s'han administrat a dosis elevades durant períodes de temps llargs.
- L'ús sistèmic i tòpic de corticoides pot produir alteracions visuals, com ara cataractes, glaucoma o corioretinopatia serosa central.
- Els pacients que han requerit tractaments prolongats amb CI a dosis màximes poden tenir risc d'insuficiència suprarenal davant d'una situació d'estrès intens.
- S'ha observat un augment de la incidència de pneumònia en els pacients amb MPOC que reben CI.
- Els agonistes beta-2-adrenèrgics poden produir hipopotassèmia, que es pot accentuar per la hipòxia en pacients amb MPOC greu i pel tractament concomitant.

† Estudi PT010008: estudi d'extensió del KRONOS de 28 setmanes de durada l'objectiu del qual va ser proporcionar informació de seguretat de 52 setmanes.

- Els agonistes beta-2-adrenèrgics administrats a dosis altes per via inhalatòria poden produir un augment de la glucèmia.
- FOR/GLIC/BUD s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb tirotoxicosi.
- Atesa la seva activitat anticolinèrgica, FOR/GLIC/BUD s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb hiperplàsia prostàtica simptomàtica, retenció urinària o glaucoma d'angle estret. Així mateix, no es recomana l'administració conjunta de FOR/GLIC/BUD amb altres medicaments anticolinèrgics.
- En pacients amb insuficiència renal greu o malaltia renal terminal que requereix diàlisi, FOR/GLIC/BUD només s'ha de fer servir si el benefici esperat supera el possible risc.
- En pacients amb insuficiència hepàtica greu FOR/GLIC/BUD només s'ha de fer servir si el benefici esperat supera el possible risc.
- L'administració concomitant d'inhibidors potents del CYP3A4 (per exemple, itraconazole, ketoconazole, inhibidors de la proteasa del VIH, cobicistat) amb BUD pot augmentar el risc d'EA sistèmics produïts pels corticoides, i s'hauria d'evitar.

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

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?

Només hi ha autoritzada una presentació de FOR/GLIC/BUD. Si es fa servir a la posologia recomanada, s'administren les dosis habituals de FOR i BUD en l'MPOC.⁷ No obstant això, la pauta de GLIC administrada (alliberada) amb aquesta CDF triple és de 14,4 µg/12 h, mentre que en les presentacions en monoteràpia o en combinació amb indacaterol la pauta és de 43 o 44 µg/24 h, respectivament, i en BECLO/FOR/GLIC és de 18 µg/12 h.

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. Com ja s'ha comentat, es disposa de la CDF FOR/BUD en pMDI, però no de la CDF FOR/GLIC. Per tant, es podria combinar la CDF FOR/BUD amb GLIC en monoteràpia.

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.⁷ Així mateix, la no adherència al tractament també té un impacte clínic i econòmic negatiu.

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.⁷ Tot i això, tots els dispositius inhaladors són efectius si es fan servir de forma correcta,⁷ i no ha estat clarament demostrat que utilitzar un únic dispositiu millori l'adherència respecte a utilitzar-ne 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.⁷⁻⁹ 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.⁷ 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.

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 8. Cost de FOR/GLIC/BUD i dels seus comparadors^{10,22}

Combinació triple*	Posologia	Presentacions	Cost tractament anual†	Cost incremental anual‡
FOR/GLIC/BUD	10/18/320 µg/12 h	5/9/160 µg/inh.	853,85 €	Referència
BECLO/FOR/GLIC	174/10/18 µg/12 h	87/5/9 µg/inh.	939,95 €	-86,10 €
FF/UMEC/VI	92/55/22 µg/24 h	92/55/22 µg/inh.	939,95 €	-86,10 €
FOR/BUD + GLIC	9/320 µg/12 h + 44 µg/24 h	FOR/BUD: 9/320 µg/inh. GLIC: 44 µg/inh.	1.017,12 €	-163,27 €
INDA/GLIC§ + BUD	85/43 µg/24 h + 400 µg/12 h	INDA/GLIC: 85/43 µg/inh. BUD: 400 µg/inh.	970,12 €	-116,27 €
FOR/BUD + TIO°	9/320 µg/12 h + 5 µg/24 h	FOR/BUD: 9/320 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	958,85 €	-105,00 €

BECLO: beclometasona; BUD: budesonida; FF: fluticasona furoat; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; inh.: inhalació; TIO: bromur de tiotropi; UMEC: bromur d'umeclidini; VI: vilanterol.

