

35º Congreso Sociedad Andaluza
de Medicina Interna (SADEMI)

6º Encuentro de Enfermería de
Medicina Interna de Andalucía

6-7 de Junio 2019

Campus Docente y Hospital S. Juan de Dios del Aljarafe, Bormujos, Sevilla



Sademi
Sociedad Andaluza de Medicina Interna



NUEVAS EVIDENCIAS SOBRE TRIPLA TERAPIA



María Teresa Martínez Risquez
Servicio de Medicina Interna
H. San Juan de Dios del Aljarafe, Sevilla

Índice

- ❑ Triple Terapia
- ❑ Indicaciones según GOLD 2019
- ❑ Evidencia/estudios
- ❑ Otros aspectos

Triple Terapia

- ❑ Un corticoide
- ❑ Un anticolinérgico de acción prolongada (LAMA)
- ❑ Un agonista B2 de acción prolongada (LABA)

ÚNICO
DISPOSITIVO



Índice

- ❑ Triple Terapia
- ❑ Indicaciones según GOLD 2019
- ❑ Evidencia/estudios
- ❑ Otros aspectos

Elección de tratamiento de INICIO en función de la clasificación ABCD



≥2 agudizaciones moderadas o ≥1 que conllevan el ingreso hospitalario

GRUPO C

LAMA

GRUPO D

LAMA o
LAMA + LABA* o
ICS + LABA**

* Considerar si es altamente sintomático (CAT >20)

** Considerar si eos ≥300

0 o 1 agudización moderada (no conlleva el ingreso hospitalario)

GRUPO A

Broncodilatador

GRUPO B

Broncodilatador de acción prolongada (LABA o LAMA)

mMRC 0-1; CAT <10

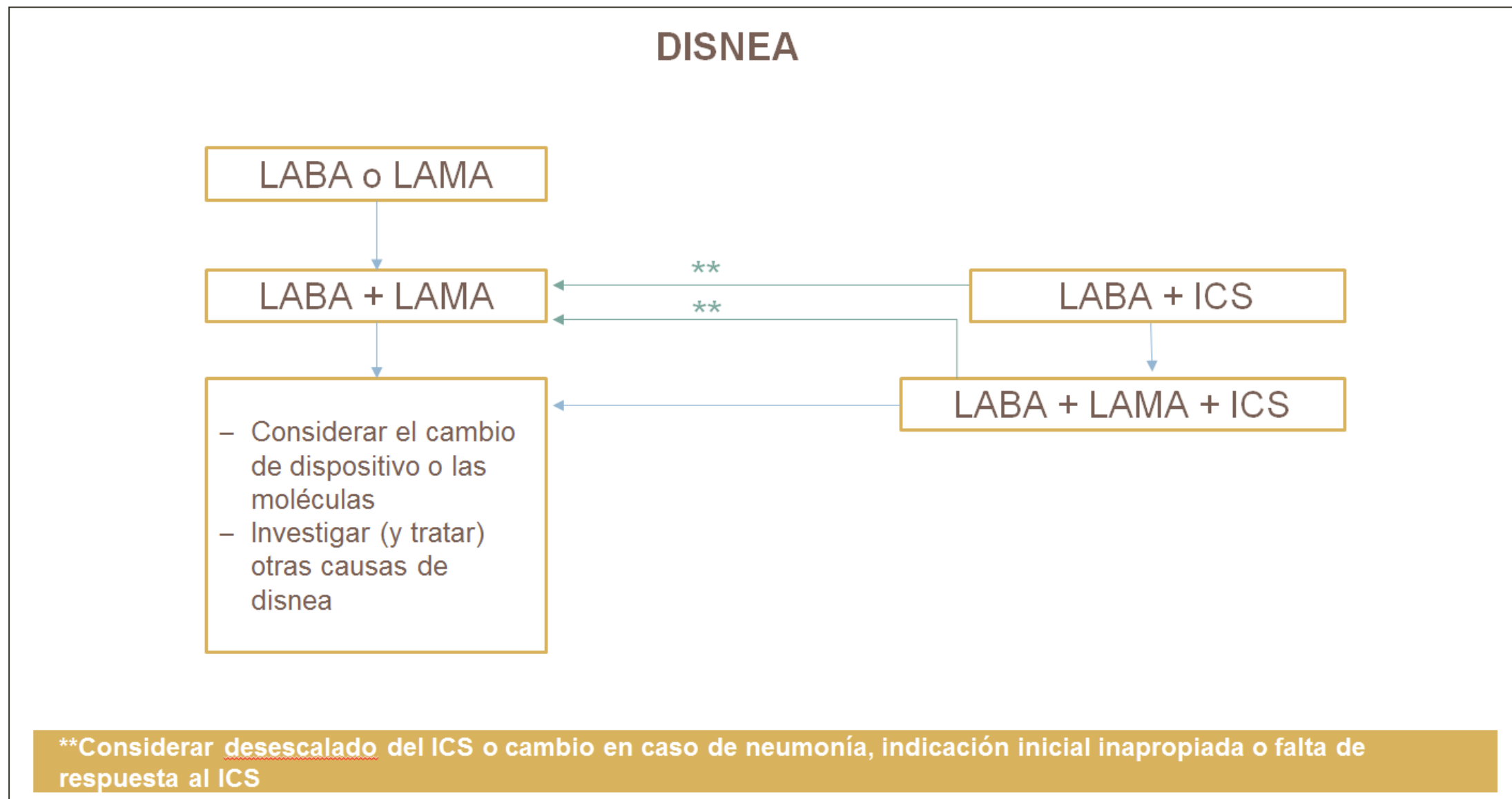
mMRC ≥2; CAT ≥10

Adaptado de GOLD 2019

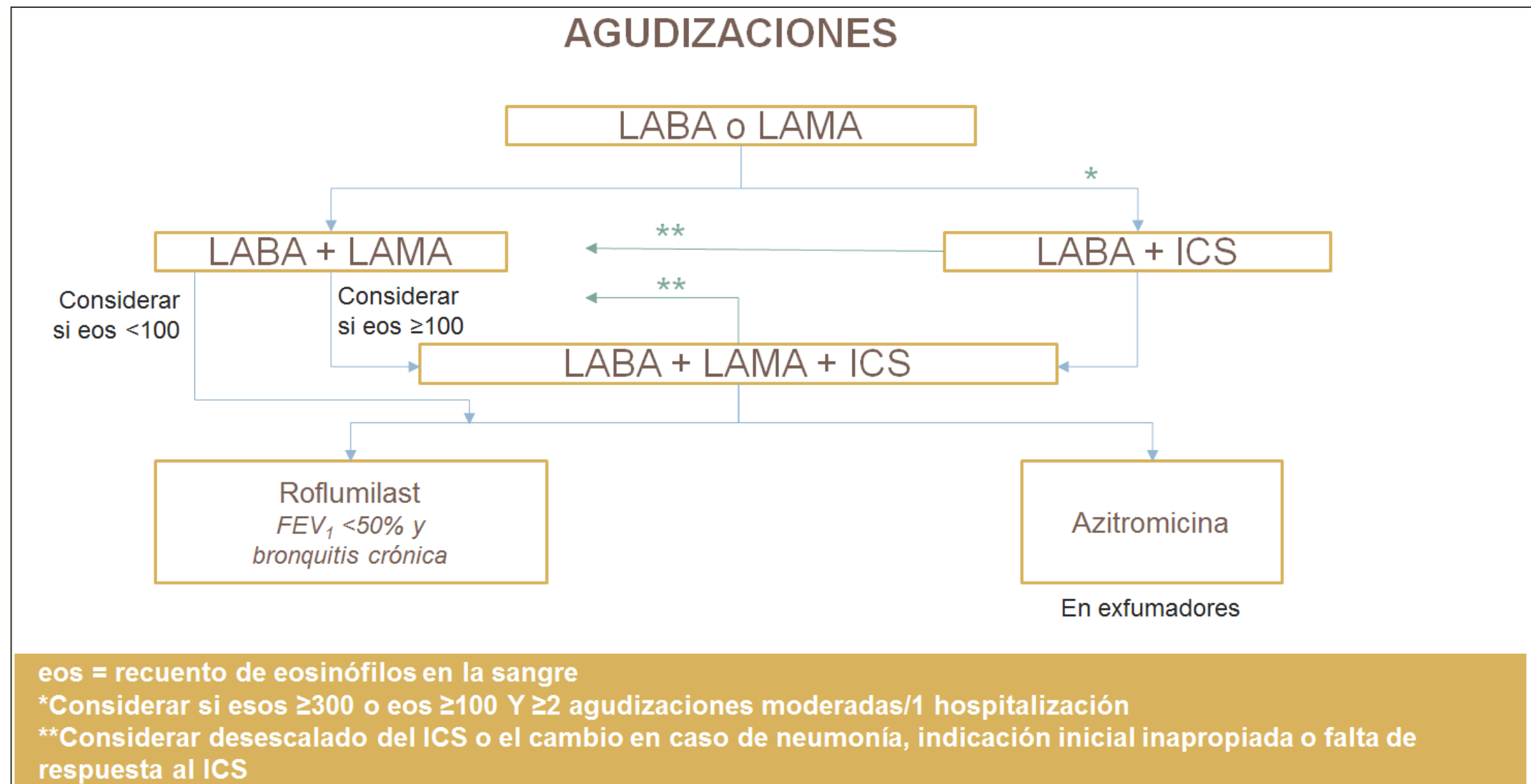
eos: recuento de eosinófilos en sangre (células/mL); mMRC: cuestionario de disnea (modified Medical Research Council); CAT: cuestionario de evaluación de la EPOC (COPD Assessment Test); LAMA: antagonista muscarínico de larga duración; LABA: beta agonista de larga duración; ICS: corticoide inhalado.

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (GOLD), 2019. Disponible en: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.6-FINAL-08Nov2018-wms.pdf> Último acceso marzo 2019

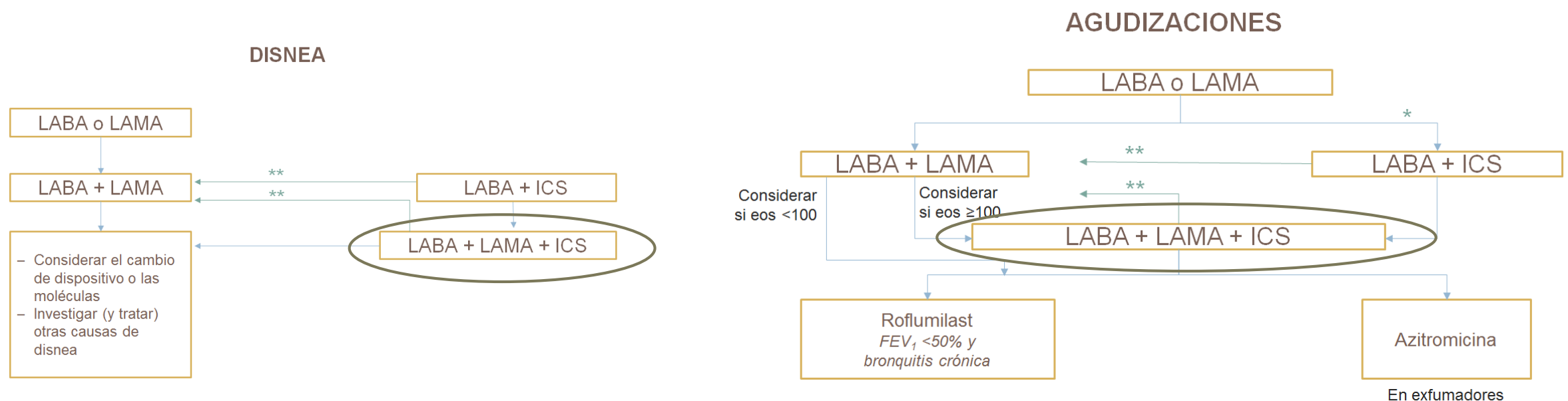
¿Cómo actuar si el paciente sigue presentando disnea?



¿Cómo actuar si el paciente sigue presentando agudizaciones?



¿Indicación de la Triple Terapia?



