

Beclometasona/formoterol /bromur de glicopirroni per al tractament de manteniment de l'asma

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

09 de setembre de 2022

Autors:

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 Madrudejos, 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 clínics externs: Xavier Flor (EAP Chafarinas) i Sergi Pascual (Servei de Pneumologia del Parc de Salut Mar).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Agnès Montoya i Caridad Pontes.
- Divisió Econòmica del Medicament del CatSalut: Daniel Gay.
- 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. Beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni per al tractament de manteniment de l'asma. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.

Paraules clau: beclometasona, formoterol, glicopirroni, asma, teràpia triple.

Alguns drets reservats

©2022, 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	5
3. Valoració de la pertinència de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost	6
3.1. L'estratègia de combinar indacaterol, bromur de glicopirroni i mometasona està recomanada per al tractament de manteniment de l'asma?	6
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?	7
3.5. Quina evidència té la combinació enfront de la monoteràpia i enfront d'altres combinacions per al tractament de l'asma?.....	7
3.6. Quina eficàcia ha mostrat la CDF enfront dels comparadors? És clínicament rellevant? 10	
3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF INDA/GLIC/MOM? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia?	14
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?	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?	18
Annex 1. Informació sobre els comparadors.....	21
Annex 2. Avaluació de fonts secundàries	22
Bibliografia	26

1. Punts clau

- Beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni (BECLO/FOR/GLIC) és una combinació a dosis fixes (CDF) d'un corticoide inhalat (CI), un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada (LABA) i un antagonista muscarínic de llarga durada (LAMA) que es presenta en un inhalador de cartutx pressuritzat de partícules extrafines. Està indicada en el tractament de manteniment de l'asma en adults que no estan adequadament controlats amb una combinació de manteniment d'un LABA i un CI, i que han presentat almenys una exacerbació asmàtica durant l'últim any. Hi ha disponibles dues presentacions: una amb una dosi mitjana de CI, que està indicada en pacients no controlats amb un LABA i un CI a dosi mitjana, i una altra amb una dosi alta de CI, que està indicada en pacients no controlats amb un LABA i un CI a dosi alta. La posologia d'ambdues presentacions és de dues inhalacions dos cops al dia.
- BECLO/FOR/GLIC és la segona CDF triple autoritzada en el tractament de l'asma. Abans de la seva aprovació, els seus tres principis actius ja estaven disponibles en monoteràpia o com a part d'altres CDF, tot i que GLIC només estava aprovat en la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).
- En els estudis pivots TRIMARAN i TRIGGER, BECLO/FOR/GLIC va mostrar millors resultats en la funció pulmonar a la setmana 26 que BECLO/FOR en pacients amb asma moderada (dosi mitjana de BECLO) o greu (dosi alta de BECLO) no controlada amb antecedents d'exacerbacions. La diferència en el volum expiratori forçat en el primer segon (FEV₁) vall entre ambdós grups de tractament va ser de 57-73 mL, la qual es considera una millora modesta.
- En l'estudi TRIMARAN, BECLO/FOR/GLIC a dosi mitjana va mostrar reduir les exacerbacions moderades o greus davant de BECLO/FOR a dosi mitjana (reducció absoluta: -0,33 esdeveniments/pacient/any; reducció relativa: -15%).
- En l'estudi TRIGGER les diferències en la variable d'exacerbacions moderades i greus entre BECLO/FOR/GLIC i BECLO/FOR a dosis altes no van ser significatives i, en conseqüència, no es va aconseguir demostrar un dels objectius coprimaris de l'assaig. No obstant això, en una anàlisi *post hoc* en els pacients amb limitació del flux aeri persistent sí que es van observar diferències a favor de BECLO/FOR/GLIC.
- El perfil de seguretat de BECLO/FOR/GLIC és consistent amb el dels seus monocomponents i aquests disposen d'experiència d'ús en el tractament de malalties respiratòries. Les reaccions adverses més freqüents són la faringitis, la candidiasis oral, la infecció del tracte urinari, la rinofaringitis, la cefalea i la disfonia.
- El cost de la CDF BECLO/FOR/GLIC a dosis altes és igual que el de la CDF INDA/GLIC/MOM a dosis altes i és inferior al de les alternatives, que consisteixen en una CDF de CI i LABA (dosis altes de CI) combinada amb TIO. Les diferències en el cost van des d'un 9,6% inferior a la CDF INDA/MOM + TIO a un 30,7% inferior a la CDF formoterol/fluticasona + TIO.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

Beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni

MEDICAMENTS SENSE VALOR TERAPÈUTIC AFEGIT

(CATEGORIA D)

2. Àrea descriptiva del medicament

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

Principis actius¹	Beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni (BECLO/FOR/GLIC)
Nom comercial¹	Trimbow®
Laboratori¹	Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Presentacions¹	Dipropionat de beclometasona/formoterol fumarat dihidrat/glicopirroni <u>87/5/9 µg</u> , solució per a inhalació en envàs a pressió Dipropionat de beclometasona/formoterol fumarat dihidrat/glicopirroni <u>172/5/9 µg</u> , solució per a inhalació en envàs a pressió
Excipients de declaració obligatòria²	Alcohol etílic anhidre
Codi ATC¹	R03AL09
Procediment d'autorització³	Centralitzat
Condicions de dispensació⁴	Recepta mèdica amb visat
Indicació avaluada i data d'autorització CE^{1,5}	14/01/2021 Presentació <u>87/5/9 µg</u> : tractament de manteniment de l'asma en adults que no estan adequadament controlats amb una combinació de manteniment d'un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada i un corticoide inhalat a <u>dosi mitjana</u> , i que han presentat almenys una exacerbació asmàtica durant l'últim any. Presentació <u>172/5/9 µg</u> : tractament de manteniment de l'asma en adults que no estan adequadament controlats amb una combinació de manteniment d'un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada i un corticoide inhalat a <u>dosi alta</u> , i que han presentat almenys una exacerbació asmàtica durant l'últim any.
Indicació finançada avaluada i data d'alta	01/09/2022 Presentació <u>87/5/9 µg</u> : no finançada per a la indicació d'asma. Presentació <u>172/5/9 µg</u> : en l'àmbit del Sistema Nacional de Salut, es limita la seva dispensació mitjançant visat als pacients adults amb asma greu en tractament amb teràpia triple inhalada (LABA+LAMA+CI) amb diferents dispositius inhaladors, en els que no es consideri adequada la reducció del tractament inhalat, després d'avaluar la seva situació clínica y el grau de control de l'asma.
Altres indicacions i data d'autorització CE^{1,5}	17/07/2017 Presentació <u>87/5/9 µg</u> : tractament de manteniment en pacients adults amb <u>malaltia pulmonar obstructiva crònica</u> de moderada a greu que no estan adequadament controlats amb la combinació d'un corticoide inhalat i un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada o amb la combinació d'un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada i un antagonista muscarínic de llarga durada.
Altres indicacions finançades i data d'alta⁶	01/06/2018 En l'àmbit del SNS es limita la seva dispensació mitjançant visat als pacients (amb malaltia pulmonar obstructiva crònica) en tractament amb teràpia triple (un corticoide inhalat, un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada i un antagonista muscarínic de llarga durada), 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 queda 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	Beclometasona és un corticoide que quan s'administra per via inhalatòria té acció antiinflamatòria als pulmons. L'acció es produeix per un augment en la transcripció de proteïnes antiinflamatòries. Formoterol és un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada que causa la relaxació del múscul llis bronquial.

	<p>Bromur de glicopirroni és un antagonista muscarínic de llarga durada que bloca l'acció broncoconstrictora de l'acetilcolina a les cèl·lules del múscul llis de les vies respiratòries i en produeixen la dilatació.</p> <p>Trimbow® genera un aerosol de partícules extrafines i en conseqüència l'efecte de la beclometasona és més potent que en les formulacions no extrafines: 100 µg de beclometasona en partícules extrafines equival a 250 µg de beclometasona en partícules no extrafines.</p>
Posologia i forma d'administració^{1,7}	<p>Dues inhalacions dos cops al dia mitjançant un inhalador de cartutx pressuritzat (pMDI) de partícules extrafines.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presentació 87/5/9 µg: cada dosi predispensada és de 100/6/10 µg i cada dosi alliberada de 87/5/9 µg. - Presentació 172/5/9 µg: cada dosi predispensada és de 200/6/10 µg i cada dosi alliberada de 172/5/9 µg. <p>Els pMDI requereixen coordinar la inspiració amb la pulsació d'alliberament de la dosi, però es poden acoblar a cambres d'inhalació per facilitar la presa de la medicació i a circuits de ventilació assistida.</p> <p>Els pMDI de partícules extrafines es diferencien dels convencionals en què el fàrmac està dissolt en el propel·lent, en lloc de suspès i, per tant, no cal agitar-los.</p>
Poblacions especials que requereixen un ús diferent¹	<p>Insuficiència renal: l'ús en pacients amb insuficiència renal greu o malaltia renal terminal en diàlisi només s'ha de considerar si el benefici esperat supera el possible risc.</p> <p>Insuficiència hepàtica: s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica greu.</p> <p>Pediatria: no es disposa de dades en pacients pediàtrics.</p>
Fertilitat, embaràs i lactància¹	<p>Embaràs: l'ús només s'ha de considerar si el benefici esperat per la mare supera el possible risc per al fetus.</p> <p>Lactància: s'ha de decidir si s'interromp la lactància o el tractament.</p> <p>Fertilitat: els estudis en animals han mostrat un deteriorament de la fertilitat.</p>

CE: Comissió Europea; SNS: Sistema Nacional de Salut.

