

Il ruolo della triplice terapia nella BPCO

The role of triple therapy in COPD

Claudio Micheletto

UOC di Pneumologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Riassunto

La triplice terapia per la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) include un corticosteroide inalatorio (ICS), un β_2 -agonista a lunga durata d'azione (LABA) e un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) assunti in combinazione, in un unico inalatore. La triplice terapia è raccomandata dalla *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) per pazienti che hanno ricorrenti esacerbazioni nonostante un trattamento regolare con una duplice broncodilatazione o con una combinazione di LABA/ICS. Dati consistenti hanno dimostrato che la combinazione LABA/LAMA/ICS, rispetto agli altri trattamenti, ha migliori effetti sul FEV₁, sui sintomi, sulla qualità di vita e sulla tolleranza allo sforzo. Il ruolo della triplice terapia nella riduzione delle riacutizzazioni è ancora dibattuto, ma alcuni *trial* condotti negli ultimi anni hanno chiarito l'uso corretto della triplice terapia nella BPCO.

Tre studi fondamentali sono stati condotti per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'extrafine Beclometasone/Formoterolo Fumarato/Glicopirronio Bromuro (BDP/FF/GB) verso differenti opzioni di trattamento per la BPCO: extrafine BDP/FF/GB è stato confrontato con una combinazione ICS/LABA (BDP/FF) nello studio TRILOGY; a una monoterapia con un LAMA (Tiotropio, TIO) e una estemporanea triplice combinazione di ICS/LABA + LAMA (BDP/FF - TIO) nello studio TRINITY; a una inalazione giornaliera di LABA/LAMA (Indacaterolo/Glicopirronio, IND/GLY) nello studio TRIBUTE. Un'altra triplice terapia con Fluticasone Furoato/Umeclidinio/Vilanterolo (FF/UMEC/VI) è stata recentemente testata in due studi che includevano pazienti con BPCO. Lo studio FULFIL ha confrontato l'efficacia della triplice terapia FF/UMEC/VI con l'associazione ICS/LABA budesonide/formoterolo, mentre lo studio IMPACT ha confrontato il tasso di riacutizzazioni moderate e severe tra il singolo inalatore FF/UMEC/VI ed il singolo inalatore FF/VI o UMEC/VI.

Parole chiave: BPCO, triplice terapia, riacutizzazioni

Summary

Triple inhaled therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) includes an Inhaled Corticosteroid (ICS), a Long-Acting β_2 -Agonist (LABA) and a Long-Acting Muscarinic Antagonist (LAMA) taken in combination. Triple therapy is recommended by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) for patients who experience recurrent exacerbations despite treatment with either a dual bronchodilator or LABA/ICS combination. There is consistent evidence that the LABA/LAMA/ICS combination has significantly greater effects on trough FEV₁, symptoms, quality of life, and exercise performance compared to comparator treatments. The role of triple therapy in reducing exacerbations is still debated, but some recent trials have clarified the correct use of triple therapy in COPD.

Three pivotal studies have been conducted to evaluate the safety and efficacy of extra fine Beclomethasone/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium Bromide (BDP/FF/GB) versus different treatment options for COPD: extra fine BDP/FF/GB has been compared to an ICS/LABA (BDP/FF) combination in the TRILOGY study, to a LAMA monotherapy (Tiotropium, TIO) and an extemporaneous triple combination of ICS/LABA + LAMA (BDP/FF - TIO) in the TRINITY study, and to one inhalation of LABA/LAMA per day (Indacaterol/Glycopyrronium, IND/GLY) in the TRIBUTE study. Another triple therapy with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) was recently tested in two studies including patients with COPD. The FULFIL compared the efficacy of the triple FF/UMEC/VI therapy to the ICS/LABA association budesonide/formoterol, while the IMPACT study compared the rate of moderate and severe exacerbations between single-inhaler FF/UMEC/VI and single-inhaler FF/VI or UMEC/VI.

Key words: COPD, triple therapy, exacerbations

Ricevuto il 21-10-2019

Accettato il 20-2-2020

Corrispondenza

Claudio Micheletto

UOC di Pneumologia, Azienda Ospedaliera
Universitaria Integrata

Borgo Trento, p.le A. Stefani 1, 37126 Verona
claudio.micheletto@univr.it

Conflitto di interessi

L'autore dichiara di avere avuto rapporti di finanziamento con Astrazeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Laboratori Guidotti, Menarini, Novartis, Zambon.