**Considerar desescalado del ICS o cambio en caso de neumonía, indicación inicial inapropiada o falta de respuesta al ICS

eos = recuento de eosinófilos en la sangre

*Considerar si eos ≥300 o eos ≥100 Y ≥2 agudizaciones moderadas/1 hospitalización

**Considerar desescalado del ICS o el cambio en caso de neumonía, indicación inicial inapropiada o falta de respuesta al ICS

- En el seguimiento de pacientes en tratamiento con LABA + ICS que a pesar de ello, tienen disnea o exacerbaciones
- O desde LABA+LAMA si exacerbaciones y > 100 eosinófilos
- NO DE INCIO

Índice

- ❑ Triple Terapia
- ❑ Indicaciones según GOLD 2019
- ❑ Evidencia/estudios
- ❑ Otros aspectos

Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Jørgen Vestbo, Alberto Papi, Massimo Corradi, Viktor Blazhko, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Dave Singh

Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Dave Singh, Alberto Papi, Massimo Corradi, Ilona Pavlířová, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Jørgen Vestbo

Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Alberto Papi, Jørgen Vestbo, Leonardo Fabbri, Massimo Corradi, Hélène Prunier, Géraldine Cohuet, Alessandro Guasconi, Isabella Montagna, Stefano Vezzoli, Stefano Petruzzelli, Mario Scuri, Nicolas Roche*, Dave Singh*

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD

David A. Lipson, M.D., Frank Barnhart, D.V.M., Noushin Brealey, M.D., Jean Brooks, M.Sc., Gerard J. Criner, M.D., Nicola C. Day, Ph.D., Mark T. Dransfield, M.D., David M.G. Halpin, M.D., MeiLan K. Han, M.D., C. Elaine Jones, Ph.D., Sally Kilbride, M.Sc., Peter Lange, M.D., David A. Lomas, M.D., Ph.D., Fernando J. Martinez, M.D., Dave Singh, M.D., Maggie Tabberer, M.Sc., Robert A. Wise, M.D., and Steven J. Pascoe, M.B., B.S., for the IMPACT Investigators

Evidencia

Estudio	n	DB	Comparador	Ex/Año previo	FEV1	Seguimiento
TRILOGY	1368	BDP/FF/GF	BDP/FF	≥1 mod/grave	37%	52 semanas
TRINITY	2691	BDP/FF/GF	Tio BDP/FF+ Tio	≥1 mod/grave	36%	52 semanas
TRIBUTE	1532	BDP/FF/GF	IND/GLY	≥1 mod/grave	36%	52 semanas
IMPACT	10355	FF/UMEC/VI	FF/VI UMEC/VI	≥1 mod/grave (FEV1<50%) o ≥2 ex (FEV1>50%)	45%	52 semanas

TRILOGY: triple vs LABA/ICS

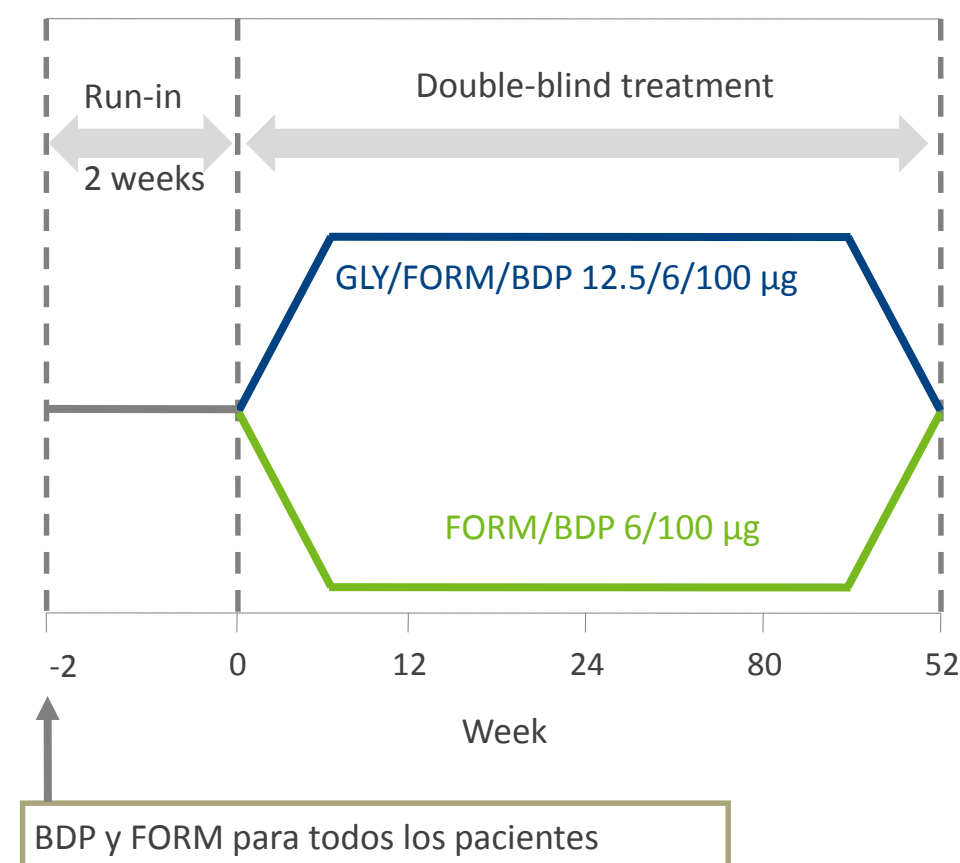
Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Dave Singh, Alberto Papi, Massimo Corradi, Irena Pavlišová, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Jørgen Vestbo

- Eficacia y seguridad de la triple terapia en un único inhalador compuesta por BDP/FORM/GLY vs beclometasone dipropionate y formoterol fumarate (BDP/FORM)
- Pacientes con EPOC una limitación grave o muy grave del flujo aéreo, síntomas, y un historial de exacerbaciones

Tratamientos:

- Triple terapia:
 - Glycopyrronium (GLY)/Formoterol fumarate (FORM)/Beclomethasone (BDP) 12.5/6/100 μg ; pMDI: 2 puffs BID
- LABA + CI:
 - Formoterol fumarate/Beclomethasone 6/100 μg ; pMDI: 2 puffs BID



TRILOGY: triple vs LABA/ICS

Metodología / Diseño:

- N=1368
- Post-broncodilatador: FEV₁ < 50% predicho (EPOC grave / muy grave)
- ≥ 1 exacerbación año previo, CAT≥10
- Duración: 52 semanas

Co-variable principal (26 weeks):

- FEV1 pre-dosis
- FEV1 2-h post-dosis
- Puntuación Transition Dyspnea Index (TDI)

Variable secundaria

- Exacerbaciones moderadas-severas

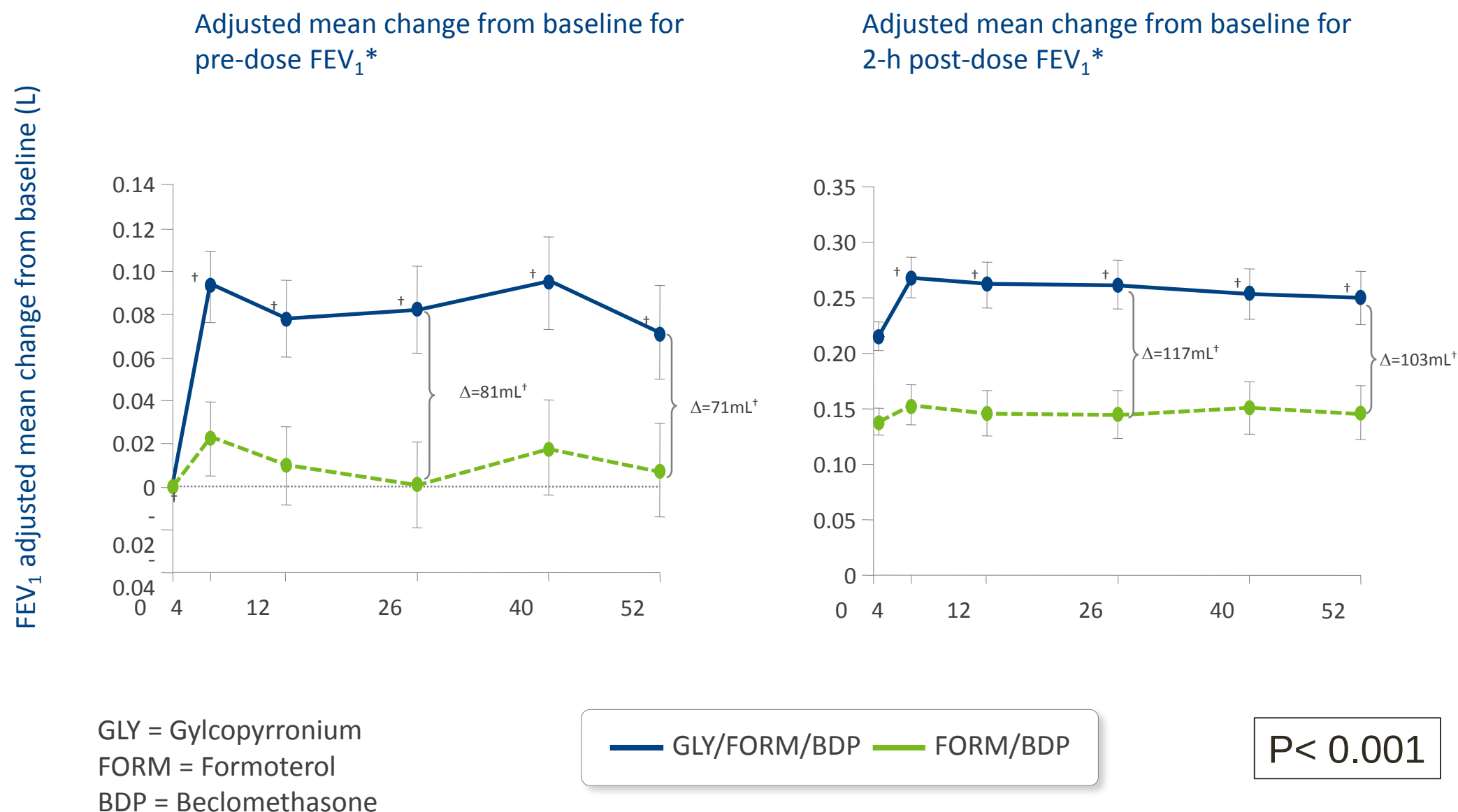
Baseline characteristics	GLY/FORM/B DP (n=687)	FORM/BDP (n=680)
Post-bronchodilator FEV1, L (SD)	1.11 (0.32)	1.10 (0.33)
GOLD 3, % (n)	77 (532)	77 (525)
GOLD 4, % (n)	23 (155)	23 (155)
CAT (SD)	20.8 (5.9)	20.8 (5.7)
Exacerbation history; rate (range)	1.2 (1-5)	1.2 (1-6)
LABA/ICS, % (n)	74 (506)	72 (487)
LAMA /LABA,% (n)	14 (95)	16 (107)
LAMA, % (n)	11 (76)	11 (76)

TRILOGY: triple vs LABA/ICS

Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Dave Singh, Alberto Papi, Massimo Corradi, Irena Pavlišová, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Jørgen Vestbo

GLY/FORM/BDP mejora el FEV₁ pre-dosis y FEV₁ 2-h post-dosis vs FORM/BDP



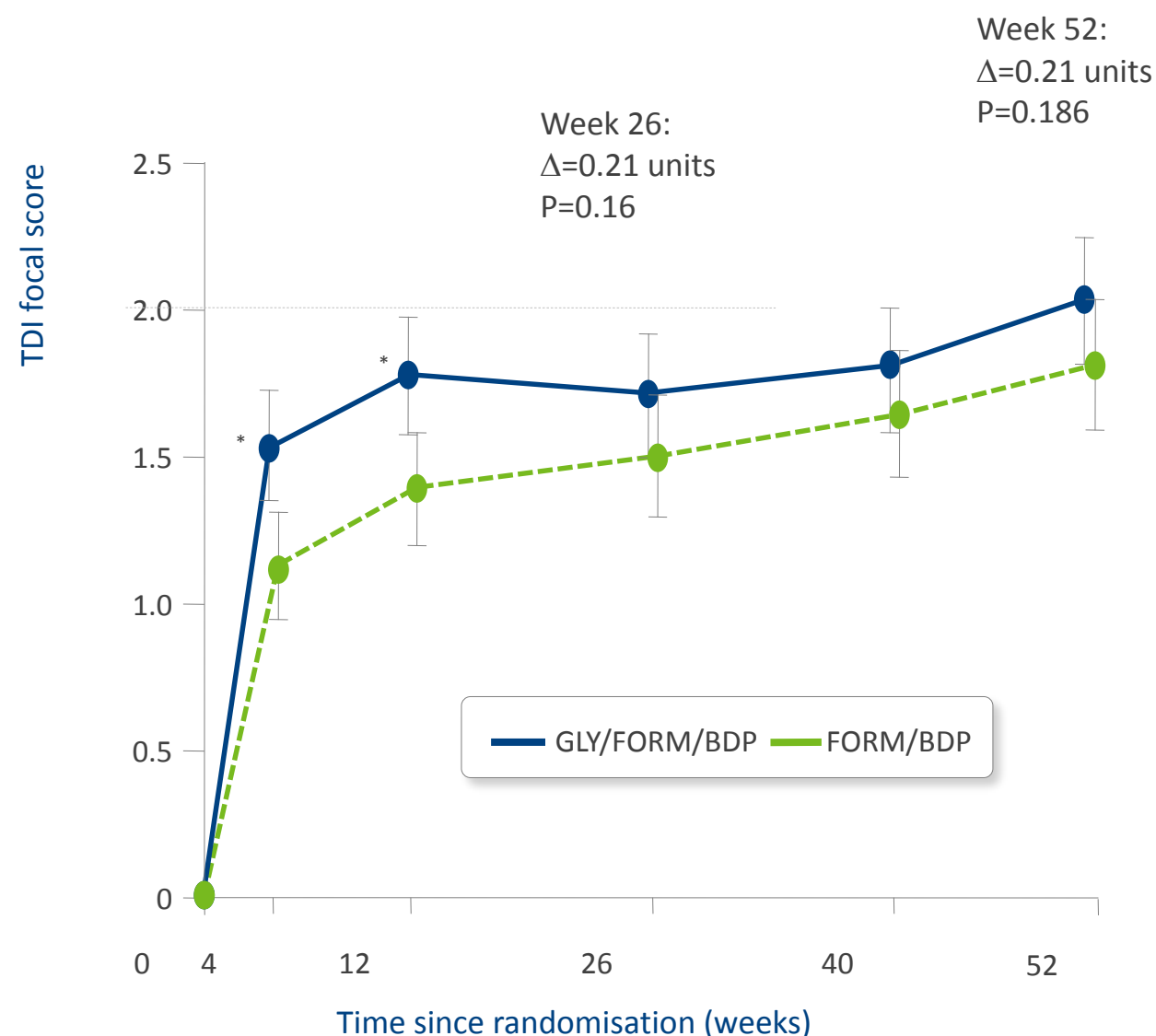
TRILOGY: triple vs LABA/ICS

Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Dave Singh, Alberto Papi, Massimo Corradi, Irena Pavlišová, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Jørgen Vestbo