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

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

3.1. L'estratègia de combinar beclometasona, formoterol i bromur de glicopirroni està recomanada per al tractament de manteniment de l'asma?

D'acord amb la *Guía Española para el Manejo del Asma* (GEMA) i amb la *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* de la *Global Initiative for Asthma* (GINA), en els pacients asmàtics no controlats amb una combinació d'un corticoide inhalat (CI) a dosi mitjana o alta i un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada (LABA), es pot considerar afegir un antimuscarínic d'acció llarga (LAMA) al tractament de manteniment.^{8,9} Per tant, la teràpia triple amb un CI a dosi mitjana o alta, un LABA i un LAMA està recomanada en el tractament de manteniment de l'asma.

La combinació a dosis fixes (CDF) de beclometasona (BECLO), formoterol (FOR) i bromur de glicopirroni (GLIC) disposa de dues presentacions indicades en el tractament de l'asma, que contenen la mateixa dosi de FOR (dosi alliberada per inhalació: 5 µg) i GLIC (9 µg), i possibiliten administrar dosis de BECLO extrafina de potència mitjana (87 µg; dosi diària: 348 µg) i alta (172 µg; dosi diària: 688 µg).^{1,10} D'altra banda, les presentacions comercialitzades de BECLO en monoteràpia (ATC R03BA01), de FOR en monoteràpia i de la CDF BECLO/FOR també estan indicades en el tractament de l'asma.¹¹ Cal tenir en compte que fins a l'aprovació de les CDF triples l'únic LAMA autoritzat a Espanya per a aquesta malaltia era TIO en la presentació Spiriva®

Respimat®. Les presentacions de GLIC com a monocomponent o en combinació amb altres fàrmacs estan indicades en el tractament de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), però no de l'asma.

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

El tractament de l'asma és esglaonat i s'ha d'ajustar de forma continua, fet que inclou increments del tractament quan el pacient no està ben controlat i reduccions progressives quan ha estat controlat durant un temps.⁸ L'algorisme de tractament de manteniment de l'asma de l'adult de la GEMA inclou sis esglaons, i la teràpia triple es recomana a partir del quart. La majoria de pacients amb asma persistent que no han rebut tractament previ solen començar en el segon esglaó, que es correspon amb un CI a dosis baixes en monoteràpia. Per tant, habitualment la teràpia triple no és un tractament d'inici.

3.3. Els fàrmacs de la combinació estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia?

El tractament de manteniment inicial d'elecció de l'asma persistent és un CI a dosis baixes en monoteràpia (esglaó 2 de la GEMA).⁸ Davant la manca de control, es recomana preferentment afegir un LABA al CI, i com a alternativa al LABA es pot continuar amb un CI a dosis mitjanes en monoteràpia (esglaó 3). En esglaons progressius es recomana augmentar la dosi de CI combinat amb el LABA i, abans de passar a tractaments específics segons el fenotip o a corticoides orals, es pot valorar afegir-hi un LAMA. Per tant, en el tractament de l'asma, els CI s'utilitzen en monoteràpia o en combinació, i els broncodilatadors (LABA o LAMA) es fan servir sempre en combinació amb els CI.

Com s'ha comentat, BECLO i FOR en monoteràpia i la CDF BECLO/FOR estan aprovats per al tractament de l'asma, encara que el Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) del CatSalut no els ha avaluat en aquesta indicació. D'altra banda, abans de l'autorització de les CDF triples, GLIC només estava aprovat en l'MPOC, per la qual cosa de moment no s'havia pogut avaluar en l'asma.

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

Es disposa d'una altra CDF triple que conté indacaterol, bromur de glicopirroni i mometasona (INDA/GLIC/MOM).¹¹ Aquesta CDF té disponible una única presentació, que conté una dosi de MOM de potència alta i està indicada en el tractament de manteniment de l'asma en adults que no estan adequadament controlats amb una combinació de manteniment d'un LABA i un CI a dosi alta, i que han presentat almenys una exacerbació asmàtica durant l'últim any. La CDF triple de fluticasona furoat/umeclidini/vilanterol (FF/UMEC/VI) va rebre al febrer de 2021 una opinió negativa en la indicació d'asma per part del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).¹²

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

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de març de 2021. L'evidència disponible fins a aquesta data sobre l'eficàcia i la seguretat de BECLO/FOR/GLIC per al tractament de l'asma prové de dos estudis pivot fase III:

- **TRIMARAN** (CCD-05993AB1-03; NCT02676076; EudraCT 2015-000716-18): assaig clínic aleatoritzat (ACA) pivot de fase III, amb cegament doble i de 52 setmanes de durada, que compara la dosi mitjana de BECLO/FOR/GLIC amb una dosi mitjana de BECLO/FOR, en la funció pulmonar i en les exacerbacions moderades o greus, en pacients amb asma moderada no controlada amb antecedents d'exacerbacions.^{10,13}
- **TRIGGER** (CCD-05993AB2-02; NCT02676089; EudraCT 2015-000717-40): ACA pivot de fase III, amb cegament doble i de 52 setmanes de durada, que compara la dosi alta de BECLO/FOR/GLIC amb una dosi alta de BECLO/FOR i amb una dosi alta de BECLO/FOR combinada amb TIO, en la funció pulmonar i en les exacerbacions moderades o greus, en pacients amb asma greu no controlada amb antecedents d'exacerbacions.^{10,13}

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 BECLO/FOR/GLIC en el tractament de l'asma

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats / Criteris d'inclusió i exclusió	Grup intervenció* N pacients aleatoritzats	Grups control* N pacients aleatoritzats	Variables avaluades en l'informe#
TRIMARAN	ACA (1:1), fase III, multicèntric, CD, controlat amb BECLO/FOR i de superioritat Run-in: 2 set. amb BECLO/FOR 100/6 µg 2 inh. BID Tractament: 52 set.	N = 1.155 Edat 18-75 anys Diagnòstic d'asma ≥ 1 any i abans dels 40 anys Asma no controlada (ACQ-7 [†] ≥ 1,5) en tractament habitual amb CI dosi mitjana + LABA FEV ₁ pre-BD < 80% ≥ 1 exacerbació durant l'últim any en què va requerir corticoides sistèmics, visita a urgències o hospitalització Medicaments concomitants permesos: BD de curta durada a demanda (SABA: excepte 6 h preespirometria, SAMA: excepte 8 h preespirometria) Pacients exclosos: MPOC i patologies cardiovasculars clínicament significatives	BECLO/FOR/GLIC 100/6/10 µg 2 inh. BID N = 579	BECLO/FOR 100/6 µg 2 inh. BID N = 576	<u>Co-primàries:</u> FEV ₁ vall set. 26 (canvi absolut) Taxa anual d'exacerbacions moderades [‡] o greus [∞] <u>Secundàries clau</u> (ajustades per multiplicitat): FEV ₁ pic 0-3 h set. 26 PEF matutí mitjà durant 26 primeres set. Taxa anual d'exacerbacions greus ^{∞**}
TRIGGER	ACA (2:2:1), fase III, multicèntric, CD, controlat amb BECLO/FOR i de superioritat Run-in: 2 set. amb BECLO/FOR 200/6 µg 2 inh. BID Tractament: 52 set.	N = 1.437 Edat 18-75 anys Diagnòstic d'asma ≥ 1 any i abans dels 40 anys Asma no controlada (ACQ-7 [†] ≥ 1,5) en tractament habitual amb CI dosi alta + LABA FEV ₁ pre-BD < 80% ≥ 1 exacerbació durant l'últim any en què va requerir corticoides sistèmics, visita a urgències o hospitalització Medicaments concomitants permesos: BD de curta durada a demanda (SABA: excepte 6 h preespirometria, SAMA: excepte 8 h preespirometria) Pacients exclosos: MPOC i patologies cardiovasculars clínicament significatives	BECLO/FOR/GLIC 200/6/10 µg 2 inh. BID N = 573	BECLO/FOR 200/6 µg 2 inh. BID N = 576 BECLO/FOR 200/6 µg 2 inh. BID + TIO 5 µg QD ^{###} N = 288	<u>Secundàries</u> (no ajustades per multiplicitat): FEV ₁ vall set. 26 (anàlisi de responsius) i 52 ACQ-7 [†] set. 26 i 52 <u>Exploratòries:</u> Taxa anual d'exacerbacions greus ^{∞**}

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ-7: Asthma Control Questionnaire de 7 ítems; BD: broncodilatador; BECLO: beclometasona; BID: dues vegades al dia; CD: cegament doble; CI: corticoide inhalat; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; h: hores; inh.: inhalació; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; PEF: flux expiratori màxim; QD: una vegada al dia; SABA: agonista beta-2-adrenèrgic de curta durada; SAMA: antagonista muscarínic de curta durada; set.: setmana, TIO: bromur de tiotropi.