Come citare questo articolo:

Micheletto C. Il ruolo della triplice terapia nella BPCO. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2020;35:19-28. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A005>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia progressiva caratterizzata dalla presenza di sintomi respiratori persistenti, come ad esempio dispnea, tosse persistente, secrezioni e frequenti riacutizzazioni¹. Gli obiettivi del trattamento farmacologico della BPCO sono il miglioramento dei sintomi, della qualità di vita e della tolleranza all'esercizio; la riduzione della frequenza e della severità delle riacutizzazioni¹. Le riacutizzazioni hanno un ruolo chiave nella storia naturale della BPCO^{2,3} poiché hanno un impatto negativo sulla qualità di vita⁴, sul declino della funzionalità respiratoria^{5,6}, sulla mortalità⁷ e sull'impatto socio-economico, in particolare se consideriamo le ospedalizzazioni e le comorbidità^{8,9}. Il documento della *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) ha inserito specifiche raccomandazioni per questi pazienti, con l'obiettivo di ridurre il rischio di eventi futuri¹. Secondo la maggior parte delle raccomandazioni e delle linee guida internazionali, il trattamento farmacologico per un paziente a rischio di riacutizzazioni include un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) o una combinazione di un LAMA con un broncodilatatore a lunga durata d'azione β_2 -adrenergico (LABA) o una combinazione di un LABA con corticosteroidi inalatori (ICS).

Nella pratica clinica, questi pazienti sono spesso trattati con una triplice terapia estemporanea che consiste in un ICS, un LABA e un LAMA¹⁰⁻¹². Nel Regno Unito, ad esempio, è stato dimostrato che, dal 2004 al 2009, la percentuale di pazienti severi che usavano triplice terapia è aumentata dal 25% al 59%. Inoltre, i pazienti con una BPCO lieve e moderata, sulla base della funzionalità respiratoria, assumevano una triplice terapia in una percentuale rispettivamente del 14% e 19%¹¹.

Lo scopo di questa *review* è di valutare l'efficacia della triplice terapia analizzando i dati pubblicati in letteratura.

Il ruolo della triplice terapia nella BPCO

Eterogenee classi farmacologiche con differenti meccanismi d'azione possono essere usate nella terapia inalatoria della BPCO, inducendo broncodilatazione e conseguentemente migliorando molti parametri funzionali e clinici^{13,14}. Le molecole appartengono a tre categorie: agenti antimuscarinici, β_2 -agonisti e corticosteroidi.

I broncodilatatori anticolinergici agiscono bloccando il tono colinergico endogeno. In particolare, l'innervazione vagale delle vie aeree determina una contrazione della muscolatura liscia bronchiale. L'acetilcolina può rivestire diversi ruoli in questa funzione, essendo responsabile sia come neurotrasmettitore a livello dei gangli, una funzione mediata attraverso i recettori muscarinici M1,

che come neurotrasmettitore nella giunzione neuromuscolare, determinando la contrazione della muscolatura liscia attraverso il recettore muscarinico M3¹⁵. Un altro recettore muscarinico, il recettore M2, è presente nel neurone post-gangliare dove inibisce il rilascio dell'acetilcolina. I broncodilatatori anticolinergici sono stati ideati per prevenire la contrazione della muscolatura liscia primariamente bloccando il recettore M3 nella giunzione neuromuscolare; inoltre è positivo anche un effetto sul recettore M1¹⁵. L'inibizione del recettore M2 ha effetti negativi, per cui sono stati studiati farmaci che abbiano effetti selettivi per ottenere positivi effetti clinici.

I broncodilatatori β_2 -agonisti rilasciano la muscolatura liscia bronchiale attraverso la loro azione sui recettori β_2 -adrenergici. Questi recettori, che sono presenti sulla superficie della muscolatura liscia bronchiale, sono delle G-proteine che attivano GS determinando un incremento dell'Adenosina ciclica Monofosfato (AMP), con conseguente attivazione della proteina chinasi A e successivo rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. Molte molecole appartenenti a questa classe farmacologica sono state sviluppate nelle ultime decadi, con particolare attenzione a determinate caratteristiche: velocità e durata d'azione, selettività recettoriale, efficacia e sicurezza¹⁶.

Queste due differenti classi di broncodilatatori agiscono attraverso distinti meccanismi molecolari, di conseguenza è possibile che possano interagire tra di loro ed avere un effetto potenzialmente sinergizzante. Per esempio, i broncodilatatori di una classe possono regolare l'espressione o l'attività dei recettori di un'altra classe. Inoltre, broncodilatatori di differenti classi possono agire in siti differenti all'interno dell'apparato respiratorio. In questo contesto, le vie aeree prossimali sono più dotate di recettori colinergici, mentre nelle vie aeree distali sono più frequenti i recettori β . La possibilità di usare una associazione che contenga queste due categorie farmacologiche può determinare degli importanti vantaggi clinici¹⁷.