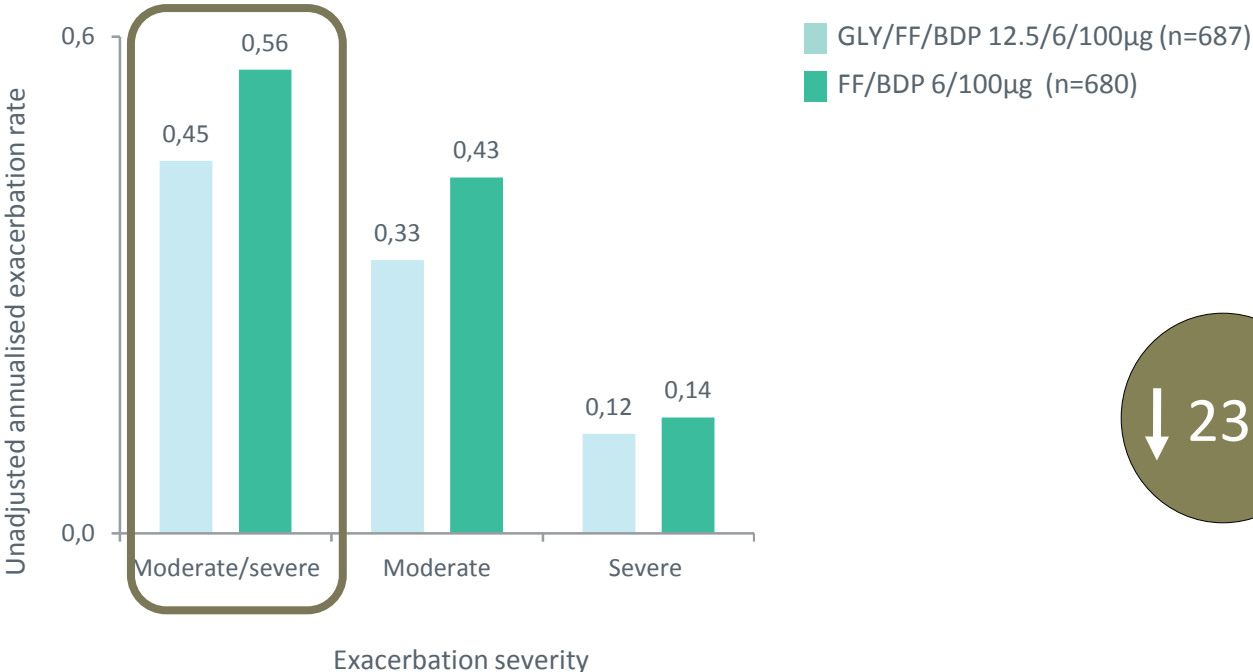
Cambio medio respecto al basal para puntuación total TDI

- Ambos tratamientos conducen a una mejora clínicamente significativa en TDI respecto al basal (> 1 unidad)
- La **diferencia entre tratamientos no es estadísticamente significativa**



* Intention-to-treat (ITT) population.

TRILOGY: triple vs LABA/ICS



Efecto de GLY/FF/BDP en el total de la tasa de exacerbaciones moderadas/graves vs FF/BDP

↓ 23%

Triple vs FF/BDP

RR: 0.77 [95% CI: 0.65 to 0.92]; p=0.005

Incidence rate of pneumonia	GLY/FORM/BDP (N=687)	FORM/BDP (N=680)
Treatment-emergent adverse events, n (%)	23 (3%)	18 (3%)
Serious treatment-emergent adverse events, n (%)	106 (15%)	123 (18%)

La **tasa de** incidencia de **neumonía** fue **baja y similar** en ambos grupos de tratamiento (triple vs LABA/ICS)

Data from the intent-to-treat population.

GLY, glycopyrronium bromide; FF, formoterol fumarate; BDP, beclometasone dipropionate; RR, rate ratio; CI, confidence interval.

Singh D, et al. Lancet 2016; 388: 963–973.

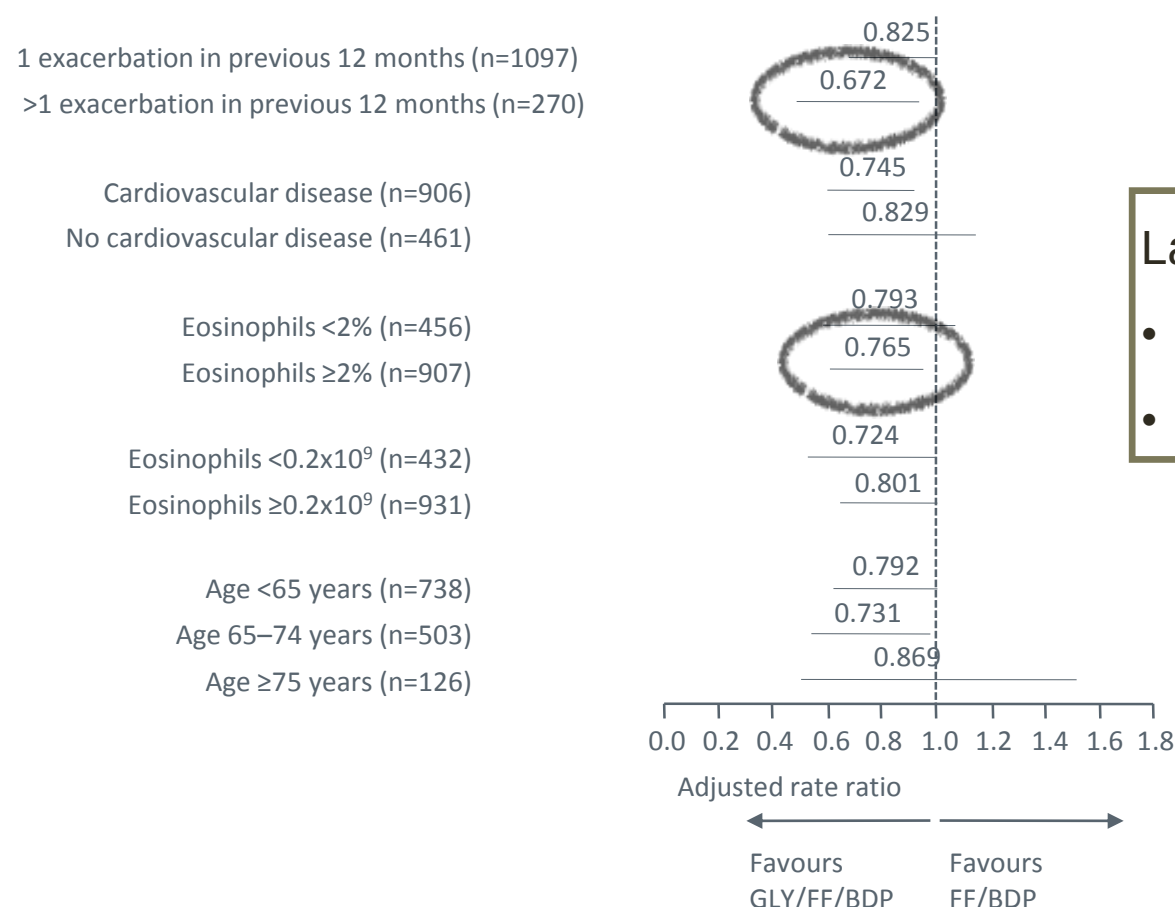
Singh The Lancet 2016; 388: 963-973.

TRILOGY: triple vs LABA/ICS

Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Dave Singh, Alberto Papi, Massimo Corradi, Ilona Pavlišová, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Jørgen Vestbo

Adjusted rate ratios (95% CI) for moderate-to-severe COPD exacerbations (ITT population)



La triple eficaz en :

- Pacientes con ≥ 2 exacerbaciones
- Eosinófilos $\geq 2\%$

La **frecuencia** ajustada de exacerbaciones fue un **33% menor** con GLY/FF/BDP vs FF/BDP en pacientes con una historia de **≥ 2 exacerbaciones** (0.65 vs 0.97, respectivamente; RR: 0.67 [95% CI: 0.48 to 0.94]; $p=0.019$) y **en los de 1 exacerbación**, la frecuencia ajustada de exacerbaciones fue 0.37 vs 0.44 para GLY/FF/BDP y FF/BDP, respectivamente (RR: 0.83 [95% CI: 0.67 to 1.02]; $p=0.074$)

TRILOGY: triple vs LABA/ICS

Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Dave Singh, Alberto Papi, Massimo Corradi, Ilona Pavlišová, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Jørgen Vestbo

CONCLUSIONES

- Triple terapia mejora tanto FEV1 pre-dosis FEV₁ como FEV1-2 horas post-dosis
- Ambos tratamientos consiguen una mejoría clínica medida por TDI (> 1 unidad) aunque sin diferencia significativa entre tratamientos
- Reducción significativa (23%) de exacerbaciones moderadas/graves
- Ambos tratamientos fueron seguros y bien tolerados

TRINITY: triple fija vs triple abierta triple fija vs tiotropio

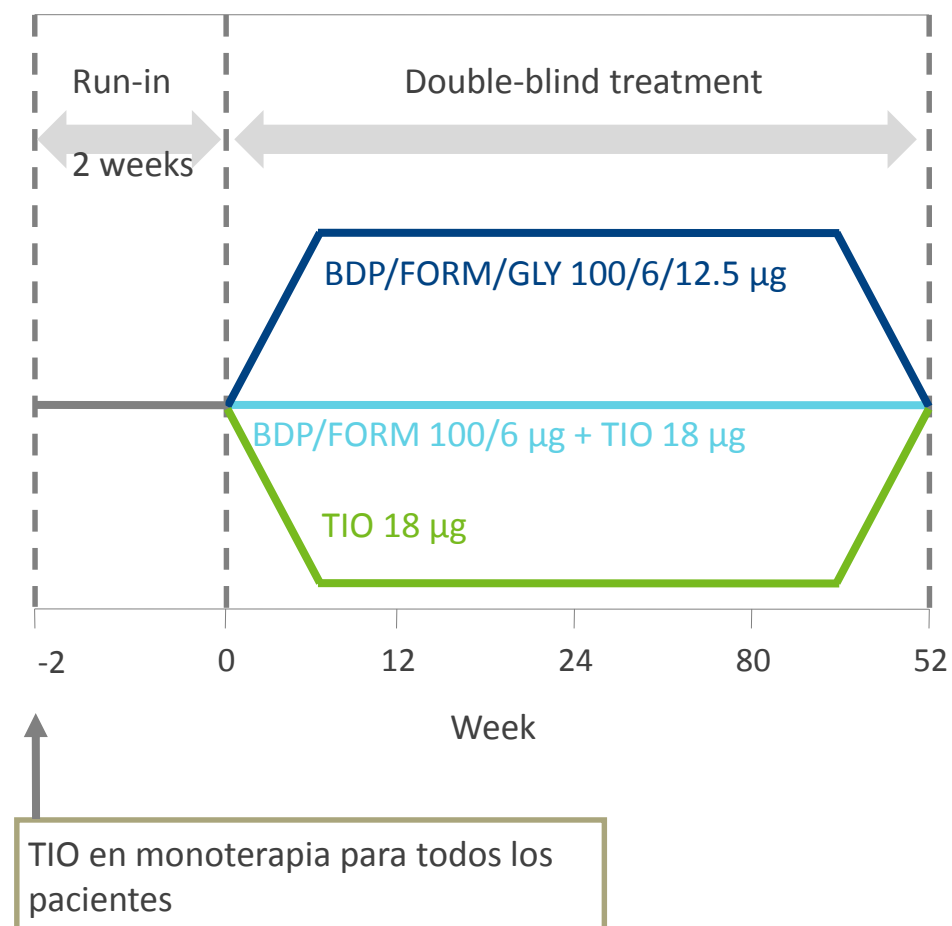
Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Jørgen Vestbo, Alberto Papi, Massimo Corradi, Viktor Blazhko, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Dave Singh