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

#Les variables coprimàries i secundàries clau es van analitzar jeràrquicament en l'ordre que apareixen a la taula. Les comparacions entre BECLO/FOR/GLIC i BECLO/FOR+TIO de l'estudi TRIGGER no es van ajustar per multiplicitat.

[†]Asthma Control Questionnaire de 7 ítems (ACQ-7). Rang 0-6; les puntuacions més altes indiquen menys control (bon control: < 1; mal control: > 1).¹⁴ Mínima diferència clínicament rellevant: 0,5 punts.¹⁵

[‡]Una exacerbació moderada es defineix com l'ocurrència de ≥ 1 de les circumstàncies següents: despertar nocturns per asma amb requeriment de SABA durant 2 nits consecutives o increment de ≥ 0,75 en la puntuació de símptomes diaris durant 2 dies consecutius; increment en l'ús de SABA durant 2 dies consecutius (increment ≥ 4 bufs/dia); disminució ≥ 20% en el PEF durant ≥ 2 matins o tardes consecutives o disminució ≥ 20% en el FEV₁; o una visita a urgències o a un centre d'estudi per asma que no requereix corticoides sistèmics.

[∞]Una exacerbació asmàtica greu es defineix com un empitjorament de l'asma que requereix l'ús de corticoides sistèmics durant ≥ 3 dies i visita a urgències o hospitalització.

**La taxa anual d'exacerbacions greus es va analitzar de forma prespecificada en el conjunt de pacients dels estudis TRIMARAN i TRIGGER i de forma exploratòria en cada estudi individual.

###Braç obert.

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

Dades d'eficàcia

En la taula 3 es poden consultar les característiques dels pacients inclosos en els dos assaigs pivots.

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

	TRIMARAN N = 1.150*	TRIGGER N = 1.431*
Edat (anys), mitjana (DE)	52,5 (12,3)	53,2 (12,1)
Tractament habitual de l'asma[#], % pacients		
LABA/CI	89,8%	ND
LABA + CI	10,2%	ND
Puntuació ACQ-7, mitjana (DE)	2,3 (0,5)	2,4 (0,5)
Nombre d'exacerbacions durant l'últim any, % pacients		
1 exacerbació	82%	78%
≥ 2 exacerbacions	18%	22%
FEV₁ pre-BD		
%, mitjana (DE)	55,5% (12,1)	51,9% (13,4)
mL, mitjana (DE)	172,9 (56,2)	159,7 (56,8)
PEF matutí (L/min), mitjana (DE)	298 (ND)	279 (ND)
Reversibilitat (%), mitjana (DE)	31,7% (22,7)	33,8% (22,4)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ-7: Asthma Control Questionnaire de 7 ítems; BD: broncodilatador; CI: corticoides inhalats; DE: desviació estàndard; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; ND: no disponible; PEF: flux inspiratori màxim.

*Pacients aleatoritzats que van rebre almenys una dosi de tractament.

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

Les característiques basals demogràfiques i de la malaltia van ser comparables en els dos grups de l'estudi TRIMARAN, i en els tres grups de l'estudi TRIGGER. Els pacients inclosos en l'estudi TRIGGER tenien de mitjana una funció pulmonar lleugerament pitjor i una major reversibilitat que els inclosos en l'estudi TRIMARAN.

A continuació es detallen els resultats dels estudis (taules 4-7).

Taula 4. Resultats en funció pulmonar dels ACA de BECLO/FOR/GLIC en el tractament de l'asma *

	TRIMARAN		TRIGGER		
	BECLO/FOR/GLIC 100/6/10 µg	BECLO/FOR 100/6 µg	BECLO/FOR/GLIC 200/6/10 µg	BECLO/FOR 200/6 µg	BECLO/FOR 200/6 µg + TIO 5 µg
FEV₁ vall set. 26 , canvi respecte al basal (mitjana ajustada) Variable principal	185 mL	127 mL	229 mL	157 mL	274 mL
BECLO/FOR/GLIC vs. comparador (diferència de mitjanes ajustades) IC 95%; p	-	57 mL 15 a 99; 0,008	-	73 mL 26 a 120; 0,003	-45 mL -103 a 13; 0,125
FEV₁ vall set. 26 , responsius [#] (% pacients) Variable secundària	54%	45%	57%	45%	61%
BECLO/FOR/GLIC vs. comparador (OR) IC 95%; p	-	1,428 1,131 a 1,802; 0,0028	-	1,660 1,312 a 2,099; < 0,0001	0,878 0,657 a 1,174; 0,38
FEV₁ vall set. 52 , canvi respecte al basal (mitjana ajustada) Variable secundària	~ 185 mL [†]	~ 147 mL [†]	~ 229 mL [†]	~ 143 mL [†]	~ 257 mL [†]
BECLO/FOR/GLIC vs. comparador (diferència de mitjanes ajustades) IC 95%; p	-	38 mL ND; > 0,05	-	86 mL ND; ≤ 0,001	-28 mL ND; > 0,05
FEV₁ vall set. 52 , responsius [#] (% pacients) Variable secundària	53%	48%	57%	42%	55%
BECLO/FOR/GLIC vs. comparador (OR) IC 95%; p	-	1,213 0,961 a 1,530; 0,10	-	1,831 1,447 a 2,317; < 0,0001	1,088 0,817 a 1,449; 0,56
FEV₁ pic 0-3 h set. 26 , canvi respecte al basal (mitjana ajustada) Variable secundària clau	485 mL	401 mL	522 mL	417 mL	555 mL
BECLO/FOR/GLIC vs. comparador (diferència de mitjanes ajustades) IC 95%; p	-	84 mL 40 a 129; < 0,001	-	105 mL 57 a 153; < 0,001 [‡]	-33 mL -92 a 26; 0,27
PEF durant 26 set. , canvi respecte al basal (mitjana ajustada) Variable secundària clau	5,3 L/min	-3,1 L/min	10,1 L/min	2,3 L/min	10,3 L/min
BECLO/FOR/GLIC vs. comparador (diferència de mitjanes ajustades) IC 95%; p	-	8,5 L/min 3,6 a 13,3; 0,0006	-	7,8 L/min 3,0 a 12,6; 0,0014 [‡]	-0,2 L/min -6,0 a 5,6; 0,95

ACA: assaig clínic aleatoritzat; BECLO: beclometasona; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; IC 95%: interval de confiança del 95%; ND: no disponible; OR: oportunitat relativa (*odds ratio*); PEF: flux expiratori màxim; set.: setmana; TIO: bromur de tiotropi.

Els resultats de les variables ajustades per multiplicitat es mostren en negreta.

*Les variables es van analitzar en la població de pacients aleatoritzats que van rebre almenys una dosi del tractament de l'estudi i tenien almenys una valoració postbasal.

[#]Responsius en el FEV₁: augment ≥ 100 mL respecte al basal.

[†]Es mostren els valors estimats per observació de les figures del suplement de la publicació dels estudis TRIMARAN i TRIGGER.

*D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable.

Taula 5. Resultats en exacerbacions dels ACA de BECLO/FOR/GLIC en el tractament de l'asma*

	TRIMARAN		TRIGGER		
	BECLO/FOR/GLIC 100/6/10 µg	BECLO/FOR 100/6 µg	BECLO/FOR/GLIC 200/6/10 µg	BECLO/FOR 200/6 µg	BECLO/FOR 200/6 µg + TIO 5 µg
Exacerbacions moderades o greus (taxa anual ajustada) Variable principal	1,83	2,16	1,73	1,96	1,61
BECLO/FOR/GLIC vs. comparador (raó de taxes) IC 95%; p	-	0,85 0,73 a 0,99; 0,033	-	0,88 0,75 a 1,03; 0,11	1,07 0,88 a 1,30; 0,50
Exacerbacions greus* (taxa anual ajustada) Variable secundària clau	BECLO/FOR/GLIC: 0,24 BECLO/FOR: 0,31				ND
BECLO/FOR/GLIC vs. BECLO/FOR (raó de taxes) IC 95%; p	0,77 0,64 a 0,93; 0,008 [†]				ND
Exacerbacions greus (taxa anual ajustada) Variable exploratòria	0,204	0,277	0,270	0,339	ND
BECLO/FOR/GLIC vs. BECLO/FOR (raó de taxes) IC 95%; p	-	0,737 0,551 a 0,987; 0,04	-	0,797 0,619 a 1,027; 0,079	BECLO/FOR + TIO vs. BECLO/FOR/GLIC 0,640 0,458 a 0,895; 0,009

ACA: assaig clínic aleatoritzat; BECLO: beclometasona; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; IC 95%: interval de confiança del 95%; ND: no disponible; TIO: bromur de tiotropi.