L'infiammazione delle vie aeree può essere controllata dai corticosteroidi inalatori che inibiscono molti aspetti del processo infiammatorio modulando la trascrizione di geni anti-infiammatori e pro-infiammatori. Gli ICS si legano al recettore per i glucocorticoidi, che è localizzato nel citoplasma delle cellule obiettivo. Gli ICS si legano solo a una parte del recettore, la parte terminale C, mentre la trascrizione genetica coinvolge la parte terminale N. I corticosteroidi regolano direttamente da 10 a 100 geni per cellula, ma l'interazione con altri fattori di trascrizione regola indirettamente molti altri geni. L'effetto anti-infiammatorio più efficace degli ICS è l'inibizione della sintesi delle proteine infiammatorie, come ad esempio le citochine¹⁸. Gli ICS inducono l'espressione dei β_2 -adrenorecettori aumentandone così l'efficacia, inoltre i geni umani per i recettori β_2 hanno

tre potenziali elementi di risposta ai glucocorticoidi¹⁹. Queste tre classi di farmaci hanno un effetto sinergico aumentando l'espressione dei recettori, accentuando gli effetti anti-infiammatori e modulando il rilascio di mediatori. Il trattamento di mantenimento della BPCO consiste di un LABA e/o di un LAMA. La doppia broncodilatazione è comunemente usata nella pratica clinica. L'associazione LABA/LAMA ha una maggiore efficacia rispetto ai monocomponenti sulla funzionalità respiratoria, sui sintomi e sulle riacutizzazioni²⁰⁻²⁴, mentre l'associazione ICS/LABA ha dimostrato consistenti miglioramenti della qualità di vita e significative riduzioni delle riacutizzazioni rispetto alla monoterapia con LABA²⁵⁻²⁷.

Tripla terapia usando differenti inalatori

Molti studi clinici hanno precedentemente confrontato una triplice terapia estemporanea, vale a dire con due differenti inalatori, con altri trattamenti. La triplice estemporanea è generalmente costituita da un inalatore che contiene una associazione ICS/LABA e un secondo inalatore che contiene un LAMA. Questi studi differiscono considerevolmente in termini di durata, trattamenti di confronto, caratteristiche demografiche dei pazienti e tipologia degli inalatori. Nei diversi studi clinici è risultato sicuramente evidente che la combinazione estemporanea ICS/LABA/LAMA migliora in modo significativo il FEV₁ basale rispetto a più trattamenti di confronto²⁸⁻³⁸ con una differenza media di circa 100 mL, il valore della minima differenza clinica. La triplice terapia ha ridotto in modo evidente l'iperinflazione e le misure della conduttanza specifica delle vie aeree, confrontata con LAMA in monoterapia o con le associazioni ICS/LABA. Tuttavia, la triplice terapia estemporanea non ha fornito prove convincenti e consistenti sulla prevenzione delle riacutizzazioni. In alcuni casi³⁰⁻³³ si è verificata una significativa riduzione, mentre in altri studi di confronto non sono state dimostrate significative differenze tra le varie strategie terapeutiche²⁸⁻³¹. I criteri per identificare e definire le esacerbazioni, la differenza nei criteri di inclusione e la durata del *follow-up* possono influenzare questi dati.

Tripla terapia in un singolo inalatore: combinazione di Beclometasone Dipropionato, Formoterolo Fumarato e Glicopirronio Bromuro

L'associazione Beclometasone Dipropionato (BDP)/Formoterolo Fumarato (FF) è una combinazione ICS/LABA (100/6 mg/puff) che è autorizzata per il trattamento

della BPCO, disponibile sia come polvere inalatoria (*Dry Powdered Inhaler*, DPI) che come spray predosati (*pressurized Metered Dose Inhaler*, pMDI)³⁹. Questo tipo di formulazione è stata definita *extrafine* per l'ottimizzazione della distribuzione di particelle < 2 nelle piccole vie aeree⁴⁰. Una nuova combinazione a dosi fisse di BDP/FF/GB è stata sviluppata in una soluzione con idrofluoroalcani (HFA), utilizzata in un pMDI, con una dose nominale per somministrazione di 100, 6 e 12,5 µg di BDP, FF e GB rispettivamente. La formulazione *extrafine* è composta da particelle con un diametro di massa mediana aerodinamica di 1,1 µm per tutte le tre molecole. Questa triplice terapia è somministrata con due puff due volte al giorno (*Bis in Die* - BID) (dose totale giornaliera: 400, 24 e 50 µg espresse come dose erogata di BDP, FF e GB)⁴⁰.

Per valutare l'efficacia e la sicurezza di BDP/FF/GB, tre studi sono stati condotti confrontando la triplice terapia *extrafine* ad altri trattamenti standard per la BPCO. Lo studio TRILOGY ha confrontato BDP/FF/GB con BDP/FF⁴¹; lo studio TRINITY ha confrontato BDP/FF/GB alla triplice terapia estemporanea con due inalatori diversi, vale a dire BDP/FF con pMDI più TIO con inalatore *HandiHaler*[®]⁴²; infine lo studio TRIBUTE ha confrontato BDP/FF/GB con una inalazione giornaliera di IND/GLY (Tab. I)⁴³.