- Determinar si la triple combinación de beclometasone dipropionate (BDP) /Formoterol fumarate (FORM) /Glycopyrrolate bromide (GLY) es efectiva en el tratamiento de pacientes EPOC graves

Tratamientos:

- Triple combinación:
 - BDP/FORM/GLY 100/6/12.5µg
pMDI: 2 puffs BID
- Triple combinación (abierta):
 - BDP/FORM 100/6 µg (pMDI 2 puffs BID)
+ Tiotropium 18µg (OD)
- Monoterapia:
 - Tiotropium 18µg (OD)



TRINITY:

triple fija vs triple abierta

triple fija vs tiotropio

Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Jørgen Vestbo, Alberto Papi, Massimo Corradi, Viktor Blazhko, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Dave Singh

Diseño:

- N= 2691
- FEV₁ Post-broncodilatador < 50% predicho (EPOC grave/muy grave)
- ≥ 1 exacerbación año previo; CAT ≥ 10 (GOLD D)
- Duración: 52 semanas
- Superioridad: BDP/FORM/GB vs. TIO
- No inferioridad: BDP/FORM/GB vs. BPD/FORM + TIO

Variable principal:

- Tasa anual de exacerbaciones de la EPOC moderadas/graves

Variables secundarias:

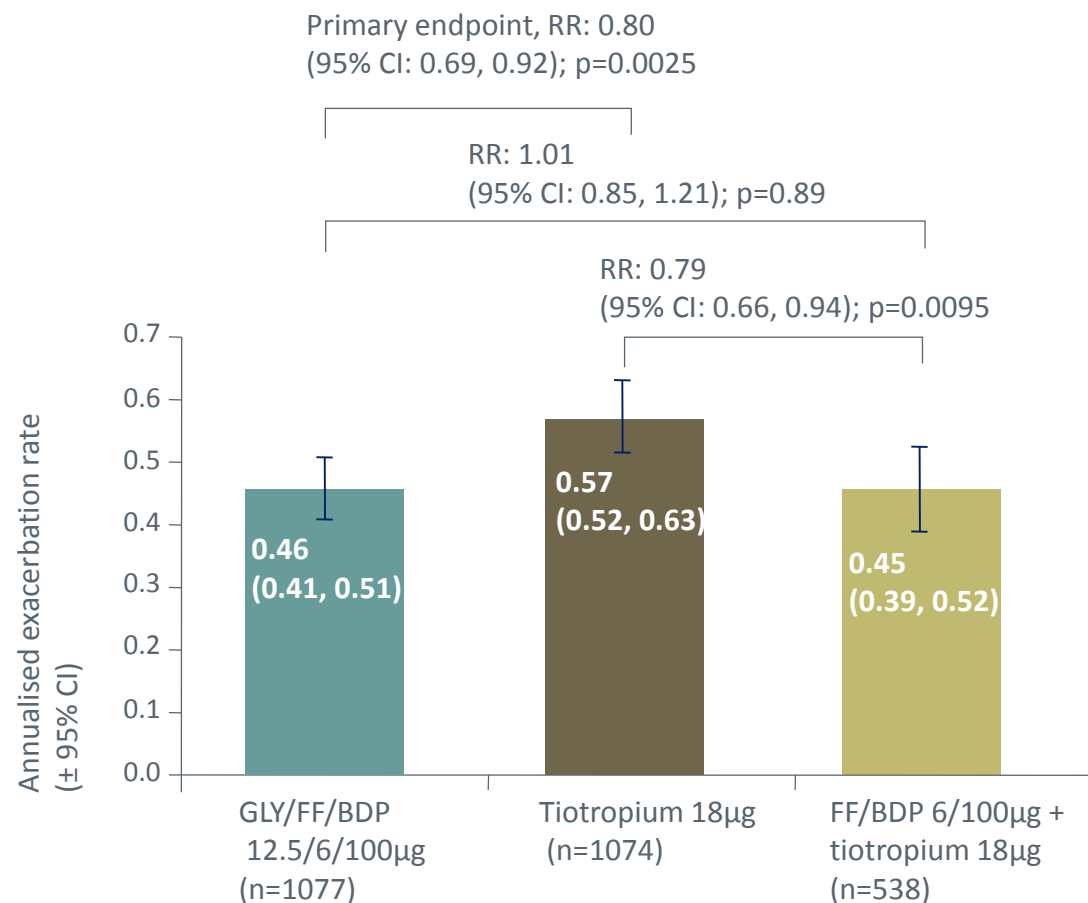
- FEV₁ Pre-dosis
- Capacidad inspiratoria (IC)

Baseline characteristics	Triple fija (n=1077)	Tiotropio (n=1076)	Triple “abierta” (n=537)
Post-bronchodilator FEV1, L (SD)	1.1 (0.3)	1.1 (0.3)	1.1 (0.3)
GOLD 3, % (n)	79 (849)	79 (847)	79 (424)
GOLD 4, % (n)	21 (228)	21 (229)	21 (113)
CAT (SD)	21.5 (5.8)	21.6 (5.8)	21.7 (6.0)
Exacerbation history; rate (range)	1.3 (1-11)	1.3 (1-5)	1.2 (1-7)
LABA/ICS, % (n)	74 (802)	75 (804)	378 (70)
LAMA /LABA,% (n)	12 (125)	12 (124)	14 (74)
LAMA, % (n)	10 (113)	11 (118)	12 (67)

TRINITY: triple fija vs triple abierta triple fija vs tiotropio

Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Jørgen Vestbo, Alberto Papi, Massimo Corradi, Viktor Blazhko, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Dave Singh



TASA ANUALIZADA EXACERBACIONES MODERADAS-GRAVES

sin ≠

Triple fija vs triple abierta

↓20%

Triple fija vs tiotropio

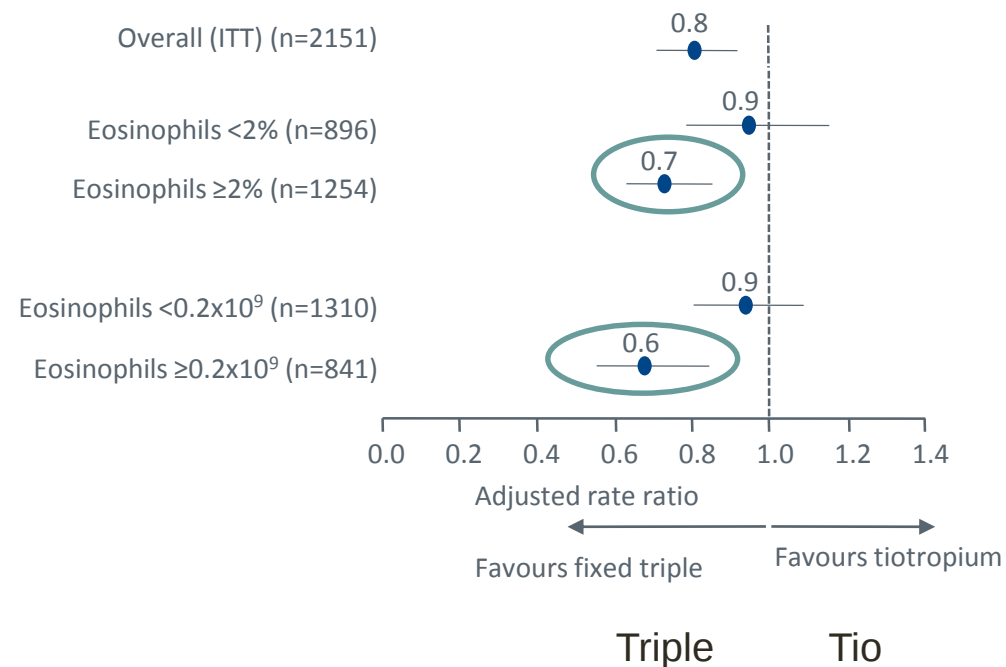
RR 0.80; 95% CI 0.69-0.92; p=0.0025

Resultados variable principal

TRINITY: triple fija vs triple abierta triple fija vs tiotropio

Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Jørgen Vestbo, Alberto Papi, Massimo Corradi, Viktor Blazhko, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Dave Singh



TASA ANUALIZADA
EXACERBACIONES
MODERADAS-GRAVES

La triple eficaz en :

- Pacientes con Eosinófilos ≥2%

Resultados según eosinofilia

TRINITY:

triple fija vs triple abierta

triple fija vs tiotropio

Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Jørgen Vestbo, Alberto Papi, Massimo Corradi, Viktor Blazhko, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Dave Singh

Otros resultados

- Tasa de exacerbaciones baja en todos los grupos de tratamiento (triple fija : 0.46; tiotropio: 0.57; triple abierta: 0.45)
- FEV₁ a la semana 52:
 - superior triple fija vs tiotropio (diferencia 0.061 L [95% CI 0.037–0.086]; p<0.0001)
 - no-inferior triple fija vs triple abierta (mean difference -0.003L [-0.033–0.027]; p=0.85)
- Calidad de vida (SGRQ): triple superior a tiotropio

TRINITY:

triple fija vs triple abierta

triple fija vs tiotropio

Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Jørgen Vestbo, Alberto Papi, Massimo Corradi, Viktor Blazhko, Isabella Montagna, Catherine Francisco, Géraldine Cohuet, Stefano Vezzoli, Mario Scuri, Dave Singh

CONCLUSIONES

- Reducción de exacerbaciones de la triple fija y abierta respecto a tiotropio
- Eficacia de la triple fija mayor con nivel de **eosinófilos >2%**
- No diferencias significativas entre la triple fija y abierta
- Los tres tratamientos fueron seguros y bien tolerados: igual incidencia de neumonías

TRIBUTE: triple vs LAMA/LABA

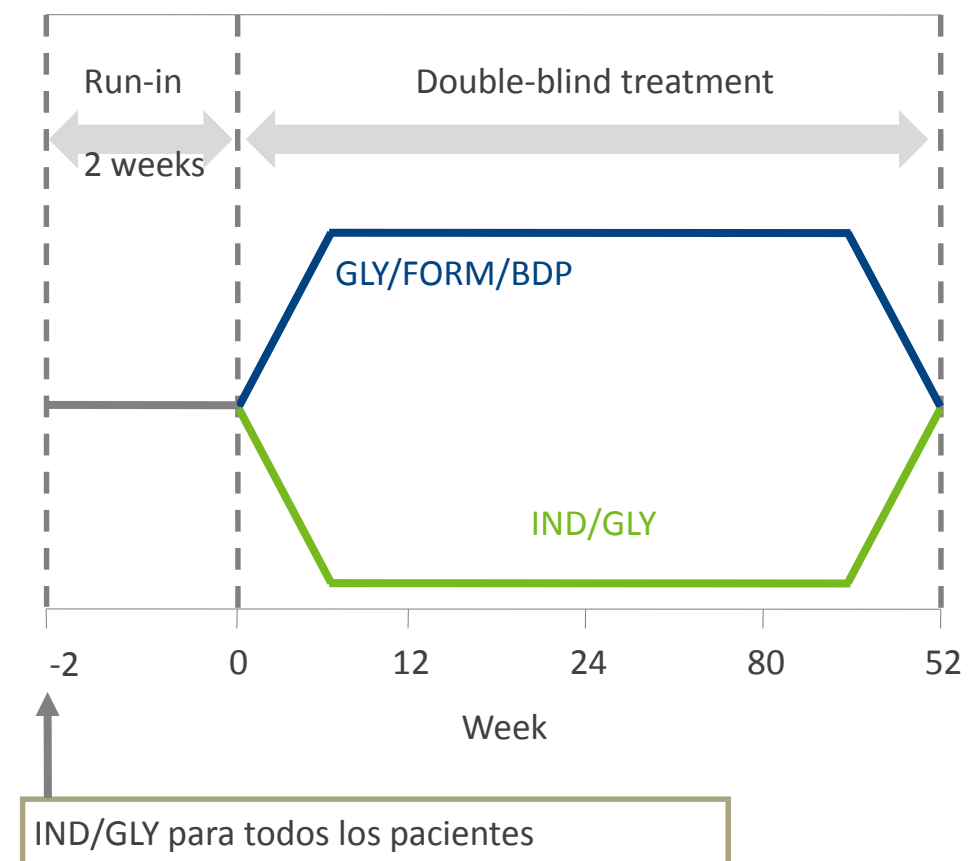
Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Alberto Papi, Jørgen Vestbo, Leonardo Fabbri, Massimo Corradi, Hélène Prunier, Géraldine Cohuet, Alessandro Guasconi, Isabella Montagna, Stefano Vezzoli, Stefano Petruzzelli, Mario Scuri, Nicolas Roche*, Dave Singh*