Els resultats de les variables ajustades per multiplicitat es mostren en negreta.

*Les variables es van analitzar en la població de pacients aleatoritzats que van rebre almenys una dosi del tractament de l'estudi i tenien almenys una valoració postbasal.

#Anàlisi conjunta de pacients dels estudis TRIMARAN i TRIGGER.

[†]D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable.

Taula 6. Resultats en control de l'asma dels ACA de BECLO/FOR/GLIC en el tractament de l'asma*

	TRIMARAN		TRIGGER		
	BECLO/FOR/GLIC 100/6/10 µg	BECLO/FOR 100/6 µg	BECLO/FOR/GLIC 200/6/10 µg	BECLO/FOR 200/6 µg	BECLO/FOR 200/6 µg + TIO 5 µg
ACQ-7 set. 26 , canvi respecte al basal (mitjana ajustada) Variable secundària	~ -0,62 [#]	~ -0,58 [#]	~ -0,75 [#]	~ -0,67 [#]	~ -0,75 [#]
BECLO/FOR/GLIC vs. comparador (diferència de mitjanes ajustades) IC 95%; p	-	-0,04 ND; > 0,05	-	-0,08 ND; < 0,05	-0,000 ND; > 0,05
ACQ-7 set. 26 , responsius [§] (% pacients) Variable secundària	55%	51%	61%	56%	63%
BECLO/FOR/GLIC vs. comparador (OR) IC 95%; p	-	1,199 0,948 a 1,517; 0,13	-	1,233 0,969 a 1,568; 0,088	0,913 0,678 a 1,229; 0,55
ACQ-7 set. 52 , canvi respecte al basal (mitjana ajustada) Variable secundària	~ -0,72 [#]	~ -0,70 [#]	~ -0,80 [#]	~ -0,67 [#]	~ -0,73 [#]
BECLO/FOR/GLIC vs. comparador (diferència de mitjanes ajustades) IC 95%; p	-	-0,023 ND; > 0,05	-	-0,129 ND; < 0,01	-0,070 ND; > 0,05
ACQ-7 set. 52 , responsius [§] (% pacients) Variable secundària	61%	59%	62%	58%	59%
BECLO/FOR/GLIC vs. comparador (OR) IC 95%; p	-	1,071 0,843 a 1,362; 0,57	-	1,161 0,912 a 1,478; 0,23	1,136 0,846 a 1,525; 0,40

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ-7: Asthma Control Questionnaire de 7 ítems; BECLO: beclometasona; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; IC 95%: interval de confiança del 95%; ND: no disponible; OR: oportunitat relativa (*odds ratio*); set.: setmana; TIO: bromur de tiotropi.

*Les variables es van analitzar en la població de pacients aleatoritzats que van rebre almenys una dosi del tractament de l'estudi i tenien almenys una valoració postbasal.

[#]Es mostren els valors estimats per observació de les figures del suplement de la publicació dels estudis TRIMARAN i TRIGGER.

[§] Responsius en l'ACQ-7: disminució $\geq 0,5$ punts respecte al basal.

La diferència entre BECLO/FOR/GLIC i BECLO/FOR a dosis altes en les exacerbacions moderades o greus en l'estudi TRIGGER no va ser estadísticament significativa, de manera que no es va assolir un dels objectius coprimaris de l'estudi.

En una anàlisi *post hoc* de les exacerbacions en el subgrup de pacients amb limitació del flux aeri persistent, definida com a un volum expiratori forçat en el primer segon (FEV₁) postbroncodilatador ≤ 80% i un índex de Tiffeneau (FEV₁/capacitat vital forçada [FVC]) < 0,70, es van observar diferències a favor de la teràpia triple (taula 7).

Taula 7. Eficàcia de BECLO/FOR/GLIC a dosi alta davant de BECLO/FOR a dosi alta en la reducció de les exacerbacions asmàtiques en el subgrup de pacients amb limitació del flux aeri persistent* de l'estudi TRIGGER

	TRIGGER	
	BECLO/FOR/GLIC 200/6/10 µg N = 357	BECLO/FOR 200/6 µg N = 346
Exacerbacions moderades o greus (taxa anual ajustada)	1,651	2,226
BECLO/FOR/GLIC vs. BECLO/FOR (raó de taxes) IC 95%; p	-	0,741 0,611 a 0,900; 0,02
Exacerbacions greus (taxa anual ajustada)	0,262	0,384
BECLO/FOR/GLIC vs. BECLO/FOR (raó de taxes) IC 95%; p	-	0,682 0,494 a 0,940; 0,019

BECLO: beclometasona; BID: dues vegades al dia; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; IC 95%: interval de confiança del 95%.

*Limitació del flux aeri persistent: volum expiratori forçat en el primer segon (FEV₁) postbroncodilatador ≤ 80% i índex de Tiffeneau (FEV₁/capacitat vital forçada [FVC]) < 0,7.

Rellevància clínica dels resultats en eficàcia

Els assaigs TRIMARAN i TRIGGER permeten establir si hi ha diferències estadísticament significatives quan s'afegeix GLIC a la combinació BECLO/FOR a dosi mitjana o alta en pacients amb asma moderada o greu, respectivament, no controlada i amb antecedents d'exacerbacions, quant a la funció pulmonar (FEV₁ vall) a la setmana 26 i a la taxa anual d'exacerbacions moderades o greus.

BECLO/FOR/GLIC va mostrar millorar la funció pulmonar de forma modesta davant de BECLO/FOR. La magnitud de les diferències en el FEV₁ vall a la setmana 26 (57-73 mL) va ser inferior als 90 mL utilitzats per calcular la grandària de la mostra, i als 100 mL considerats com la mínima diferència clínicament rellevant (MCID), tot i que en l'asma aquest paràmetre no s'ha determinat de forma rigorosa.¹⁶ Una possible causa del modest benefici observat en la funció pulmonar podria ser que el marge de millora quan s'afegeix un tercer fàrmac a un tractament doble, prèviament estabilitzat durant el període de *run-in*, és limitat.¹⁰

BECLO/FOR/GLIC a dosi mitjana va mostrar reduir les exacerbacions moderades o greus davant de BECLO/FOR a dosi mitjana, mentre que les diferències en aquesta variable entre BECLO/FOR/GLIC i BECLO/FOR a dosis altes no van ser significatives. En conseqüència, no es va aconseguir demostrar un dels objectius coprimaris de l'estudi TRIGGER i es va trencar la jerarquia de l'anàlisi. No obstant això, l'anàlisi *post hoc* de les exacerbacions en els pacients amb limitació del flux aeri persistent del TRIGGER sí que va mostrar diferències a favor de BECLO/FOR/GLIC, i el CHMP va considerar que els resultats eren suficientment robustos i convincents per recolzar l'autorització de la dosi alta de la combinació.¹⁰ D'altra banda, en l'anàlisi prespecificada de les exacerbacions greus en el conjunt de pacients que van rebre BECLO/FOR/GLIC en els estudis TRIMARAN i TRIGGER davant del conjunt que va rebre

BECLO/FOR es van observar diferències a favor de la teràpia triple. Cal destacar que la taxa anual d'exacerbacions greus va ser molt baixa si es considera que els pacients inclosos en els estudis havien presentat almenys un esdeveniment durant l'últim any, en el qual rebien tractament habitual amb un CI a dosi mitjana o alta i un LABA. Aquesta diferència podria ser conseqüència de l'efecte Hawthorne (modificació en la conducta del pacient com a conseqüència del fet de saber que està sent estudiat), que en aquest cas produiria una major adherència al tractament de manteniment en el context de l'estudi que en la vida real.

Respecte al control de l'asma, la dosi alta de BECLO/FOR/GLIC va mostrar millores davant de la dosi alta de BECLO/FOR en la puntuació de l'Asthma Control Questionnaire de 7 ítems (ACQ-7) a les setmanes 26 i 52, tot i que les magnituds van ser inferiors a la MCID de 0,5 punts. No es van veure diferències en la puntuació de l'ACQ-7 entre BECLO/FOR/GLIC i BECLO/FOR a dosi mitjana i tampoc en les anàlisis dels responsius amb cap de les dosis.

És habitual que els assaigs clínics que avaluen l'eficàcia de tractaments de manteniment de l'asma incloguin variables de qualitat de vida.¹⁷⁻¹⁹ Tanmateix, no es disposa d'evidència sobre BECLO/FOR/GLIC en la millora de la qualitat de vida en pacients asmàtics.