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

†PVP + IVA – RDL 8/2010.

‡Cost referència – cost comparador.

§INDA/GLIC és la combinació a dosis fixes d'un agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga (LABA) i un antagonista muscarínic d'acció llarga (LAMA) recomanada per al tractament de l'MPOC en l'àmbit del CatSalut.

°TIO és l'antagonista muscarínic d'acció llarga (LAMA) recomanat per al tractament de l'MPOC en l'àmbit del CatSalut.

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

Segons dades provinents del fitxer de prestacions farmacèutiques del CatSalut, en data de 28 de gener de 2022, hi havia 33.389 pacients amb MPOC amb prescripcions actives d'un LAMA, un LABA i un CI amb una durada d'almenys tres mesos. D'aquests, 6.430 estaven tractats amb una CDF LAMA/LABA/CI. D'altra banda, al 2021 el cost mig anual del tractament amb CDF triples va ser de 596,52 € per pacient (63% del cost total anual).

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

- El nombre total de pacients amb MPOC tractats amb una teràpia triple serà de 33.389 durant els tres anys.

- Els pacients compleixen amb les condicions de finançament, és a dir, responen adequadament als fàrmacs en dispositius separats.
- Les quotes de mercat de BECLO/FOR/GLIC respecte al total de teràpies triples seran d'un 3,6% per al primer any, d'un 9,4% per al segon i d'un 13,6% per al tercer, d'acord amb les dades proporcionades pel laboratori titular.
- El cost anual del tractament amb les altres teràpies triples serà de 596,52 € per pacient durant els tres anys.
- El cost anual del tractament amb FOR/GLIC/BUD serà de 541,88 € (63% del cost total anual).

Segons el que s'ha assumit, es calcula que durant els tres primers anys es tractarien anualment amb FOR/GLIC/BUD 1.202, 3.139 i 4.541 pacients, cosa que suposaria un cost anual de 651.340 € el primer any, de 1.700.721 € el segon i de 2.460.618 € el tercer. Atès que el cost de FOR/GLIC/BUD és menor que el dels seus comparadors, la seva introducció al mercat suposaria un impacte pressupostari negatiu de 65.679 € durant el primer any, de 171.496 € durant el segon i de 248.122 € durant el tercer.

Taula 9. Estimació de l'impacte pressupostari de FOR/GLIC/BUD en el tractament de l'MPOC

	Escenari sense FOR/GLIC/BUD			Escenari amb FOR/GLIC/BUD		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
Pacients altres teràpies triples	33.389	33.389	33.389	32.187	30.250	28.848
Pacients FOR/GLIC/BUD	0	0	0	1.202	3.139	4.541
Cost altres teràpies triples	19.917.206 €	19.917.206 €	19.917.206 €	19.200.187 €	18.044.989 €	17.208.466 €
Cost FOR/GLIC/BUD	0	0	0	651.340 €	1.700.721 €	2.460.618 €
Cost total	19.917.206 €	19.917.206 €	19.917.206 €	19.851.527 €	19.745.710 €	19.669.084 €
Impacte pressupostari				-65.679 €	-171.496 €	-248.122 €

BUD: budesonida; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica

Annex 1. Avaluació de fonts secundàriesAvaluacions d'altres organismes**Taula 10. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre FOR/GLIC/BUD en el tractament de l'MPOC**