Le popolazioni di questi tre studi sono simili perché sono stati utilizzati i medesimi criteri di inclusione (Tab. II): pazienti sintomatici, almeno una riacutizzazione nell'anno precedente, ostruzione di grado severo: FEV₁ < 50%. Sono stati inclusi pazienti candidati a una triplice terapia, che non doveva essere mai stata assunta nel periodo precedente.

Funzionalità respiratoria

I tre studi con la triplice terapia in un singolo inalatore in formulazione *extrafine* hanno confermato la superiorità, confrontata con la monoterapia o con l'associazione LABA/LAMA o LABA/ICS, dell'effetto sulla funzionalità respiratoria. Nel TRILOGY, l'*extrafine* BDP/FF/GB è risultato superiore a BDP/FF sia per il FEV₁ pre-dose (differenza media 81 mL [95% CI 0,052; 0,109]; p < 0,001) che per il FEV₁ due ore dopo la dose del farmaco (differenza media 117 mL [95% CI 0,086; 0,147]; p < 0,001) alla settimana 26. BDP/FF/GB è risultato superiore a BDP/FF per entrambi gli obiettivi funzionali, vale a dire il FEV₁ pre- e post-farmaco⁴¹.

Nel TRINITY, l'*extra fine* BDP/FF/GB è risultato superiore al TIO alla settimana 52 per il FEV₁ pre-dose, con una differenza media di 0,061 L (95% CI 0,037; 0,086, p < 0,001). Nessuna differenza è stata notata tra tripla fissa e tripla estemporanea (-0,003 L [95% CI -0,033;

Tabella I. Disegno degli studi con triplice terapia Beclometasone Dipropionato, Formoterolo Fumarato e Glicopirronio Bromuro (BDP/FF/GB) con un singolo inalatore.

Studio	Run-in 2 settimane	Trattamento 1 anno	Riduzione delle esacerbazioni
• TRILOGY N = 1.368	BDP/FF/GLY	BDP/FF/GLY BDP/FF	23%
• TRINITY N = 2.691	Tiotropio	BDP/FF/GLY Tiotropio Open Triple	20% Nessuna differenza
• TRIBUTE N = 1.532	Ind/Gly	BDP/FF/GLY Ind/Gly	15%

Tabella II. Principali criteri di inclusione degli studi TRILOGY⁴¹, TRINITY⁴² e TRIBUTE⁴³.

• Età ≥ 40 anni
• Diagnosi di BPCO di almeno 12 mesi prima dello <i>screening</i>
• Fumatori o ex-fumatori con una storia di almeno 10 <i>pack-year</i>
• FEV ₁ < 50% post-broncodilatatore e FEV ₁ /FVC < 0,7, entro 30 min dopo 4 <i>puff</i> (4 × 100 µg) di salbutamolo pMDI
• Una storia documentata di almeno una riacutizzazione nei 12 mesi precedenti lo <i>screening</i>
• Pazienti in trattamento con una duplice terapia per almeno 2 mesi prima dello <i>screening</i> con uno dei seguenti trattamenti: – ICS + LABA – ICS + LAMA – LABA + LAMA – LAMA
• Punteggio CAT ≥ 10
• BDI <i>focal score</i> ≤ 10 ^a

^a solo nello studio TRILOGY; BDI: *Basal Dyspnea Index*, indice basale di dispnea; CAT: *COPD Assessment Test*, test di valutazione della BPCO; FEV₁: volume espiratorio forzato nel primo secondo; FVC: capacità vitale forzata; ICS: corticosteroidi inalatori; LABA: agonisti β₂ a lunga d'azione; LAMA: antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione.

0,027)⁴². La variazione media del FEV₁ rispetto al basale è risultata significativamente maggiore in coloro che sono stati trattati con BDP/FF/GB rispetto a IND/GLY alla settimana 12 e 40 nello studio TRIBUTE⁴³.

Esacerbazioni

Nello studio TRILOGY⁴¹ l'obiettivo secondario era di dimostrare la superiorità di BDP/FF/GB rispetto a BDP/FF in termini di riduzione del tasso di riacutizzazioni, intese come peggioramenti della BPCO che richiedevano l'uso di antibiotici e/o steroidi sistemici o ospedalizzazione. Nel braccio BDP/FF/GB il tasso annuale di riacutizzazioni moderate-severe è risultato di 0,41 per paziente per anno *versus* 0,53 nel braccio BDP/FF, con una corrispondente riduzione del 23% per i pazienti in triplice terapia, che avevano anche un tempo significativamente più lungo alla prima esacerbazione⁴¹. La riduzione del tasso annuo di riacutizzazioni era l'obiettivo primario nello studio TRINITY: nei pazienti trattati con extrafine BDP/FF/GB, il tasso medio di esacerbazioni era di 0,46 paziente/anno, significativamente più basso rispetto al 0,57 riscontrato nel braccio TIO. La riduzione relativa

è risultata del 20% (95% CI 0,69; 0,92; p = 0,0025). Nessuna differenza è stata riscontrata tra la triplice fissa e la triplice aperta. Considerando il sottogruppo con eosinofili elevati, la riduzione delle riacutizzazioni con le due triplici terapie è risultata ancora più evidente rispetto al braccio TIO.