- Evaluar la superioridad de la triple terapia fija BDP/FORM/GLY respecto a la doble broncodilatación IND/GLY en pacientes EPOC

Tratamientos:

- Triple combinación:
 - BDP/FORM/GLY (100/6/12.5 µg)
 - pMDI: 2 puffs BID
- Doble combinación:
 - IND/GLY 85/43 µg (OD)



TRIBUTE: triple vs LAMA/LABA

Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Alberto Papi, Jørgen Vestbo, Leonardo Fabbri, Massimo Corradi, Hélène Prunier, Géraldine Cohuet, Alessandro Guasconi, Isabella Montagna, Stefano Vezzoli, Stefano Petruzzelli, Mario Scuri, Nicolas Roche*, Dave Singh*

Diseño:

- N= 1532 pacientes
- FEV₁ Post-broncodilatador < 50% predicho (EPOC grave/muy grave)
- ≥ 1 exacerbación año previo; CAT ≥ 10
 - El 80% sólo tuvieron 1 exacerbación (GOLD B)

Variable principal:

- Tasa exacerbaciones moderadas/graves

Variables secundarias:

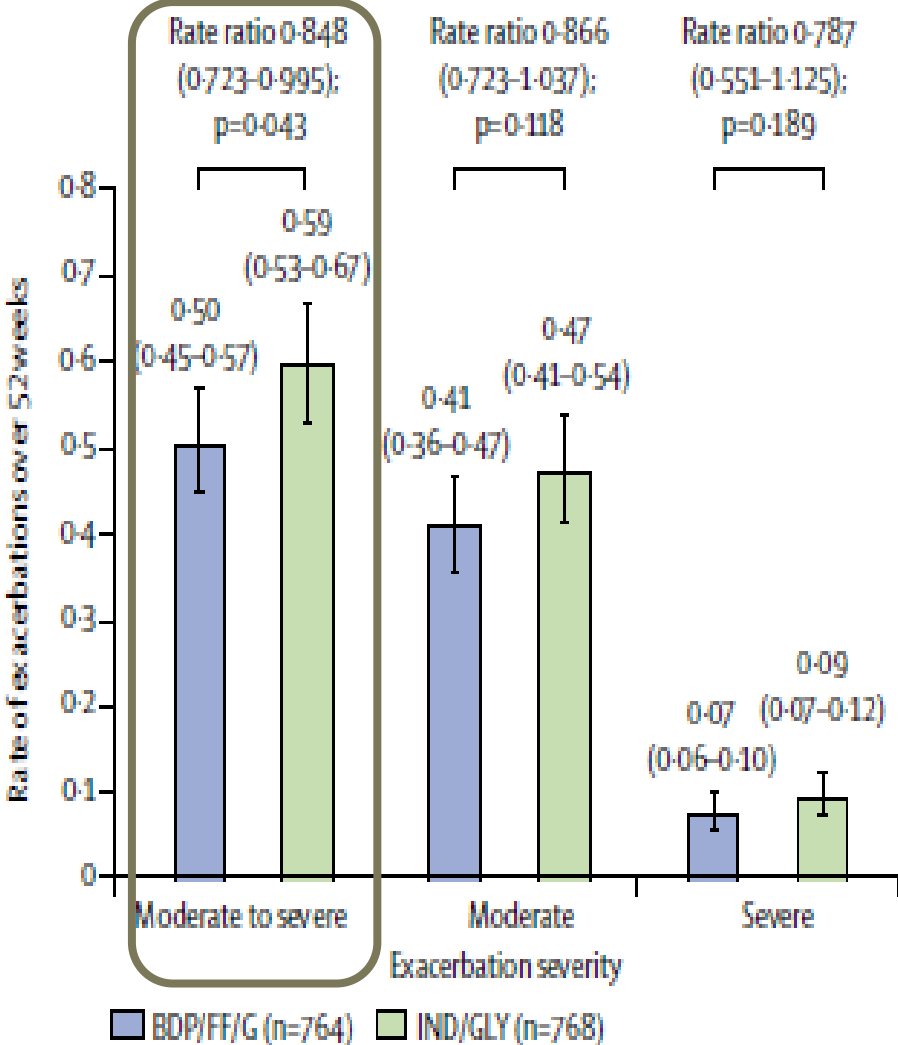
- Tiempo hasta la 1ª exacerbación moderada/grave
- Tasa de exacerbaciones moderadas y graves
- FEV1 pre-dosis y post-dosis
- FVC predosis
- SGRQ (St George´s Respiratory Questionnaire)
- CAT a las 52 semanas
- Uso de medicación de rescate

Baseline characteristics	GLY/FORM/B DP (n=687)	FORM/BDP (n=680)
Post-bronchodilator FEV ₁ , L (SD)	1.07 (0.31)	1.07 (0.31)
GOLD 3, % (n)	80 (609)	79 (608)
GOLD 4, % (n)	20 (155)	21 (160)
Exacerbation history; rate (range)	1.2 (1-6)	1.2 (1-4)
1	612 (80%)	626 (82%)
≥2	152 (20%)	142 (18%)
LABA/ICS, % (n)	61 (467)	61 (465)
LAMA /LABA,% (n)	24 (183)	26 (199)
LAMA, % (n)	10 (77)	10 (80)

TRIBUTE: triple vs LAMA/LABA

Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Alberto Papi, Jørgen Vestbo, Leonardo Fabbri, Massimo Corradi, Hélène Prunier, Géraldine Cohuet, Alessandro Guasconi, Isabella Montagna, Stefano Vezzoli, Stefano Petruzzelli, Mario Scuri, Nicolas Roche*, Dave Singh*



TASA ANUALIZADA EXACERBACIONES MODERADAS-GRAVES

↓ 15%

Triple (BDP/FF/G) vs GLY/IND

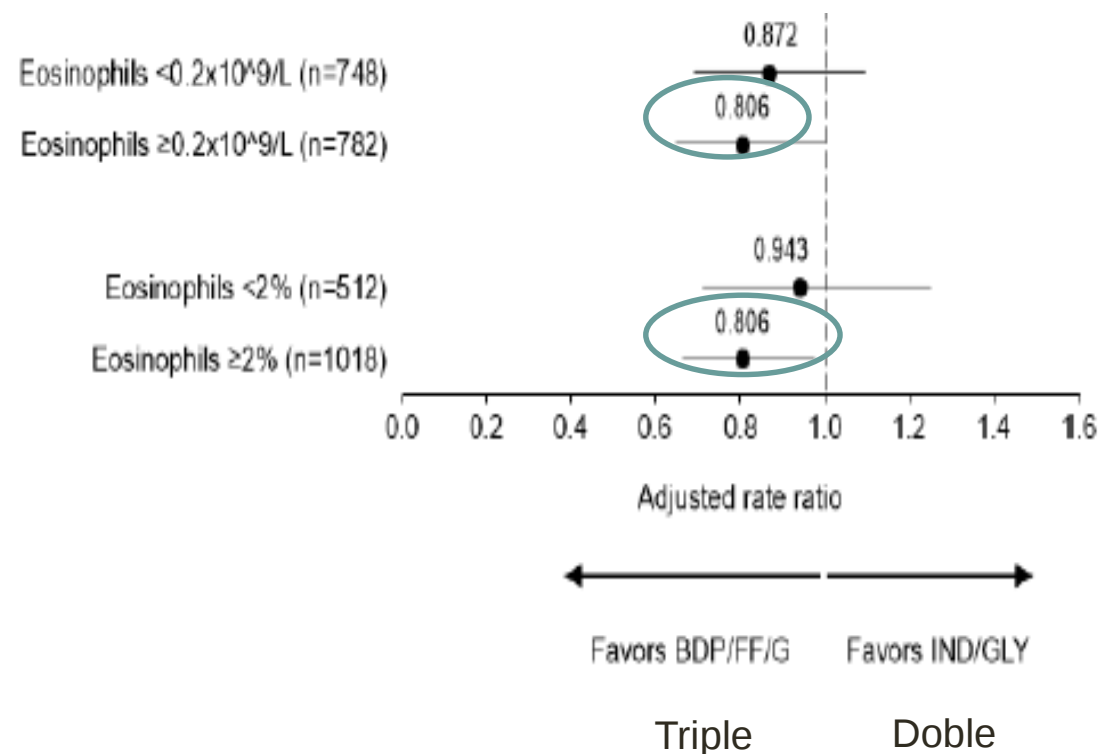
RR 0.848; 95% CI 0.723–0.995; p=0.043

Resultados

TRIBUTE: triple vs LAMA/LABA

Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Alberto Papi, Jørgen Vestbo, Leonardo Fabbri, Massimo Corradi, Hélène Prunier, Géraldine Cohuet, Alessandro Guasconi, Isabella Montagna, Stefano Vezzoli, Stefano Petruzzelli, Mario Scuri, Nicolas Roche*, Dave Singh*



TASA ANUALIZADA EXACERBACIONES MODERADAS-GRAVES

La triple eficaz en :

- Pacientes con Eosinófilos ≥2%

Resultados según eosinofilia

TRIBUTE: triple vs LAMA/LABA

Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Alberto Papi, Jørgen Vestbo, Leonardo Fabbri, Massimo Corradi, Hélène Prunier, Géraldine Cohuet, Alessandro Guasconi, Isabella Montagna, Stefano Vezzoli, Stefano Petruzzelli, Mario Scuri, Nicolas Roche, Dave Singh**

Otros resultados

- Mejoría en cuestionario SGRQ
- Tiempo hasta primera exacerbación similar
- FEV1 predosis similar

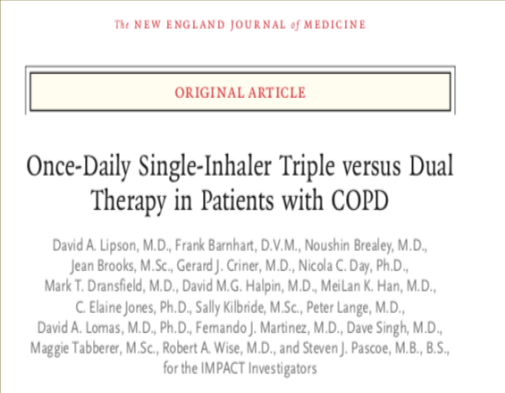
CONCLUSIONES

- Triple terapia mejora la tasa de exacerbaciones moderadas-graves
- Especialmente en pacientes con $> 2\%$ eosinófilos
- Igual tasa de neumonía 4%

IMPACT

triple vs LAMA/LABA

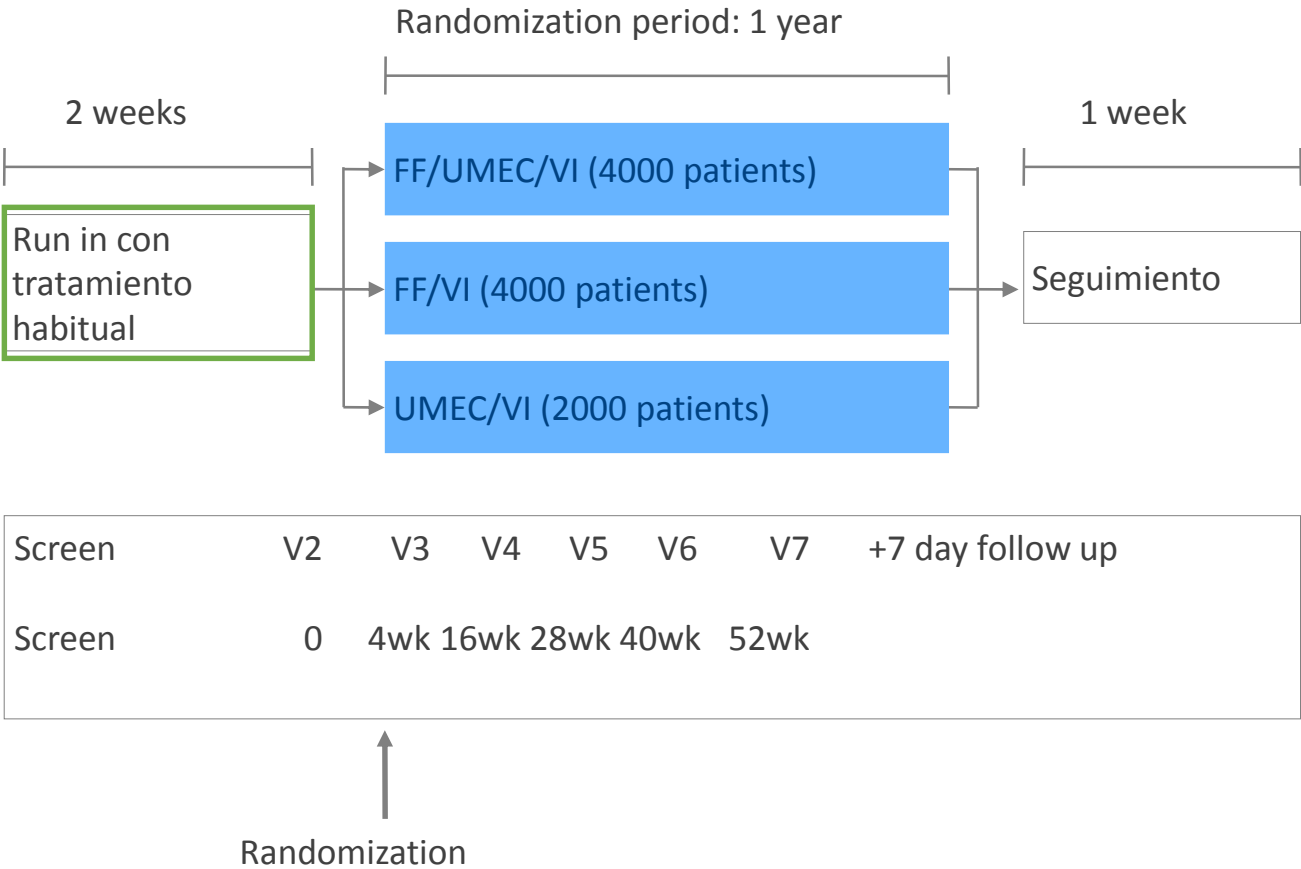
triple vs LABA/CI



- Estudio paralelo de tres brazos que compara la triple combinación (FF/UMEC/VI) vs FF/VI vs UMEC/VI
- Pacientes con EPOC moderada/grave con frecuentes exacerbaciones