En l'assaig TRIGGER, BECLO/FOR/GLIC a dosi alta es va comparar amb un braç obert de BECLO/FOR a dosi alta combinat amb TIO en dispositius separats. No hi va haver diferències entre les dues teràpies triples en cap de les variables incloses en l'informe, excepte en les exacerbacions greus a favor de BECLO/FOR + TIO. Aquests resultats es consideren exploratoris, ja que les comparacions no es van ajustar per multiplicitat.

En pacients asmàtics tractats amb BECLO/FOR a dosi mitjana que requereixen un increment del tractament, es desconeix si seria més eficaç augmentar la dosi de BECLO o afegir-hi GLIC.^{8,10} Tampoc no es disposa de dades sobre la reducció de la dosi alta a la dosi mitjana amb el tractament amb BECLO/FOR/GLIC.

Quant a les comparacions amb altres teràpies triples, solament es disposa de la comparació indirecta entre BECLO/FOR/GLIC i BECLO/FOR + TIO. Hi ha més estudis que avaluen l'eficàcia d'afegir un LAMA a una combinació LABA/CI en el tractament de l'asma (vegeu l'annex 1, Informació sobre els comparadors, i l'informe tècnic del PHF d'INDA/GLIC/MOM per al tractament de manteniment de l'asma),^{17,18} encara que no es disposa de comparacions directes o indirectes ajustades entre les CDF LAMA/LABA/CI. En l'EPAR de BECLO/FOR/GLIC es comenta que l'increment en el FEV₁ vall aconseguit amb l'addició de TIO a una combinació LABA/CI en els estudis pivots de TIO en asma és de més magnitud que el d'afegir GLIC a BECLO/FOR, tot i que les poblacions dels estudis no són comparables.¹⁰ D'altra banda, el CHMP considera que la reducció en les exacerbacions greus mostrada per BECLO/FOR/GLIC en els pacients amb limitació del flux aeri persistent és similar a la de LABA/CI + TIO, i que en aquest cas les característiques dels pacients analitzats són similars. En general, tot i que no és possible fer una comparació estricta, es considera que els resultats del TRIMARAN i del TRIGGER estan en línia amb els dels estudis pivots de TIO en asma.

Es disposa de dues revisions sistemàtiques amb metaanàlisi independents publicades recentment que aporten dades comparatives entre la teràpia triple i la teràpia doble amb LABA/CI per al tractament de l'asma (vegeu l'annex 2, Revisions sistemàtiques).^{20,21}

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

BECLO/FOR/GLIC està autoritzat per al tractament de l'MPOC des del 2017.^{1,5} Així mateix, els

tres principis actius de la combinació ja estaven disponibles en monoteràpia o com a part d'altres CDF, tot i que GLIC només estava aprovat en el tractament de l'MPOC.¹¹ Per tant, el seu perfil de seguretat en monoteràpia i com a part de CDF és conegut.

Al llarg dels dos estudis de fase III, un total de 1.147 pacients amb asma van rebre almenys una dosi de BECLO/FOR/GLIC. La durada de tractament va ser de 355 i 354 dies de mitjana per a la dosi mitjana i alta, respectivament, i aproximadament un 73% van rebre tractament durant un mínim de 52 setmanes.¹⁰

En l'informe s'inclou la informació general de seguretat del BECLO/FOR/GLIC i l'especifica en el tractament de l'asma.

Esdeveniments adversos

Les reaccions adverses (RA) freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) de BECLO/FOR/GLIC descrites a la fitxa tècnica són la pneumònia (en pacients amb MPOC), la faringitis, la candidiasis oral, la infecció del tracte urinari, la rinofaringitis, la cefalea i la disfonia.¹

La taxa d'esdeveniments adversos greus (SAE) va ser baixa i equivalent entre les dues dosis de BECLO/FOR/GLIC (5%).¹⁰ Els més freqüents (≥ 2 pacients amb qualsevol de les dosis) van ser l'exacerbació asmàtica, la pneumònia, la fibril·lació auricular i la pancreatitis aguda. Hi va haver quatre SAE que es van considerar relacionats amb el tractament: un cas de fibril·lació auricular amb la dosi mitjana de BECLO/FOR/GLIC, un cas de candidiasi esofàgica amb la dosi alta de BECLO/FOR/GLIC, i un cas de pneumònia i un altre de glaucoma d'angle tancat, ambdós amb la dosi alta de BECLO/FOR. Respecte a les morts, n'hi va haver 5 en els estudis presentats amb la sol·licitud d'autorització de BECLO/FOR/GLIC en asma, cap de les quals es va relacionar amb el tractament.

La taxa de discontinuacions per esdeveniments adversos (EA) va ser baixa en tots els grups dels estudis TRIMARAN i TRIGGER (0,7-1,4%).¹⁰ Dels EA que van causar la discontinuació en els grups de BECLO/FOR/GLIC, l'únic que es va considerar relacionat amb el tractament va ser un cas de palpitations amb la dosi alta.

En la revisió sistemàtica amb metanàlisi de Rogliani *et al.* 2021 no es van trobar diferències en el risc de SAE, pneumònia i EA cardiovasculars greus entre les combinacions incloses en l'estudi.²⁰

Precaucions i interaccions²²

- BECLO/FOR/GLIC no s'ha d'utilitzar per tractar els episodis aguts de broncoespasme ni d'exacerbació aguda.
- Si es produeix una reacció d'hipersensibilitat o broncoespasme paradoxal, s'ha de suspendre immediatament BECLO/FOR/GLIC i iniciar un tractament alternatiu.
- En cas de deteriorament de la malaltia, es recomana no interrompre bruscament el tractament i buscar assistència mèdica.
- L'ús de LABA i LAMA està associat amb efectes cardiovasculars. En conseqüència, BECLO/FOR/GLIC s'ha de fer servir amb precaució en pacients amb:
 - Arrítmies cardíques (especialment el bloqueig auriculoventricular de tercer grau i les taquiarrítmies), estenosi aòrtica subvalvular idiopàtica, miocardiopatia hipertròfica obstructiva, cardiopatia greu (especialment l'infart agut de miocardi, la cardiopatia isquèmica i la insuficiència cardíaca congestiva), vasculopaties oclusives, hipertensió arterial i aneurisma.

- Prolongació de l'interval QTc.
- Hipotiroidisme, diabetis *mellitus*, feocromocitoma i hipopotassèmia no tractada.

BECLO/FOR/GLIC no s'ha d'administrar almenys durant les 12 hores prèvies a una anestèsia amb anestèsics halogenats pel risc d'arrítmies cardíques.

- Els corticoides inhalats poden tenir efectes sistèmics, especialment quan es prescriuen a dosis altes durant períodes de temps llargs. BECLO/FOR/GLIC s'ha de fer servir amb precaució en pacients amb tuberculosi pulmonar activa o quiescent, o amb infeccions fúngiques i víriques de les vies respiratòries.
- Els agonistes beta-2-adrenèrgics poden produir hipopotassèmia greu, que pot causar efectes cardiovasculars. En pacients amb malaltia greu, la hipopotassèmia es pot accentuar per la hipòxia i pel tractament concomitant.
- La inhalació de FOR pot produir un augment de la glucèmia.
- Atès el seu efecte anticolinèrgic, GLIC s'ha de fer servir amb precaució en pacients amb glaucoma d'angle estret, hiperplàsia prostàtica o retenció urinària, i no es recomana la seva administració a llarg termini amb altres anticolinèrgics.
- Els pacients han d'esbandir-se la boca, fer gàrgares i/o rentar-se les dents després de cada presa de medicació per reduir els riscos d'infecció orofaríngia per cànida.
- L'ús sistèmic i tòpic de corticoides pot produir alteracions visuals, com ara cataractes, glaucoma o corioretinopatia serosa central.
- S'ha de reavaluar periòdicament el tractament dels pacients asmàtics, de manera que la dosi ha de ser la més baixa amb què s'aconsegueixi controlar la malaltia.
- BECLO/FOR/GLIC conté etanol i, en conseqüència, hi ha una possibilitat teòrica d'interacció amb el disulfiram o el metronidazole.
- BECLO presenta menys risc d'interaccions per la via del CYP3A que altres corticoides perquè el seu metabolisme n'és menys dependent.

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?

BECLO/FOR/GLIC disposa de dues presentacions indicades en el tractament de l'asma, una amb una dosi mitjana de BECLO i una altra amb una dosi alta.^{1,10} En un pacient amb asma en tractament amb BECLO/FOR/GLIC que hagi estat controlat durant un temps, es podria plantejar retirar GLIC i/o reduir la dosi de BECLO.⁸ Per retirar GLIC, es pot utilitzar la CDF BECLO/FOR en el mateix dispositiu que la combinació triple (inhalador de cartutx pressuritzat de partícules extrafines) o en un inhalador de pols seca (DPI) multidosis de dipòsit.¹¹ Amb les presentacions disponibles de BECLO/FOR és possible administrar una dosi baixa (100-200 µg/24 h), mitjana (> 200-400 µg/24 h) o alta (> 400 µg/24 h) de BECLO extrafina. Per reduir la dosi de BECLO en un pacient tractat amb BECLO/FOR/GLIC a dosi alta, es pot emprar BECLO/FOR/GLIC a dosi mitjana. L'únic LAMA en monoteràpia autoritzat en el tractament de l'asma és TIO en la presentació Spiriva® Respimat®.