Confrontate con TIO, sia la triplice fissa (BDP/FF/GB in un unico inalatore) che quella estemporanea (BDP/FF in un inalatore, TIO con un secondo inalatore) hanno dimostrato di prolungare in modo significativo il tempo al primo episodio moderato-severo. I frequenti riacutizzatori hanno registrato una riduzione del tasso di riacutizzazioni moderate-severe del 33% e del 28% rispettivamente nel confronto tra BDP/FF/GB e BDP/FF nel TRILOGY e con TIO nel TRINITY^{41,42}.

Un punto cruciale nella gestione della BPCO riguarda il confronto tra triplice terapia e doppia broncodilatazione. Lo studio TRIBUTE è stato disegnato con lo scopo di rispondere a questa domanda, con un confronto di 52 settimane tra IND/GLY una volta al giorno e BDP/FF/GB due volte al giorno, con i medesimi criteri di inclusione dei due studi precedenti⁴³. Nel braccio trattato con tri-

triplice terapia il tasso di riacutizzazioni moderate-severe è risultato di 0,50 nei confronti di 0,59 per paziente/anno nel braccio trattato con doppia broncodilatazione (*adjusted ratio* = 0,848; *p* = 0,043), con una riduzione del 15%.

Sintomi e stato di salute

Solo nel TRILOGY è stato utilizzato il punteggio specifico *Transitional Dyspnea Index* (TDI) per misurare la dispnea ⁴¹; BDP/FF/GB ha determinato, anche se in modo non statisticamente significativo, un miglioramento con una differenza media tra trattamenti di 0,21 unità (95% CI -0,08; 0,51). Il punteggio TDI alla settimana 26 ha dimostrato un importante miglioramento clinico, analizzando la percentuale di pazienti responsivi al trattamento: 57,4% con BDP/FF/GB, 51,8% con BDP/FF (*p* = 0,027).

Nello studio TRINITY entrambi i trattamenti hanno migliorato il punteggio totale del SGRQ alla settimana 52, confrontati con TIO ⁴². BDP/FF/GB e BDP/FF più TIO hanno determinato un miglioramento della qualità di vita, misurata con il SGRQ, più evidente rispetto al solo TIO alla settimana 26 e 52. La triplice ha dimostrato un miglioramento del punteggio SGRQ significativamente migliore anche rispetto a IND/GLY in tutte le visite dello studio ⁴².

Effetti collaterali

In questi studi è stata anche valutata la sicurezza, senza riscontrare differenze significative tra trattamenti. In letteratura recentemente è stata spesso dibattuta la possibile correlazione tra uso di ICS ed insorgenza di polmonite nei pazienti BPCO ⁴⁴. Nel TRILOGY e nel TRINITY il tasso di polmoniti è risultato inferiore al 3% in ciascun gruppo ^{41,42}. Nell'analisi integrata, il tasso di polmoniti è risultato di 32,9/1.000 pazienti-anno, rispetto a 28,8/1.000 nella popolazione trattata con BDP/FF, 20,5/1.000 nella popolazione che assumeva TIO e 25,2/1.000 nei pazienti che assumevano una triplice estemporanea con BDP/FF più TIO. Considerando il numero cumulativo di riacutizzazioni, l'incidenza delle polmoniti è minima rispetto al numero di esacerbazioni moderate-severe. Per quanto riguarda la sicurezza, l'analisi complessiva dei tre studi ha dimostrato che la triplice terapia ha una incidenza del 2,9%, assolutamente sovrapponibile a quella delle altre strategie terapeutiche ^{41,42}. L'incidenza degli eventi avversi nel TRIBUTE era simile tra i due bracci dello studio e la severità della maggior parte degli eventi era lieve o moderata ⁴³. Il tasso di polmoniti era del 4% in entrambi i gruppi, con 28 e 27 casi rispettivamente nel gruppo BDP/FF/GB e nel gruppo IND/GLY. La diagnosi di polmonite è stata verifi-

cata sulla base di un controllo radiologico nell'80% dei casi, dimostrando 24 polmoniti nella triplice terapia e 26 polmoniti nella duplice terapia LABA/LAMA.

Triplice terapia in un singolo inalatore: combinazione a dose fissa di Fluticasone Furoato, Umeclidinio e Vilanterolo

Una nuova terapia di combinazione è con Umeclidinio/Fluticasone Furoato e Vilanterolo (UMEC/FF/VI) in un unico inalatore *Ellipta*.