Tratamientos:

- Triple combinación: LABA/ICS/LAMA
 - Vilanterol (VI) / Fluticasone furoate (FF) / Umeclidinium (UMEC)
- Doble combinación: LABA/ICS
 - Vilanterol (VI) / Fluticasone furoate (FF)
- Doble combinación: LAMA/LABA
 - Umeclidinium (UMEC) / Vilanterol (VI)



IMPACT

triple vs LAMA/LABA

triple vs LABA/CI

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD

David A. Lipson, M.D., Frank Barnhart, D.V.M., Noushin Brealey, M.D., Jean Brooks, M.Sc., Gerard J. Criner, M.D., Nicola C. Day, Ph.D., Mark T. Dransfield, M.D., David M.G. Halpin, M.D., MeiLan K. Han, M.D., C. Elaine Jones, Ph.D., Sally Kilbride, M.Sc., Peter Lange, M.D., David A. Lomas, M.D., Ph.D., Fernando J. Martinez, M.D., Dave Singh, M.D., Maggie Tabberer, M.Sc., Robert A. Wise, M.D., and Steven J. Pascoe, M.B., B.S., for the IMPACT Investigators

Diseño:

- N: 10,000 pacientes
- Pacientes sintomáticos con EPOC y un historial de exacerbaciones con los siguientes criterios de inclusión:
 - Para pacientes con $FEV_1 < 50\%$: ≥ 1 exacerbación moderada o grave
 - Para pacientes con $50\% \leq FEV_1 < 80\%$: 2 exacerbaciones moderadas o ≥ 1 grave
 - Son pacientes GOLD B y D
- Duración: 52 semanas

Variable primaria:

- Tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves on-treatment comparando FF/UMEC/VI con UMEC/VI y FF/VI (hasta 52 semanas)

Variables secundarias y otras:

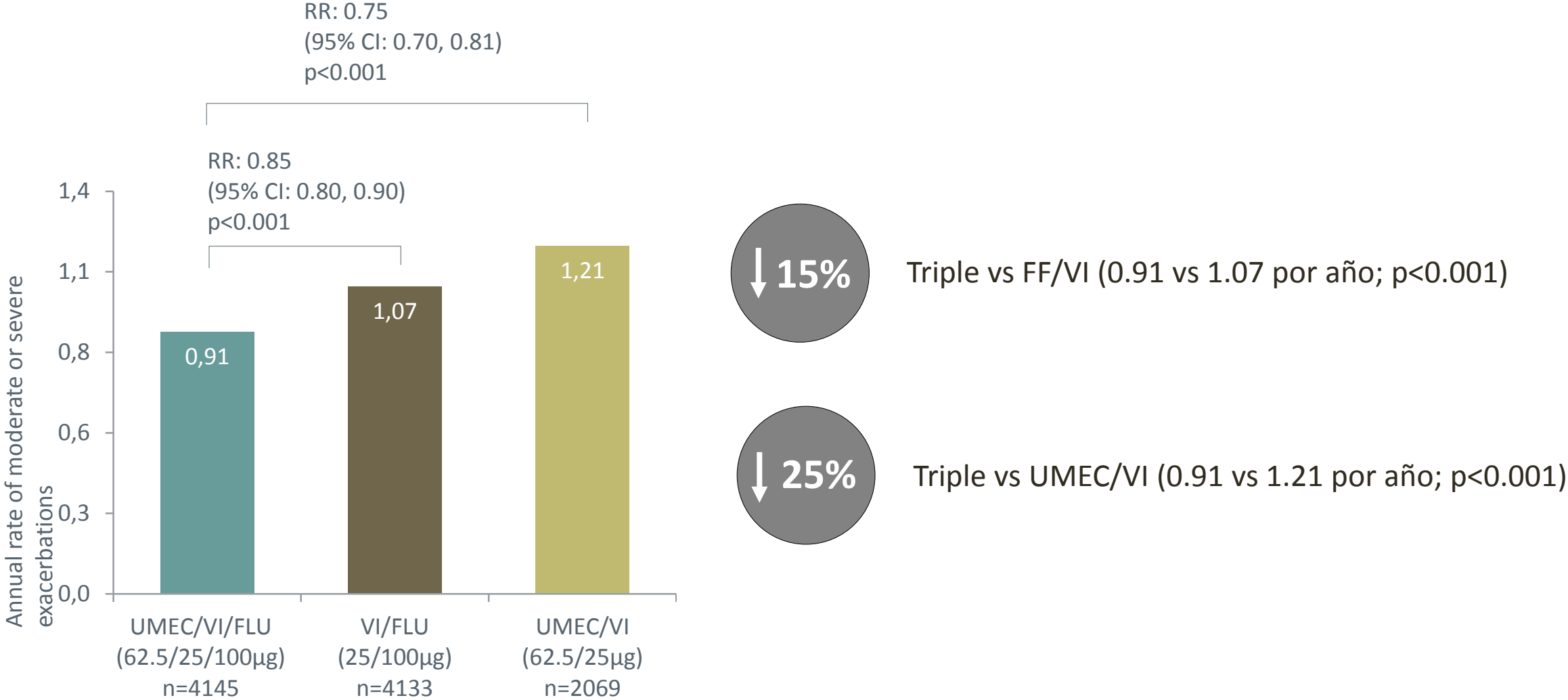
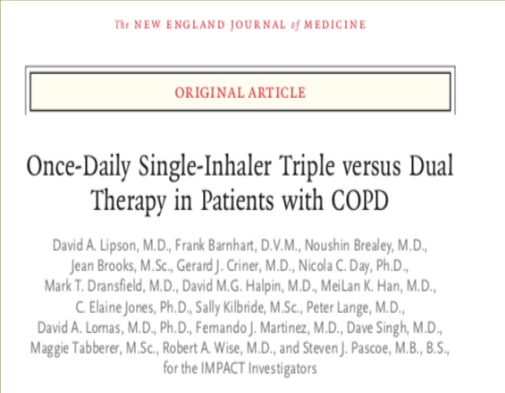
- 21 variables de eficacia

Características basales	Triple (n=4151)	FF/VI (n=4134)	UMEC/VI (n=2070)
Post-bronchodilator FEV_1 , % predicho	45,7 %	45,5 %	45,4 %
GOLD 2, n (%)	1535 (37%)	1455 (35%)	729 (35%)
GOLD 3, n (%)	1934 (47%)	2031 (49%)	1017 (49%)
GOLD 4, n (%)	666 (16%)	639 (15%)	319 (15%)
CAT (SD)	20.1 (6.1)	20.1 (6.1)	20.2 (6.2)
Exacerbation history			
1 moderada n (%)	1198 (29%)	1242 (30%)	616 (30%)
≥ 2 moderada o ≥ 1 grave n (%)	2953 (71%)	2892 (70%)	1454 (70%)
ICS + LAMA + LABA	1577 (38%)	1562 (38%)	822 (39%)
ICS + LABA	1212 (30%)	1170 (28%)	574 (27%)
LAMA + LABA	330 (8%)	308 (7%)	163 (8%)

IMPACT

triple vs LAMA/LABA

triple vs LABA/CI



Efecto de UMEC/VI/FLU sobre la tasa de exacerbaciones moderadas/graves vs VI/FLU o UMEC/VI tras 52 semanas

Data from the intent-to-treat population.
UMEC, umecldinium bromide; VI, vilanterol; FLU, fluticasone furoate; RR, rate ratio; CI, confidence interval.
Lipson DA, et al. N Engl J Med 2018; 378: 1671–1680.

IMPACT

triple vs LAMA/LABA

triple vs LABA/CI

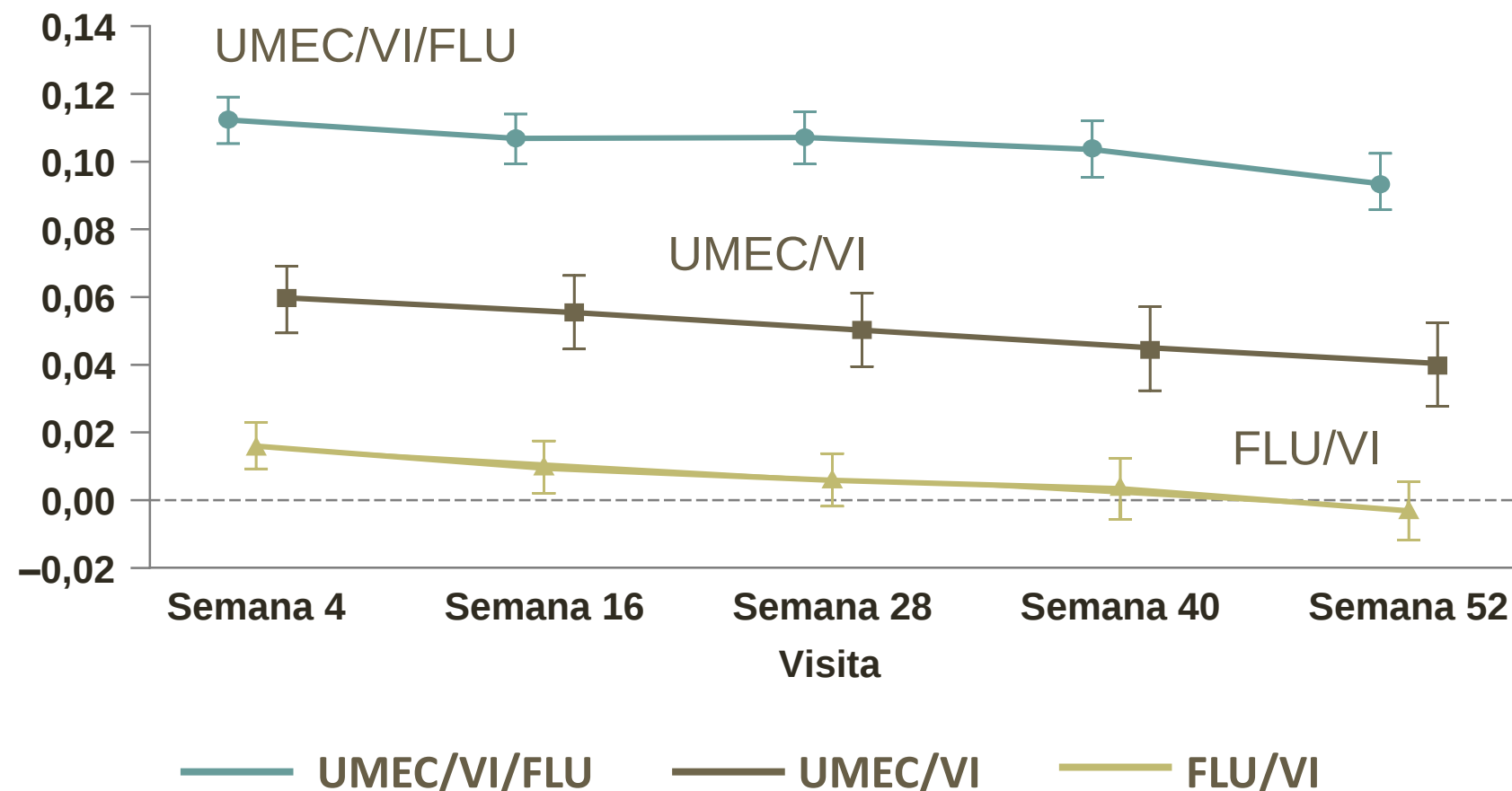
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD