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	02.2021 Al NHS escocès s'accepta l'ús restringit de FOR/GLIC/BUD en pacients amb MPOC greu ($FEV_1 < 50\%$ del predit). Es considera que ofereix una opció de tractament addicional amb un LABA, un LAMA i un CI en un únic dispositiu. ²³
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	09/2021 Es recomana el finançament de FOR/GLIC/BUD per al tractament de manteniment de l'MPOC a llarg termini si es compleixen les condicions següents: <ul style="list-style-type: none"> - Inici, renovació, discontinuació i prescripció: igual que FF/UMEC/VI. - Preu: el cost de FOR/GLIC/BUD no ha d'excedir el de la CDF triple per a l'MPOC amb menys cost. les altres teràpies triples finançades en l'MPOC²⁴
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	03.2021 Es recomana el finançament de FOR/GLIC/BUD per al tractament de l'MPOC greu. Taxa de reemborsament recomanada: 30%. El benefici clínic (<i>service médical rendu</i> , SMR) de FOR/GLIC/BUD per al tractament de l'MPOC greu és moderat i el seu valor clínic afegit (<i>amélioration du service médical rendu</i> , ASMR) és inexistent (V). Per determinar el valor clínic afegit s'ha tingut en compte que: <ul style="list-style-type: none"> - FOR/GLIC/BUD va demostrar ser superior a una combinació LABA/CI (FOR/BUD) i a una combinació LABA/LAMA (FOR/GLIC) en la taxa d'exacerbacions moderades i greus a les 52 setmanes (variable principal), i en la qualitat de vida i en el FEV_1 vall a les 24 setmanes (variables secundàries jerarquitzaades), amb unes diferències modestes o de poca rellevància clínic. - No hi ha comparacions robustes amb una combinació triple fixa o en dispositius separats. - La necessitat mèdica està parcialment coberta amb les alternatives existents. No es recomana el finançament de FOR/GLIC/BUD per al tractament de l'MPOC moderada. Es considera que el benefici clínic en aquests pacients és insuficient i, per tant, el seu valor clínic afegit no és valorable. ²⁵
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	No avaluat

BUD: budesonida; CI: corticoide inhalat; FEV_1 : volum expiratori forçat en el primer segon; FF: fluticasona furoat; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; LAMA: antagonista muscarínic d'acció llarga; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; NHS: National Health Service; UMEC: bromur d'umeclidini; VI: vilanterol.

Bibliografia

1. Fitxa tècnica de Trixeo® Aerosphere® (budesonida/bromur de glicopirroni/formoterol). AstraZeneca AB. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); gener 2021. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information_es.pdf
2. Trixeo® Aerosphere®. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. [citad 28 maig 2021]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1201498002>
3. European Medicines Agency - Find medicine - Trixeo Aerosphere [Internet]. [citad 28 maig 2021]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trixeo-aerosphere>
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS [Internet]. [citad 1 febrer 2022]. Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
5. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Nomenclátor de febrero de 2022. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social [Internet]. Disponible a: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
6. Fitxa tècnica d'Energair® Breezhaler® (indacaterol/bromur de glicopirroni/mometasona). Novartis Europharm Limited. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); juliol 2020. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/energair-breezhaler-epar-product-information_es.pdf
7. 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. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/malaltia-pulmonar-obstructiva-cronica/pauta_MPOC.pdf
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2021. Disponible a: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
9. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol. 2022;58(1):69-81.
10. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador para profesionales sanitarios. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. [citad 16 juny 2021]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
11. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Nomenclátor de junio de 2021. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social [Internet]. [citad 16 juny 2021]. Disponible a: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>

12. Informes d'avaluació i acords dels medicaments harmonitzats. CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [citad 17 juny 2021]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/>
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Trixeo® Aerosphere® (formoterol/glycopyrronium bromide/budesonide). EMEA/H/C/004983/0000. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); octubre 2020. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trixeo-aerosphere-epar-public-assessment-report_en.pdf
14. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled tr. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):747-58.
15. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383(1):35-48.
16. 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.* 1 febrer 2008;31(2):416-69.
17. 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.
18. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med.* 1991;85:25-31.
19. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J.* març 2002;19(3):398-404.
20. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(5):553-64.
21. European Medicines Agency - Find medicine - Bevespi Aerosphere [Internet]. [citad 8 juliol 2021]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bevespi-aerosphere>
22. Guia dispensació i preus. Col·legi de Farmacèutics de Barcelona (COFB).
23. Formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium / budesonide 5mcg/7.2mcg/160mcg pressurised inhalation, suspension (Trixeo® Aerosphere). SMC2321. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); febrer 2021. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5765/formoterol-fumarate-dihydrate-trixeo-aerosphere-abb-final-jan-2021-for-website.pdf>
24. CADTH Reimbursement Recommendation. Budesonide/ Glycopyrronium/ Formoterol Fumarate Dyhidrate (Breztri Aerosphere). SR0675-000. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); setembre 2021. Disponible a: https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0675_Breztri_Aerosphere_-_CADTH_Final_Rec.pdf

25. Trixeo Aerosphere (formotérol/ glycopyrronium/ budésotide). CT18988. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); març 2021 [Internet]. [citat 7 juliol 2021]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242546/fr/trixeo-aerosphere-formoterol-glycopyrronium-budesotide