FF ha una struttura simile a FP, ma con differente farmacodinamica. FF tende a preservare l'integrità epiteliale e a ridurre la permeabilità cellulare a seguito di vari danni meccanici e chimici, confrontato con altri corticosteroidi, con una maggiore ritenzione tissutale ⁴⁵.

UMEC ha un antagonismo competitivo per i recettori muscarinici confrontato con il carbacolo in tessuto umano bronchiale isolato, che può essere reversibile in modo concentrazione-dipendente e può essere assunto in mono-somministrazione giornaliera ⁴⁶.

VI è un potente e selettivo β_2 -agonista con una attività di 24 ore. È stato sviluppato in combinazione con FF per il trattamento dell'asma bronchiale e con UMEC per il trattamento della BPCO. Ha un picco di concentrazione di 10 minuti con rapidità di azione e un buon profilo di tollerabilità per il minimo assorbimento sistemico. I suoi cataboliti continuano ad agire con una lunga durata d'azione ⁴⁷. Confrontato con il salmeterolo, VI ha una più rapida durata d'azione, confrontato con salmeterolo e formoterolo per il trattamento della BPCO. VI ha un picco di concentrazione a 10 minuti con rapidità d'azione e buon profilo di tollerabilità per il minimo assorbimento sistemico. I suoi cataboliti continuano ad agire con una prolungata durata d'azione ⁴⁷. Confrontato con il salmeterolo, VI ha una più rapida insorgenza ed una più prolungata durata d'azione ⁴⁸.

Non sono state riscontrate significative variazioni farmacocinetiche della triplice terapia con FF, UMEC e VI in un unico inalatore confrontata con la terapia separata di FF/VI e UMEC/VI, con una sostanziale equivalenza nella dose rilasciata a livello polmonare e nella sicurezza ⁴⁹.

Ellipta è il nuovo inalatore a polveri secche con il quale viene somministrata la triplice UMEC/FF/VI, che ha dimostrato di rilasciare la dose corretta dei tre componenti ogni volta che il paziente attiva il flusso, con una resistenza medio-bassa ed un sistema di conteggio delle dosi ⁵⁰.

La tripla terapia con FF/UMEC/VI è stata recentemente testata in due studi clinici (Tab. III), che hanno incluso

pazienti con BPCO trattati con FF alla dose di 100 mg, UMEC alla dose di 62,5 µg e VI alla dose di 25 µg⁵¹⁻⁵³. I criteri di inclusione sono evidenziati nella Tabella IV.

Funzionalità respiratoria

Per la prima volta il miglioramento consentito da FF/UMEC/VI in termini di funzionalità respiratoria confrontato con ICS/LABA è stato dimostrato nello studio FULFIL. Dopo la randomizzazione, i pazienti in un braccio assumevano la triplice terapia con FF/UMEC/VI, mentre nell'altro braccio erano trattati con BUD/FF 400/12 mg BID. I pazienti del primo gruppo hanno dimostrato un miglioramento della funzionalità respiratoria di 142 mL del FEV₁ alla fine delle 24 settimane, mentre nel braccio BUD/FF si è verificato un peggioramento di 29 mL del FEV₁^{51, 52}.

Anche alla settimana 52 l'effetto era positivo, visto che la variazione media del FEV₁ basale era di 126 mL (95% CI, 92,159) e -53 mL (95% CI, -87, -20) per i pazienti trattati rispettivamente con FF/UMEC/VI e BUD/FF⁵¹.

In termini di funzionalità respiratoria, valutata con la variazione media dal basale del FEV₁, nello studio IMPACT la tripla terapia è risultata più efficace di 97 mL rispetto

a FF/VI (95% CI, 85-109; p < 0,001) ed anche rispetto a UMEC/VI di 54 mL (95% CI, 39-69; p < 0,001)⁵³.

Riacutizzazioni

Lo studio IMPACT ha dato una importante risposta sull'uso di UMEC/FF/VI. Si tratta di uno studio di fase III, in doppio cieco, a tre bracci di confronto, controllato, randomizzato, multicentrico, che intendeva dimostrare come obiettivo primario la superiorità di UMEC/FF/VI in un singolo inalatore confrontato con FF/VI o UMEC/VI in termini di tasso di riacutizzazioni moderate e severe⁵³. Lo studio colma la mancanza di studi che confrontino una triplice terapia in un singolo inalatore alla duplice terapia in un singolo inalatore, con particolare rilevanza al confronto tra ICS/LABA/LAMA e l'associazione LABA/LAMA, chiarendo le indicazioni di queste due strategie per il trattamento farmacologico della BPCO.