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

El principal inconvenient de la via inhalatòria és la dificultat d'utilització dels dispositius d'administració, l'ús incorrecte dels quals s'ha relacionat amb un control subòptim de l'asma i amb un increment del risc d'exacerbacions.²³ Una revisió sistemàtica que va incloure estudis realitzats en infants i adults que rebien teràpia inhalada va mostrar que la tècnica d'administració només era correcta en un terç dels pacients.²⁴ D'altra banda, l'adherència als corticoides inhalats s'ha associat amb una reducció de les exacerbacions asmàtiques.²⁵

Actualment, no hi ha criteris establerts per valorar la usabilitat dels dispositius inhaladors ni per comparar-los entre ells. La combinació de tres principis actius en un únic dispositiu inhalador tindria l'avantatge potencial d'associar-se a una millor adherència que l'ús de dos o més dispositius. No obstant això, tots els dispositius inhaladors són efectius si es fan servir de forma correcta i no ha estat clarament demostrat que utilitzar un únic dispositiu millori l'adherència. En el cas de l'asma, atès que el tractament de manteniment és dinàmic i s'ha d'anar ajustant segons el grau de control de la malaltia, es considera que afegir-hi el LAMA per separat facilita el maneig i la reavaluació periòdica del tractament.

3.10. La combinació té un cost inferior a altres alternatives? Quin impacte pressupostari s'estima amb la seva comercialització?

Cost incremental

A la taula 8 es presenta el cost anual de les alternatives a BECLO/FOR/GLIC amb el CI a dosi alta. A la data de tancament d'aquest informe la CDF BECLO/FOR/GLIC a dosis mitjana no està finançada per a la indicació d'asma.

Taula 8. Cost de BECLO/FOR/GLIC i dels seus comparadors en el tractament de l'asma

Combinació triple*	Posologia	Presentacions	Cost tractament anual†	Cost incremental anual‡
BECLO/FOR/GLIC	344/10/18 µg/12 h	172/5/9 µg/inh.	852,03 €	Referència
INDA/GLIC/MOM	114/46/136 µg/24 h	114/46/136 µg/inh.	852,03 €	0 €
FOR/BECLO + TIO	12/400 µg/12 h + 5 µg/24 h	FOR/BECLO: 6/200 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	1.016,77 €	-164,74 €
INDA/MOM + TIO	125/260 µg/24 h + 5 µg/24 h	INDA/MOM: 125/260 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	942,07 €	-90,03 €
SAL/FP + TIO	50/500 µg/12 h + 5 µg/24 h	SAL/PF: 50/500 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	979,78 €	-127,75 €
FOR/FP + TIO	20/500 µg/12 h + 5 µg/24 h	FOR/FP: 10/250 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	1.229,08 €	-377,05 €
FOR/BUD + TIO	9/320 µg/12 h + 5 µg/24 h	FOR/BUD: 9/320 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	958,86 €	-106,82 €
VI/FF + TIO	22/184 µg/24 h + 5 µg/24 h	VI/FF: 22/184 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	1.016,77 €	-164,74 €

BECLO: beclometasona; BUD: budesonida; FOR: formoterol; FF: fluticasona furoat; FP: fluticasona propionat; GLIC: bromur de glicopirroni; INDA: indacaterol; inh.: inhalació; MOM: mometasona; SAL: salmeterol; TIO: bromur de tiotropi; 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.

La dosi alta de BECLO/FOR/GLIC es compara amb INDA/GLIC/MOM a dosi alta (única presentació autoritzada) i amb CDF LABA/CI a dosi alta en combinació amb TIO.

†PVP + IVA – RDL 8/2010.

‡Cost referència – cost comparador.

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

S'estima el nombre de pacients que actualment serien candidats al tractament d'acord amb les dades poblacionals actuals de l'Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT)²⁶ i les dades epidemiològiques públicament disponible a data del mes d'abril de 2021.

Taula 9. Estimació de la població diana

Estimació de pacients adults amb asma no controlada amb una combinació de CI/LABA		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any		
0. Població diana actual		
A. Població de referència (habitants)		7.722.203
B. Població adulta	82% (a)	6.324.069
C. Prevalença de l'asma	4,9% (b)	309.879
D. Tractats amb CI/LABA	38,4% (c)	118.994
E. CI a dosis mitjanes/LABA	45,1% (c)	53.666
F. No controlats amb CI a dosi mitjana/LABA	35,1% (d)	18.837
G. CI a dosis altes/LABA	43,1% (c)	51.286
H. No controlats amb CI a dosi alta/LABA	45,7% (d)	23.438
<small> ^a IDESCAT, 2021.²⁶ ^b GEMA 5.0, 2020.⁸ ^c Sicras-Mainar A <i>et al</i>, 2018.²⁷ ^d Buhl R <i>et al</i>, 2020.²⁸ </small>		

CI: corticoide inhalat; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada.

Es determina l'impacte pressupostari per a un període de tres anys, que considera la perspectiva del sistema públic de salut (CatSalut). La població diana dels pròxims anys es calcula aplicant els mateixos percentatges de la taula 9 a la població projectada per l'IDESCAT per als anys 2022 i 2023.

Per a aquesta anàlisi, s'inclouen els costos dels tractaments farmacològics. No s'han considerat altres costos directes mèdics que tenen impacte vinculat amb el tractament farmacològic, degut a la incertesa i dificultat de poder valorar-los quantitativament.

Així mateix, per a l'escenari base de l'impacte pressupostari s'han considerat els supòsits següents:

- Es calcula el cost anual de les alternatives segons el seu PVL i es fa una mitjana.
- S'assumeix que els pacients estaran 6 mesos amb el mateix tractament abans d'incrementar o reduir el tractament.
- S'assumeix la taxa de prescripció de BECLO/FOR/GLIC en asma estimada pel laboratori.

Taula 10. Impacte pressupostari incremental

	Escenari sense BECLO/FOR/GLIC			Escenari amb BECLO/FOR/GLIC		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
Població susceptible a tractament (no controlats amb CI a dosi alta/LABA)	23.438	23.755	23.966	23.438	23.755	23.966
CI dosi alta/LABA + TIO(%)	23.438 (100%)	23.755 (100%)	23.966 (100%)	21.108 (90%)	19.172 (81%)	17.280 (72%)
BECLO/FOR/GLIC (%) (dosi alta de BECLO)	0	0	0	2.330 (10%)	4.582 (19%)	6.687 (28%)
Cost CI dosi alta/LABA + TIO	11.998.918 €	12.161.204 €	12.269.224 €	10.806.091 €	9.814.970 €	8.846.374 €
Cost BECLO/FOR/GLIC	- €	- €	- €	992.617 €	1.952.005 €	2.848.768 €
Impacte pressupostari	11.998.918 €	12.161.204 €	12.269.224 €	11.798.708 €	11.766.974 €	11.695.141 €
Impacte pressupostari incremental				-200.210 €	-394.230 €	-574.082 €

BECLO: beclometasona; CI: corticoide inhalat; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; TIO: bromur de tiotropi.

La incorporació de BECLO/FOR/GLIC (BECLO a dosi alta) suposaria un estalvi d'aproximadament 1.168.522 € en els pròxims 3 anys.

Annex 1. Informació sobre els comparadors

Taula 11. Evidència de bromur de tiotropi en el tractament de l'asma en pacients adults

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió	Grup intervenció N pacients aleatoritzats	Grup control N pacients aleatoritzats	Variable(s) principal(s)	Resultat Grup intervenció vs. grup control	Variàbles secundàries rellevants	Resultat Grup intervenció vs. grup control
PrimoTina- asthma 1 i PrimoTina- asthma 2 ^{17,29} Estudis pivots per a la indicació de TIO en asma	2 ACA (1:1), fase III, multicèntrics, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO i de superioritat Tractament: 48 set.	N = 912 Edat 18-75 anys Diagnòstic d'asma ≥ 5 anys. No MPOC Tractament habitual: CI dosi mitjana o alta + LABA Puntuació ACQ-7 ≥ 1,5 FEV ₁ post-BD < 80% ≥ 1 exacerbació durant l'últim any que va requerir corticoides sistèmics Medicaments concomitants permesos: - SABA a demanda - ARLT - Teofil·lina - Corticoides orals (≤ 5 mg/dia) - Anticossos monoclonals anti-IgE	Tractament habitual (CI dosi mitjana o alta* + LABA) + TIO 5 µg QD N = 456	Tractament habitual (CI dosi mitjana o alta* + LABA) + PBO N = 456	FEV ₁ pic 0-3 h set. 24	ACA 1: 86 mL (IC 95% 20 a 152); p < 0,05 ACA 2: 154 mL (IC 95% 91 a 217); p < 0,001	Taxa anualitzada d'exacerbacions greus [#]	ACA 1 i 2: 0,530 vs. 0,663 HR 0,80; p 0,046
					FEV ₁ vall set. 24	ACA 1 i 2: 93 mL (IC 95% 50 a 137); p ND	ACQ-7 set. 24	ACA 1: -0,13 (IC 95% -0,26 a 0,01); p 0,06 ACA 2: -0,20 (IC 95% -0,3 a -0,07); p < 0,01
					Temps fins a la 1a exacerbació greu [#]	ACA 1 i 2: 282 vs. 226 dies HR 0,79 (IC 95% 0,62 a 1,00); p 0,03	AQLQ set. 24	ACA 1: 0,04 (IC 95% -0,10 a 0,19); p > 0,06 ACA 2: 0,18 (IC 95% 0,03 a 0,33); p 0,04