David A. Lipson, M.D., Frank Barnhart, D.V.M., Noushin Brealey, M.D., Jean Brooks, M.Sc., Gerard J. Criner, M.D., Nicola C. Day, Ph.D., Mark T. Dransfield, M.D., David M.G. Halpin, M.D., MeiLan K. Han, M.D., C. Elaine Jones, Ph.D., Sally Kilbride, M.Sc., Peter Lange, M.D., David A. Lomas, M.D., Ph.D., Fernando J. Martinez, M.D., Dave Singh, M.D., Maggie Tabberer, M.Sc., Robert A. Wise, M.D., and Steven J. Pascoe, M.B., B.S., for the IMPACT Investigators

Cambio medio de MC (IC al 95%) frente al valor basal en FEV₁ en la Semana 52



-54 ml
en la Semana 52
p < 0,001

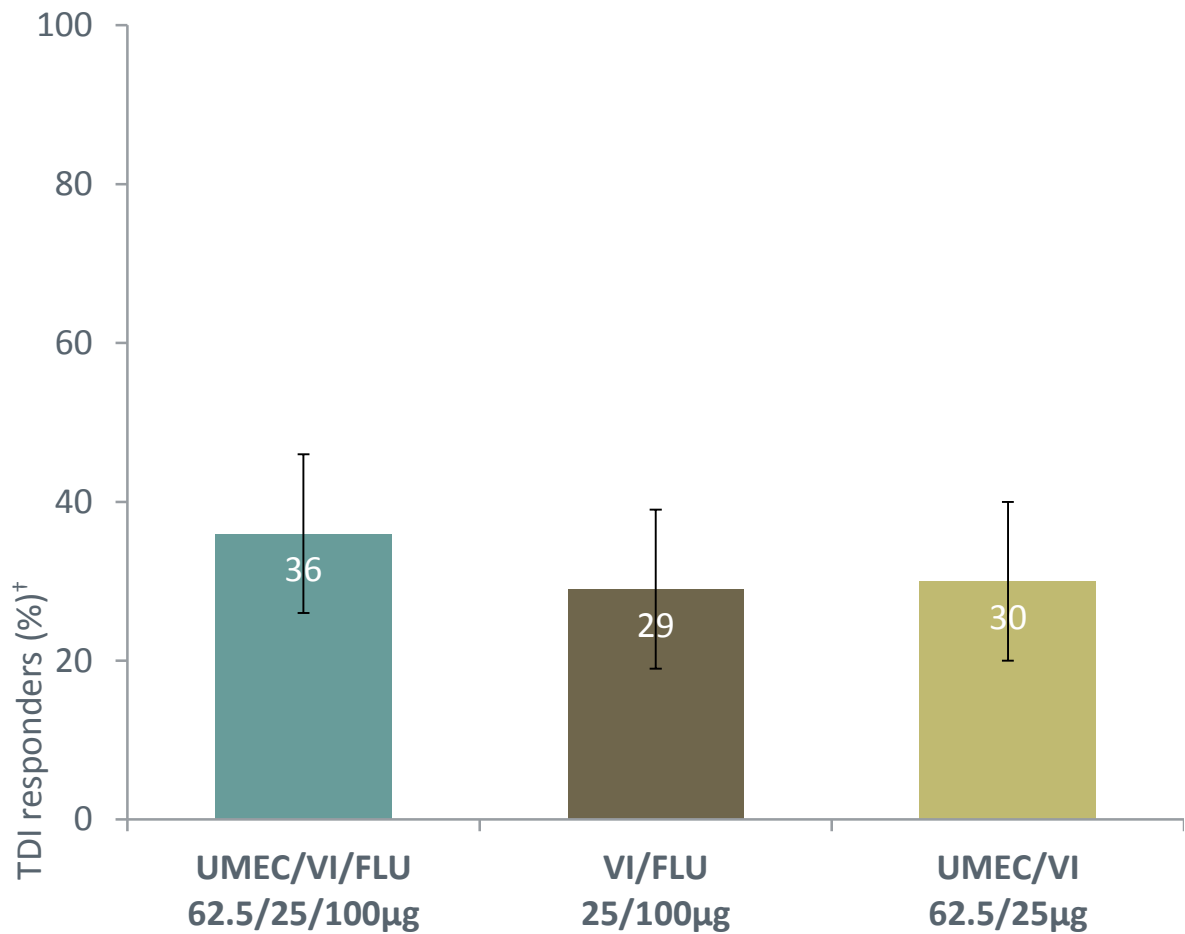
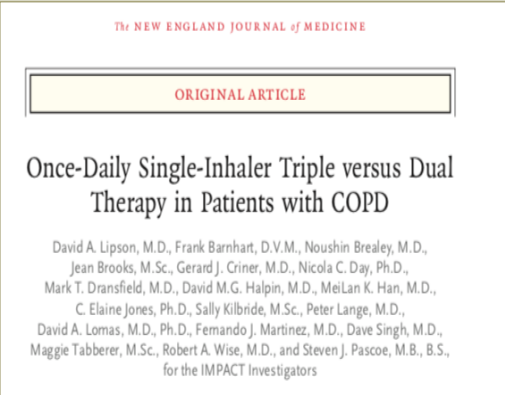
-97 ml
en la Semana 52
p < 0,001

Efecto de UMEC/VI/FLU sobre función pulmonar vs UMEC/VI o FLU/VI en la semana 52

IMPACT

triple vs LAMA/LABA

triple vs LABA/CI



La tasa de respondedores (TDI) fue más alta para UMEC/VI/FLU

- (OR: 1.36 [95% CI: 1.19 to 1.55]; $p < 0.001$) vs VI/FLU
- (OR: 1.33 [95% CI: 1.13 to 1.57]; $p < 0.001$) vs UMEC/VI

Efecto de UMEC/VI/FLU sobre la disnea vs VI/FLU o UMEC/VI en la semana 52*

*Data from a subset of 5058 patients. †Responder defined as TDI focal score increase ≥ 1 unit from baseline.
UMEC, umeclidinium bromide; VI, vilanterol; FLU, fluticasone furoate; TDI, Transition Dyspnoea Index; OR, odds ratio, CI, confidence interval.
Lipson DA, et al. N Engl J Med 2018; 378: 1671–1680.

IMPACT

triple vs LAMA/LABA

triple vs LABA/CI

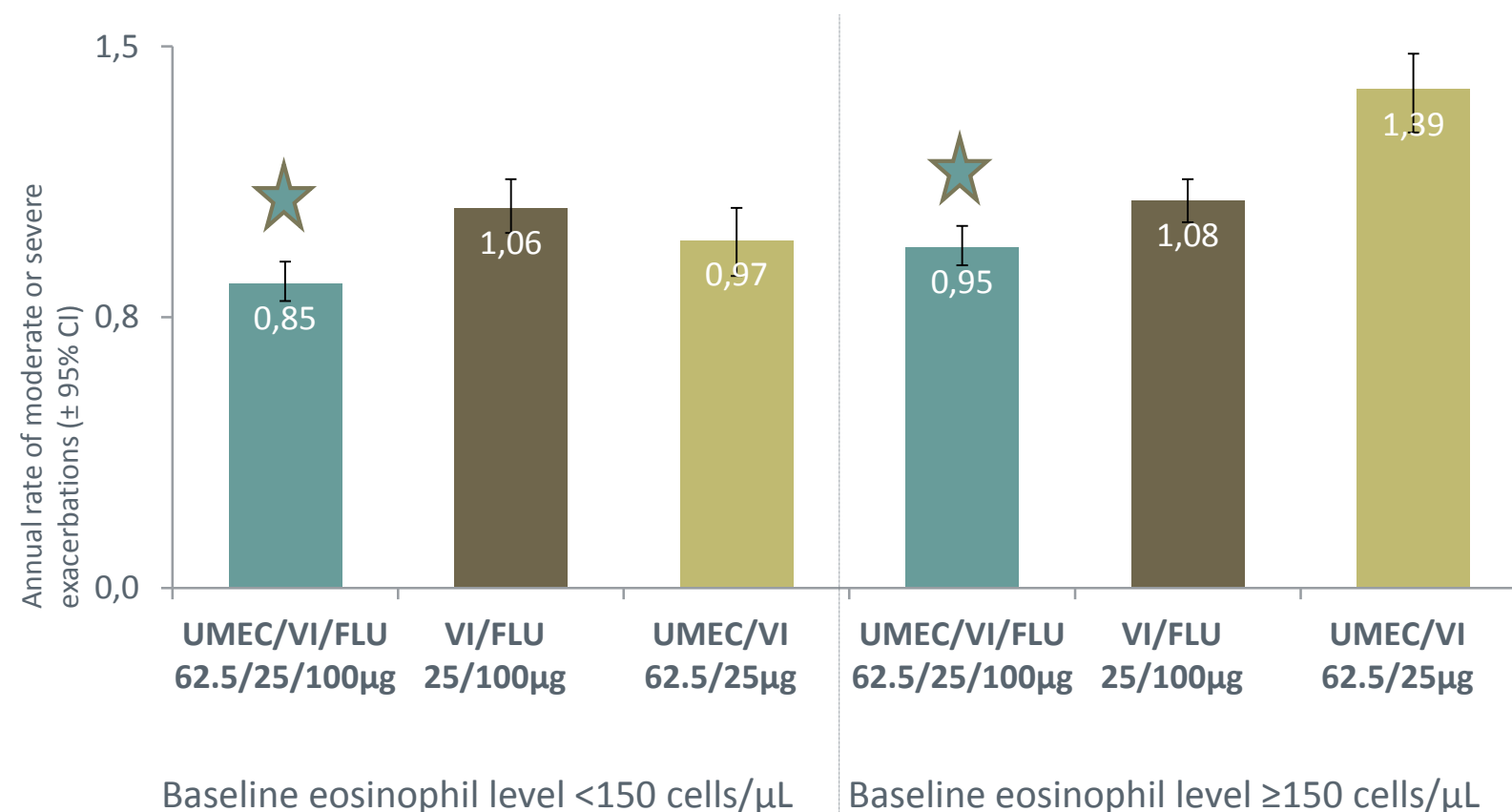
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD

David A. Lipson, M.D., Frank Barnhart, D.V.M., Noushin Brealey, M.D., Jean Brooks, M.Sc., Gerard J. Criner, M.D., Nicola C. Day, Ph.D., Mark T. Dransfield, M.D., David M.G. Halpin, M.D., MeiLan K. Han, M.D., C. Elaine Jones, Ph.D., Sally Kilbride, M.Sc., Peter Lange, M.D., David A. Lomas, M.D., Ph.D., Fernando J. Martinez, M.D., Dave Singh, M.D., Maggie Tabberer, M.Sc., Robert A. Wise, M.D., and Steven J. Pascoe, M.B., B.S., for the IMPACT Investigators

Efecto de UMEC/VI/FLU sobre la tasa de exacerbaciones moderadas/graves vs VI/FLU o UMEC/VI tras 52 semanas por nivel de eosinófilos



❖ La tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves fue menor con UMEC/VI/FLU vs VI/FLU o UMEC/VI, independientemente del número de eosinófilos.