I criteri di inclusione dello studio erano: pazienti con più di 40 anni, BPCO sintomatici (punteggio CAT ≥ 10), FEV₁ < 50% del teorico con almeno una riacutizzazione moderata o severa nei precedenti 12 mesi oppure FEV₁ tra il 50% e l'80% del teorico con almeno due

Tabella III. Disegno degli studi con Fluticasone Furoato, Umeclidinio e Vilanterolo (FF/UM/VI) in un singolo inalatore.

Studio	Run-in 2 settimane	Trattamento 1 anno	Riduzione delle esacerbazioni
• TRILOGY N = 1.368	BDP/FF/GLY	FF/UM/VI BUD/FOR (solo un sottogruppo trattato per 52 settimane)	23%
• IMPACT N = 10.355	LABA LAMA LABA/ICS	FF/UM/VI FF/VI UM/VI	15% 25%

Tabella IV. Principali criteri di inclusione degli studi FULFIL⁵¹ e IMPACT⁵³.

• Età ≥ 40 anni
• Pazienti caratterizzati da: <ul style="list-style-type: none"> – FEV₁ < 50% del teorico post-broncodilatatore e FEV₁/FVC < 0,7 entro 30 minuti dopo quattro <i>puff</i> (4 × 100 µg) di salbutamolo pMDI – una storia documentata di almeno una riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti lo <i>screening</i>
• <i>oppure</i> : <ul style="list-style-type: none"> – FEV₁ ≥ 50 - < 80% – una storia documentata di almeno due riacutizzazioni moderate o di una riacutizzazione severa nei 12 mesi precedenti lo <i>screening</i>
• I pazienti continuano ad assumere i loro farmaci durante il periodo di 2 settimane di <i>run-in</i> , che potevano includere: <ul style="list-style-type: none"> – LABA – LAMA – ICS – Da soli o in combinazione
• Punteggio CAT ≥ 10
• I pazienti dovevano essere in trattamento regolare quotidiano per la BPCO per più di tre mesi

CAT: COPD Assessment Test, test di valutazione per la BPCO; FEV₁: volume espiratorio forzato in un secondo; FVC: capacità vitale forzata; ICS: corticosteroidi inalatori; LABA: agonisti β₂ a lunga durata d'azione; LAMA: antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione.

riacutizzazioni moderate o una riacutizzazione severa nei 12 mesi precedenti lo studio. Nei due studi FULFIL e IMPACT vengono pertanto considerati pazienti che possono essere sia moderati che severi per quanto riguarda l'ostruzione bronchiale. Durante le due settimane di *run-in* prima della randomizzazione, i pazienti hanno proseguito il loro consueto trattamento, che poteva essere un LAMA, un LABA o un ICS, da soli o in combinazione. All'inizio dello studio, il 38% dei pazienti stava già assumendo una triplice terapia estemporanea con ICS, LABA e LAMA, il 29% ICS con LABA e l'8% LABA con LAMA in combinazione.

Il tasso di riacutizzazioni moderate o severe durante il trattamento è risultato di 0,91/anno per i pazienti nel braccio UMEC/FFVI, confrontato con 1,07/anno per coloro che sono stati trattati con FFVI (RR con UMEC/FFVI 0,85; 95% CI, 0,80-0,90; 15% differenza; $p < 0,001$) e 1,21/anno per i pazienti assegnati al trattamento con UMVI (RR con UMEC/FFVI, 0,75; 95% CI, 0,70-0,81; 25% differenza; $p < 0,001$). La triplice terapia con UMEC/FFVI ha così dimostrato un tasso di riacutizzazioni moderate e severe significativamente più basso rispetto alla duplice terapia con FFVI e UMEC/VI. I pazienti trattati con UMEC/FFVI hanno avuto un tasso annuo di severe riacutizzazioni durante il trattamento di 0,13, coloro che assumevano FFVI di 0,15 (95% CI, 0,76-1,01; 13% differenza; $p = 0,06$) ed i pazienti che usavano UMEC/VI 0,19 (95% CI, 0,56-0,78; 34% differenza; $p < 0,001$). Il tasso di riacutizzazioni è risultato significativamente più basso con UMEC/FFVI rispetto a UMEC/VI, ma non statisticamente rilevante confrontando la triplice terapia con FFVI⁵³.

La riduzione del tasso di riacutizzazioni moderate o severe ottenuta usando la triplice terapia invece di ICS/LABA o LABA/LAMA è risultata ancora più significativa se si considerano i livelli di eosinofili, in particolare in coloro che hanno almeno 150 eosinofili per microlitro⁵³. Il tasso annuale di riacutizzazioni moderate o severe è stato di 0,85 per i pazienti trattati con tripla terapia con eosinofili al di sotto di 150 cellule per microlitro (95% CI, 0,80-0,91), 1,06 per coloro che assumevano FFVI (95% CI, 0,99-1,14) e 0,97 nel braccio UMEC/VI (95% CI, 0,88-1,07).