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ-7: Asthma Control Questionnaire de 7 ítems; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; ARLT: antagonista dels receptors de leucotriens; BD: broncodilatador; CD: cegament doble; CI: corticoide inhalat; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; h: hores; HR: quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); IC 95%: interval de confiança del 95%; IgE: immunoglobulina E; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; ND: no disponible; PBO: placebo; QD: una vegada al dia; set.: setmana/setmanes; SABA: agonista beta-2-adrenèrgic de curta durada; TIO: bromur de tiotropi.

*Dosi mediana de budesonida equivalent: 800 µg/24 h (rang interquartílic: 800-1600).

[#]Una exacerbació asmàtica greu es defineix com un empitjorament de l'asma que requereix l'ús de corticoides sistèmics durant ≥ 3 dies o, en pacients en tractament de manteniment amb corticoides orals, doblar la dosi durant ≥ 3 dies.

Annex 2. Revisions sistemàtiques

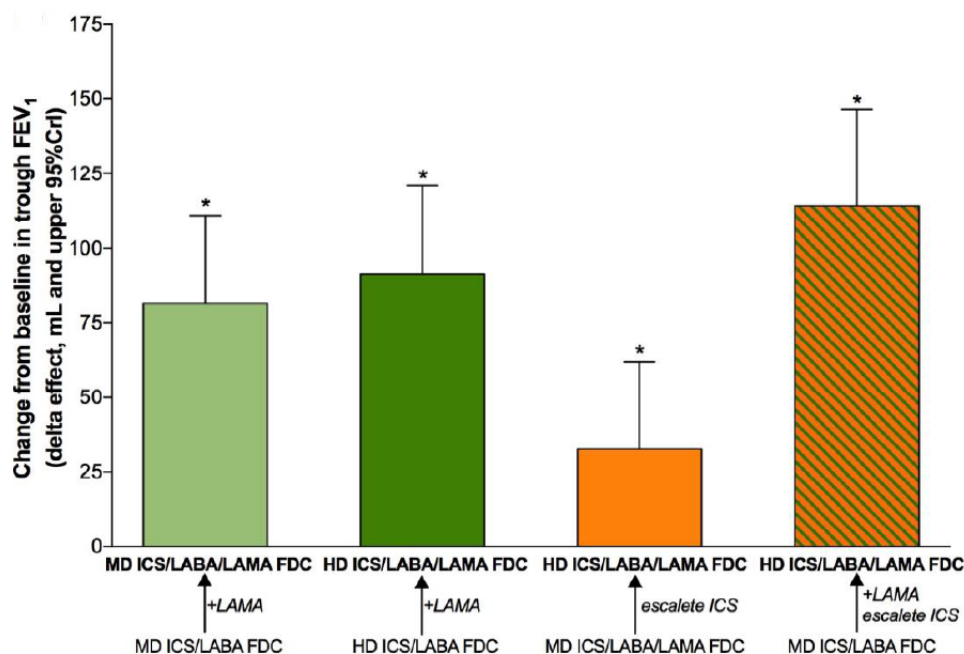
Rogliani et al. 2021²⁰

La revisió sistemàtica amb metaanàlisi en xarxa de Rogliani et al. 2021 va incloure 9.535 pacients de cinc assaigs clínics fase III que avaluaven l'eficàcia i la seguretat de les CDF triples en l'asma: els estudis IRIDIUM i ARGON d'INDA/GLIC/MOM, els estudis TRIMARAN i TRIGGER de BECLO/FOR/GLIC i l'estudi CAPTAIN de fluticasona furoat/umeclidini/vilanterol (FF/UMEC/VI). L'objectiu de la revisió va ser comparar l'eficàcia i la seguretat de les teràpies triples (CDF LAMA/LABA/CI a dosi alta i mitjana, i CDF LABA/CI a dosi alta + TIO) entre si i davant de les CDF LABA/CI a dosi alta i mitjana, en el tractament de l'asma no controlada.

Els resultats dels rànquing de l'eficàcia en les variables coprimàries de la revisió van ser els següents:

- Reducció de les exacerbacions moderades o greus: CDF LABA/CI dosi alta + TIO = CDF LAMA/LABA/CI dosi alta > CDF LABA/CI dosi alta > CDF LAMA/LABA/CI dosi mitjana > CDF LABA/CI dosi mitjana.
- Millora del FEV₁ vall: CDF LAMA/LABA/CI dosi alta > CDF LABA/CI dosi alta + TIO > CDF LAMA/LABA/CI dosi mitjana > CDF LABA/CI dosi alta > CDF LABA/CI dosi mitjana.

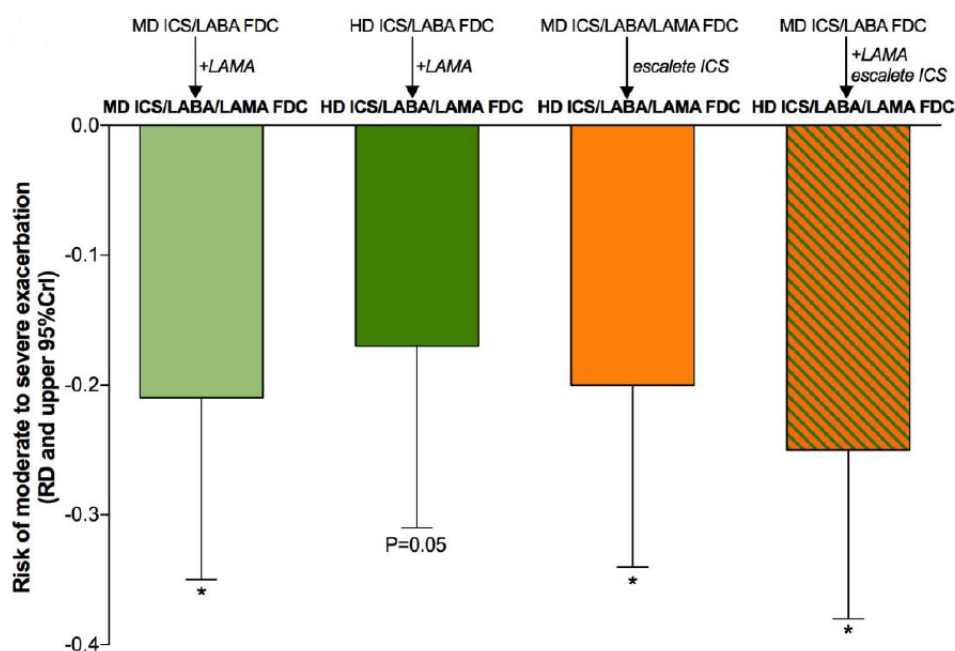
Figura 1. Millora del FEV₁ vall amb diferents estratègies d'increment del tractament de manteniment de l'asma²⁰



95% CrI: interval de confiança del 95%; FDC: combinació a dosis fixes; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; HD: dosi alta; ICS: corticoide inhalat; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; LAMA: antagonista muscarínic de llarga durada; MD: dosi mitjana; RD: diferència de risc.

*p < 0,05.

Figura 2. Reducció del risc d'exacerbacions moderades o greus amb diferents estratègies d'increment del tractament de manteniment de l'asma²⁰



95% CrI: interval de confiança del 95%; FDC: combinació a dosis fixes; HD: dosi alta; ICS: corticoide inhalat; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; LAMA: antagonista muscarínic de llarga durada; MD: dosi mitjana; RD: diferència de risc.

* $p < 0,05$.

Kim *et al.* 2021²¹

La revisió sistemàtica amb metaanàlisi de Kim *et al.* 2021 va incloure 11.894 pacients adults i pediàtrics amb asma procedents de 20 assaigs clínics aleatoritzats que comparaven la teràpia triple davant de la teràpia doble LABA/CI. Es van incloure els estudis pivots de TIO en asma (PrimoTinA-asthma 1 i PrimoTinA-asthma 2), l'estudi IRIDIUM d'INDA/GLIC/MOM, els estudis TRIMARAN i TRIGGER de BECLO/FOR/GLIC i l'estudi CAPTAIN de FF/UMEC/VI, entre altres. L'objectiu de la revisió va ser comparar l'eficàcia i la seguretat de la teràpia triple davant de la teràpia doble LABA/CI en el tractament de l'asma de moderada a greu no controlada.