❖ Mayor reducción (no significativa) con UMEC/VI/FLU vs UMEC/VI en pacientes con niveles de eosinófilos más altos ($\geq$ 150 cells/ μ L)

IMPACT

triple vs LAMA/LABA

triple vs LABA/CI

Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD

David A. Lipson, M.D., Frank Barnhart, D.V.M., Noushin Brealey, M.D., Jean Brooks, M.Sc., Gerard J. Criner, M.D., Nicola C. Day, Ph.D., Mark T. Dransfield, M.D., David M.G. Halpin, M.D., MeiLan K. Han, M.D., C. Elaine Jones, Ph.D., Sally Kilbride, M.Sc., Peter Lange, M.D., David A. Lomas, M.D., Ph.D., Fernando J. Martinez, M.D., Dave Singh, M.D., Maggie Tabberer, M.Sc., Robert A. Wise, M.D., and Steven J. Pascoe, M.B., B.S., for the IMPACT Investigators

Reducción del
Riesgo Relativo:

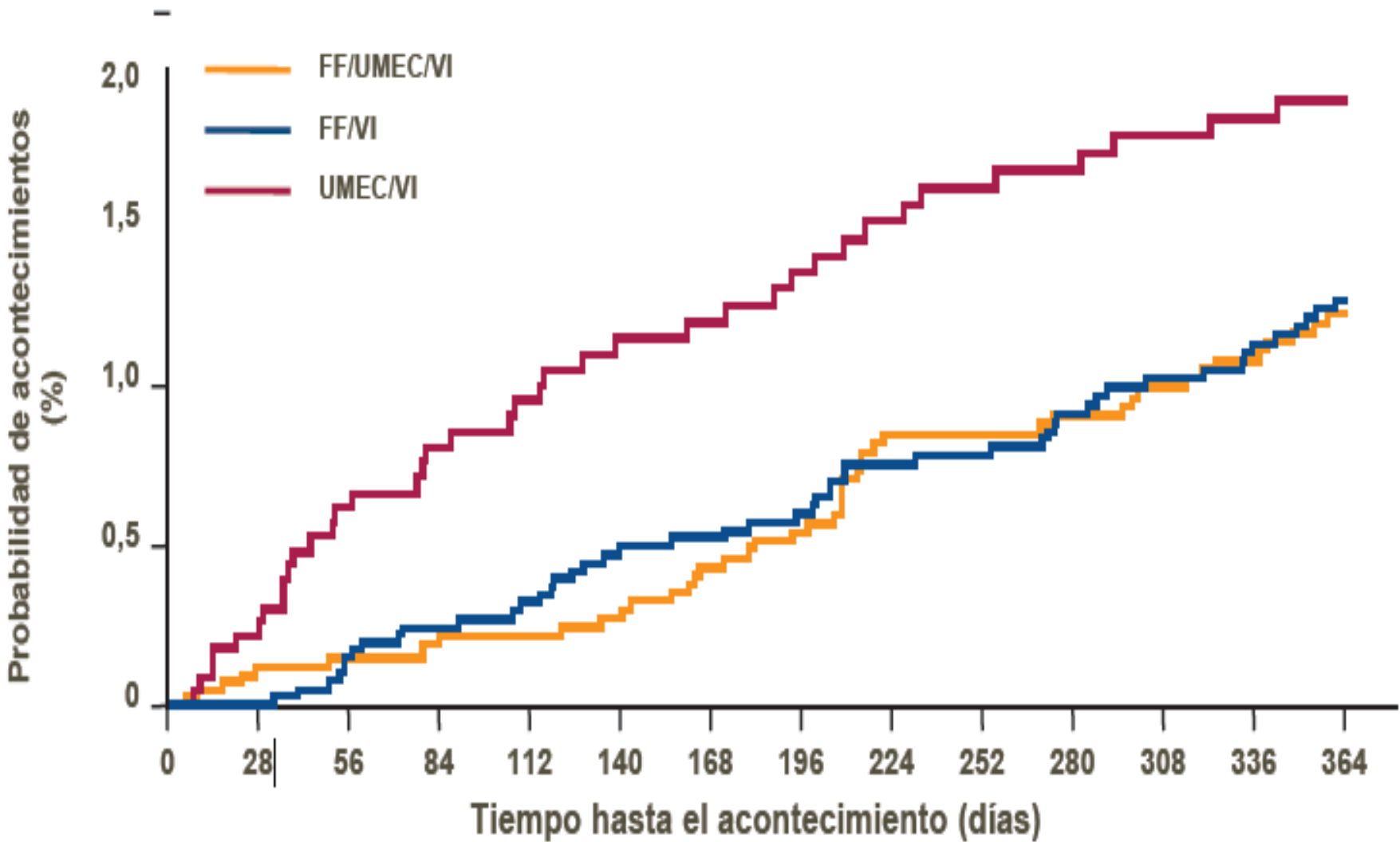
FF/UMEC/VI
vs UMEC/VI

42.1%

HR 0.58

(95% CI: 0.38,
0.88)

$p = 0.011$



Número de sujetos en riesgo

FF/UMEC/VI	4151	4082	3988	3898	3838	3752	3714	3690	3613	3581	3545	3486	3454	3346
FF/VI	4134	3984	3798	3694	3619	3496	3443	3391	3291	3258	3230	3182	3152	3044
UMEC/VI	2070	1993	1880	1820	1769	1713	1685	1656	1612	1595	1578	1548	1531	1485

Mortalidad

IMPACT

triple vs LAMA/LABA

triple vs LABA/CI

Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD

David A. Lipson, M.D., Frank Barnhart, D.V.M., Noushin Brealey, M.D., Jean Brooks, M.Sc., Gerard J. Criner, M.D., Nicola C. Day, Ph.D., Mark T. Dransfield, M.D., David M.G. Halpin, M.D., MeiLan K. Han, M.D., C. Elaine Jones, Ph.D., Sally Kilbride, M.Sc., Peter Lange, M.D., David A. Lomas, M.D., Ph.D., Fernando J. Martinez, M.D., Dave Singh, M.D., Maggie Tabberer, M.Sc., Robert A. Wise, M.D., and Steven J. Pascoe, M.B., B.S., for the IMPACT Investigators

Neumonías

Table 3. Adverse Events of Special Interest in the Intention-to-Treat Population.*						
Event	Triple Therapy (N = 4151)		Fluticasone Furoate–Vilanterol (N = 4134)		Umeclidinium–Vilanterol (N = 2070)	
	No. of Patients (%)	Rate per 1000 Patient-Yr (No. of Events)	No. of Patients (%)	Rate per 1000 Patient-Yr (No. of Events)	No. of Patients (%)	Rate per 1000 Patient-Yr (No. of Events)
Anticholinergic syndrome	184 (4)	60.8 (226)	140 (3)	47.1 (163)	70 (3)	47.7 (81)
Asthma or bronchospasm	27 (<1)	7.5 (28)	34 (<1)	10.1 (35)	16 (<1)	9.4 (16)
Cardiovascular effects	450 (11)	167.2 (621)	430 (10)	157.0 (543)	224 (11)	166.6 (283)
Cardiac arrhythmia	153 (4)	50.9 (189)	161 (4)	51.5 (178)	81 (4)	51.2 (87)
Cardiac failure	138 (3)	42.5 (158)	126 (3)	42.8 (148)	68 (3)	44.8 (76)
CNS hemorrhages and cerebrovascular conditions	41 (<1)	12.1 (45)	28 (<1)	9.3 (32)	11 (<1)	6.5 (11)
Hypertension	113 (3)	35.5 (132)	115 (3)	35.0 (121)	54 (3)	34.2 (58)
Ischemic heart disease	80 (2)	26.1 (97)	57 (1)	18.5 (64)	47 (2)	30.6 (52)
Lower respiratory tract infection, excluding pneumonia	200 (5)	63.0 (234)	199 (5)	69.7 (241)	108 (5)	76.0 (129)
Pneumonia	317 (8)	95.8 (356)	292 (7)	96.6 (334)	97 (5)	61.2 (104)
Urinary retention	8 (<1)	2.7 (10)	12 (<1)	3.5 (12)	9 (<1)	5.3 (9)

Mayor riesgo de neumonía en los pacientes con triple terapia/LABA +CI vs LABA/LAMA (HR 1.53; 95% CI 1.22 to 1.92; p<0.001)

IMPACT

triple vs LAMA/LABA triple vs LABA/CI

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD

David A. Lipson, M.D., Frank Barnhart, D.V.M., Noushin Brealey, M.D., Jean Brooks, M.Sc., Gerard J. Criner, M.D., Nicola C. Day, Ph.D., Mark T. Dransfield, M.D., David M.G. Halpin, M.D., MeiLan K. Han, M.D., C. Elaine Jones, Ph.D., Sally Kilbride, M.Sc., Peter Lange, M.D., David A. Lomas, M.D., Ph.D., Fernando J. Martinez, M.D., Dave Singh, M.D., Maggie Tabberer, M.Sc., Robert A. Wise, M.D., and Steven J. Pascoe, M.B., B.S., for the IMPACT Investigators

CONCLUSIONES

- Triple terapia disminuye la tasa de exacerbaciones moderadas-graves
- Mejora la disnea y función pulmonar
- Independientemente del número de eosinófilos
- Mayor de riesgo de neumonías vs LABA/LAMA

Índice



- ❑ Triple Terapia
- ❑ Indicaciones según GOLD 2019
- ❑ Evidencia/estudios
- ❑ Otros aspectos

¿Otros aspectos/ventajas?



- ❑ Disminuir número de fármacos/dispositivos
- ❑ Adherencia como elemento clave en la eficacia del tratamiento
- ❑ Concentrar aprendizaje en 1 técnica de inhalación

¿Otros aspectos/ventajas?

International Journal of COPD

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

A randomized, open-label, single-visit, crossover study simulating triple-drug delivery with Ellipta compared with dual inhaler combinations in patients with COPD

Menos errores
con 1 único
dispositivo

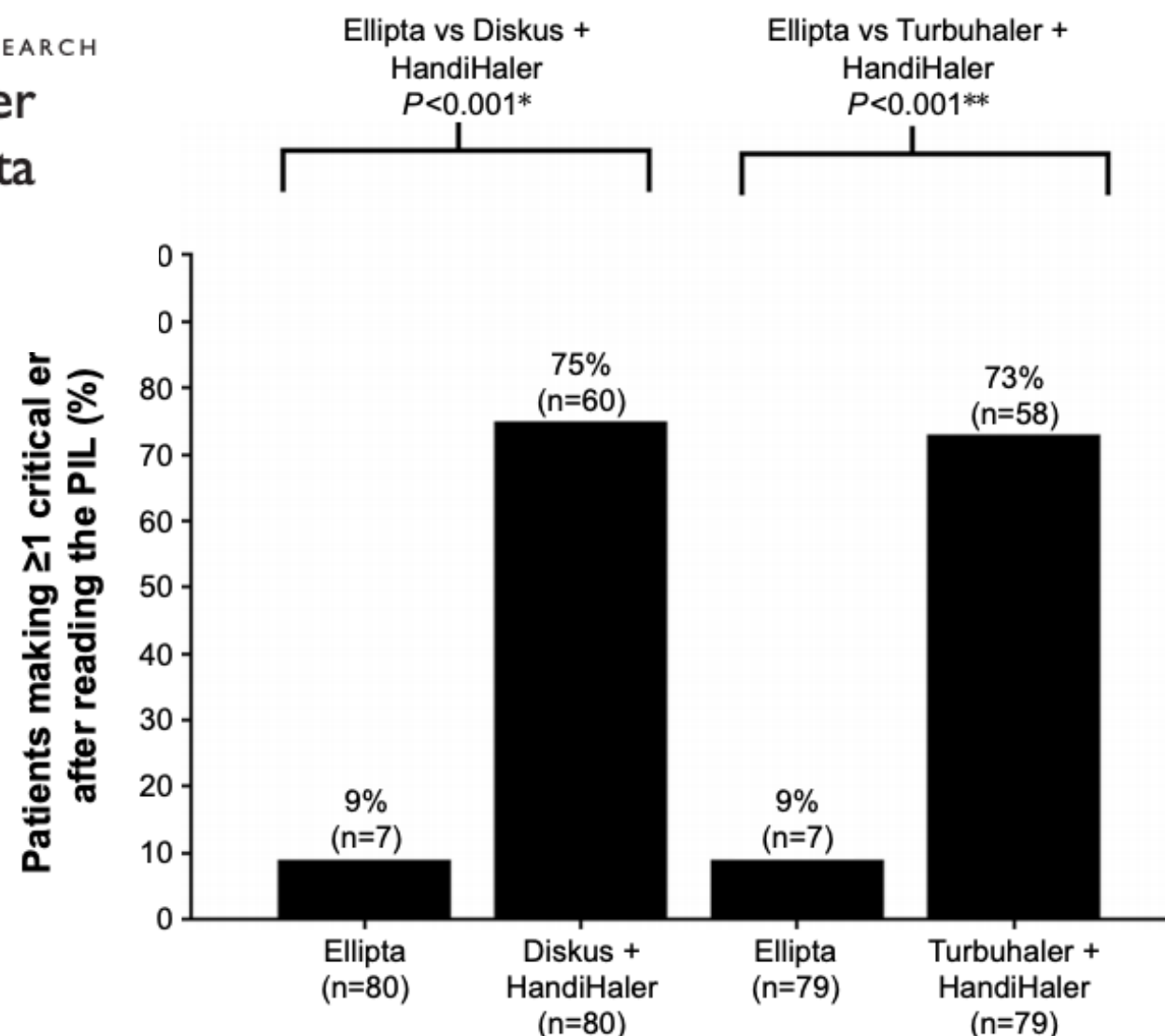


Figure 1 Proportion of patients with at least one critical inhaler error in substudy 1 (Ellipta vs Diskus + HandiHaler) and substudy 2 (Ellipta vs Turbuhaler + HandiHaler) after reading the PIL (ITT population).

Notes: *Odds ratio: 29.114 (95% CI: 11.047, ∞). **Odds ratio: 27.744 (95% CI: 10.512, ∞).

Abbreviations: ITT, intent to treat; PIL, patient information leaflet.

Conclusiones

- ❑ Eficacia en mejora de función pulmonar y en reducción de riesgo de exacerbaciones
- ❑ ¿Para que pacientes?
 - ❑ Exacerbadores/sintomáticos
 - ❑ ↑ Eosinófilos
- ❑ Valorar simplificación de tratamiento
 - ❑ ¿Adherencia? Disminuir número de fármacos/dosis/dispositivos
 - ❑ Nuevos estudios



Gracias