Taula 12. Resultats en eficàcia de la metaanàlisi de Kim *et al.* 2021

	Teràpia triple LAMA + LABA + CI	Teràpia doble LABA + CI	Diferència
Exacerbacions greus , taxa anual 7 ACA, 10.109 pacients	0,35	0,41	Raó de taxes: 0,8 IC 95%: 0,78 a 0,92
Control de l'asma , mitjana del canvi respecte al basal en l'ACQ-7 14 ACA, 11.230 pacients	ND	ND	-0,04 IC 95%: -0,07 a -0,01
Qualitat de vida , mitjana del canvi respecte al basal en l'AQLQ 7 ACA, 5.247 pacients	ND	ND	0,05 IC 95%: -0,03 a 0,13
Funció pulmonar , mitjana del canvi respecte al basal en el FEV ₁ 18 ACA, 11.715 pacients	ND	ND	80 mL IC 95%: 7 a 100

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ-7: Asthma Control Questionnaire de 7 ítems; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CI: corticoide inhalat; IC: interval de confiança; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; LAMA: antimuscarínic d'acció llarga; ND: no disponible.

Annex 3. Avaluació de fonts secundàries

Avaluacions d'altres organismes

Taula 13. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre BECLO/FOR/GLIC en el tractament de l'asma

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	03.2021 ³⁰ , 07.2022 ³¹ S'accepta l'ús de la dosi mitjana i alta de BECLO/FOR/GLIC per al tractament de l'asma al NHS escocès. Es considera que ofereix una opció de tractament addicional amb un CI a dosi mitjana i alta, un LABA i un LAMA en un únic dispositiu. L'SMC va acceptar prèviament l'ús d'un altre LAMA en combinació amb un CI i un LABA per al tractament de l'asma.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	No avaluat
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	07.2021 ³² Opinió favorable per al reemborsament de BECLO/FOR/GLIC per al tractament crònic de l'asma en adults, insuficientment controlats amb un tractament amb corticoides inhalats a dosis altes i un agonista beta 2 d'acció prolongada, que hagin experimentat una o més exacerbacions de l'asma en l'últim any. El HAS considera que el valor clínic afegit de BECLO/FOR/GLIC és baix
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	No avaluat

BECLO: beclometasona; CI: corticoide inhalat; FOR: formoterol; GLIC: bromur de glicopirroni; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; LAMA: antagonista muscarínic de llarga durada; SMC: Scottish Medicines Consortium.

Informe de posicionament terapèutic

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Beclometasona Dipropionato/ Formoterol Fumarato/ Glicopirronio Bromuro (Trimbow®) para el tratamiento de mantenimiento del asma no controlada.

- De les dues variables co-primàries d'eficàcia analitzades, la millora en la funció pulmonar de BECLO/FOR/GLIC en front a BECLO/FOR Als estudis principals va ser modesta (57 mL de millora en FEV1 vall en l'estudi TRIMARAN i 73 mL en l'estudi TRIGGER). La disminució de les exacerbacions moderades-greus a la setmana 52, segona variable co-primària, no va assolir la significació estadística en l'estudi TRIGGER, i per tant no es va poder concloure la superioritat de la triple combinació.
- Entre les limitacions de desenvolupament de la CDF a dosi de CI mitjana, destaca que no s'ha comparat amb l'estratègia habitual de CI a dosi alta i LABA, de provada eficàcia en la prevenció d'exacerbacions greus, pel que la CDF a dosi mitjana de CI es difícil de posicionar fins que no es facin estudis comparatius adequats. A més, a part d'una comparació amb TIO en un dels estudis principals (sense poder estadística suficient per demostrar superioritat o no-inferioritat), no existeixen comparacions front a altres alternatives recomanades en pacients no controlats amb dosis altes de CI/LABA, com la combinació triple de INDA/GLIC/MOM, també autoritzada recentment en la indicació d'asma no controlada amb CI a dosi alta, ni en front a azitromicina, teofilina o anti-leucotriens. La necessitat de dues administracions diàries de

BECLO/FOR/GLIC podria suposar un inconvenient front a l'alternativa de INDA/GLIC/MOM, que només requereix una administració diària, mentre que la formulació de BECLO/FOR/GLIC en dispositiu MDI podria suposar un avantatge, ja que permet la seva utilització amb càmera espaiadora per als pacients amb dificultat per a la inhalació de pols seca.

- En conclusió, a partir dels resultats dels estudis TRIMARAN i TRIGGER, la triple combinació BECLO/FOR/GLIC a dosi alta podria considerar-se una alternativa més en el tractament de pacients amb asma no controlats adequadament amb una combinació de manteniment d'un LABA i un CI a dosi alta, i que han experimentat una o més exacerbacions per asma en l'any anterior. Quant a la triple combinació BECLO/FOR/GLIC a dosi mitjana, no es disposa de dades comparatives front al tractament habitual de combinació de LABA i CI a dosi alta.

Bibliografia

1. Fitxa tècnica de Trimbow® (beclometasona/formoterol/bromur de glicopirroni). Chiesi Farmaceutici, S.p.A. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); febrer 2021.
2. Trimbow®. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
3. European Medicines Agency - Find medicine - Trimbow.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS.
5. Union Register of medicinal products for human use. Trimbow.
6. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Nomenclátor de marzo de 2021. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social.
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.
8. Guía española para el manejo del asma (GEMA) 5.1; 2021.
9. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2021.
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR - Extension. Trimbow® (beclometasone / formoterol / glycopyrronium bromide). EMEA/H/C/004257/X/0008/G. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); novembre 2020.
11. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador avanzado. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
12. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22-25 February 2021 | European Medicines Agency.
13. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10210):1737-49. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32215-9
14. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying «well-controlled» and «not well-controlled» asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006;100(4):616-21. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.08.012
15. Juniper EF, Svensson K, Mörk A-C, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. maig 2005;99(5):553-8. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.10.008
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Enerzair® Breezhaler® (indacaterol/glycopyrronium bromide/mometasone). EMEA/H/C/005061/0000. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); abril 2020.
17. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*.

- 2012;367(13):1198-207. DOI: 10.1056/NEJMoa1208606
18. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone–indacaterol–glycopyrronium versus mometasone–indacaterol or twice-daily fluticasone–salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2020;2600(20). DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30190-9
 19. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med.* 2020;170(March):106021. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106021
 20. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. *Eur Respir J.* 2021;2004233. DOI: 10.1183/13993003.04233-2020
 21. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma. *JAMA.* maig 2021; DOI: 10.1001/jama.2021.7872
 22. Fitxa tècnica d'Energair® Breezhaler® (indacaterol/bromur de glicopirroni/mometasona). Novartis Europharm Limited. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); juliol 2020.
 23. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105(6):930-8. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.005
 24. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest.* 2016;150(2):394-406. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.041
 25. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol.* desembre 2011;128(6):1185-1191.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.011
 26. Idescat. Institut d'Estadística de Catalunya.
 27. Sicras-Mainar A, Traseira-Lugilde S, Fernández-Sánchez T, Navarro-Artieda R. Persistence to treatment and resources use with inhaled fixed-dose combinations of corticosteroids and long-acting β -adrenergic agonists for the treatment of asthma: A population-based retrospective study. *Semergen.* octubre 2018;44(7):472-84. DOI: 10.1016/j.semerg.2018.01.011
 28. Buhl R, Heaney LG, Loeffroth E, Larbig M, Kostikas K, Conti V, et al. One-year follow up of asthmatic patients newly initiated on treatment with medium- or high-dose inhaled corticosteroid-long-acting β 2-agonist in UK primary care settings. *Respir Med.* febrer 2020;162:105859. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105859
 29. PAR. Tiotropium bromide monohydrate. NL/H/0718/001/DC. Utrecht (The Netherlands): Medicines Evaluation Board (MEB); agost 2015.
 30. Beclometasone dipropionate / formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium 87mcg / 5mcg / 9mcg (Trimbow®). SMC2335. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish

Medicines Consortium (SMC); març 2021.

31. Scottish Medicines Consortium. Beclometasone dipropionate / formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium 172mcg / 5mcg / 9mcg (Trimbow®) [Internet]. 2022 [citat 8 setembre 2022]. Disponible a: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7044/beclomestason-trimbow-hd-abbreviated-final-feb-2021-amended-30622-for-website.pdf
32. Haute Autorité de Santé. Comisión de la transparence. Dipropionate de béclo métasone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium [Internet]. 2021 [citat 8 setembre 2022]. Disponible a: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19135_TRIMBOW_PIC__INS_EXT_Avis_DEF_CT19135.pdf