Il tasso annuale di riacutizzazioni di BPCO moderate e severe nello studio FULFIL, obiettivo secondario, è risultato significativamente ridotto usando il singolo inalatore con UMEC/FFVI confrontato con BUD/FF (-35%; 95% CI, 14 - 51%; $p = 0,002$)⁵¹.

Sintomi e stato di salute

I sintomi dei pazienti sono migliorati nello studio FULFIL, che ha dimostrato una riduzione di 6,6 punti nello

specifico questionario *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) nel primo braccio di trattamento e di 4,3 punti nell'altro braccio. Si è verificata anche una significativa riduzione nell'uso di broncodilatatori al bisogno⁵¹.

Ci sono state significative differenze nello studio IMPACT tra i gruppi trattati con FFVI e UMEC/VI rispetto al gruppo trattato con la triplice terapia nel punteggio totale del SGRQ di almeno 4 punti ($p < 0,001$) per entrambi i confronti e per entrambi gli obiettivi⁵³.

Sicurezza

L'incidenza degli eventi avversi per la popolazione dello studio FULFIL, secondo l'analisi statistica *Intention to Treat* (ITT), è risultata del 38,9% per la triplice terapia e del 38,7% per la terapia di combinazione, come riportato nella specifica analisi sulla sicurezza⁵¹. Il profilo di sicurezza di UMEC/FFVI è sovrapponibile a ciascuna delle molecole che compone questa triplice terapia, ed i risultati delle 52 settimane di estensione del *trial* suggeriscono l'assenza di eventi avversi cumulativi causati dalla mono-somministrazione giornaliera. Per quanto riguarda le polmoniti, UMEC/FFVI ha dimostrato una più elevata incidenza rispetto a BUD/FOR nella popolazione ITT a 24 settimane, ma nessuna differenza nella popolazione più limitata che è stata valutata sino a 52 settimane. L'incidenza delle polmoniti nei pazienti trattati con la triplice terapia è stata del 2% sia nel periodo di 24 settimane che in quello di 52 settimane, mentre per BUD/FOR è risultato $< 1\%$ e del 2% rispettivamente durante il periodo di 24 e 52 settimane^{54,55}.

Tutti i pazienti dello studio IMPACT sono stati sottoposti ad una radiografia del torace standard prima della randomizzazione⁵³. Tutti i test radiologici, sia quelli basali che i successivi, sono stati centralizzati ed analizzati da radiologi che non erano a conoscenza del trattamento o delle informazioni cliniche. La diagnosi di polmonite e la definizione di esacerbazione spettavano allo sperimentatore ed erano soggette al suo giudizio clinico. In accordo con il protocollo, nel caso di sospetta polmonite o di riacutizzazione moderata-severa, il paziente era sottoposto ad una radiografia del torace per verificare l'eventuale presenza di un nuovo infiltrato o per meglio definire questi eventi avversi. Dopo la diagnosi di polmonite, il clinico poteva anche considerare la purulenza dell'escreato, l'aumento della tosse, la dispnea, eventuali esami di laboratorio.

Il profilo di sicurezza è risultato simile sia per la triplice che per la duplice terapia, dimostrando che non vi è alcuna differenza tra ICS, LABA e LAMA in combinazione. I pazienti che sono stati trattati con UMEC/FFVI nello studio IMPACT⁵³ hanno riportato eventi avversi

significativi nel 22% dei casi (895 pazienti), i pazienti trattati con FF/VI nel 21% dei casi (850 pazienti), i pazienti trattati con UMEC/VI nel 23% dei casi (470 pazienti). Meno dell'1% dei pazienti per ciascun braccio di trattamento, cioè 25 che assumevano FF/VI, 14 che assumevano UMEC/VI e 14 che assumevano UMEC/FF/VI, ha riportato un evento non serio relativo a un peggioramento della BPCO. L'incidenza delle polmoniti è risultata più elevata in coloro che assumevano ICS (4% per UMEC/FF/VI, 4% per FF/VI e 3% per UMEC/VI), tuttavia il rischio di incorrere in una polmonite è risultato equivalente per i pazienti che assumevano la triplice terapia rispetto a FF/VI (HR, 1,02; 95% CI, 0,87 - 1,19; $p = 0,85$).

Conclusioni

La gestione farmacologica della BPCO è cambiata radicalmente negli ultimi anni, grazie allo sviluppo di documenti e linee guida internazionali, che hanno tenuto conto delle evidenze scientifiche e della disponibilità di nuove molecole. Il documento GOLD si pone tra gli obiettivi il miglioramento dei sintomi ma soprattutto la riduzione delle riacutizzazioni, perché hanno un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti, sul declino della funzionalità respiratoria e sul rischio di mortalità. Secondo le linee guida e le raccomandazioni internazionali, il trattamento farmacologico si basa sulla severità della BPCO: al primo step è suggerito un broncodilatatore a lunga durata d'azione (un LABA o un LAMA), successivamente può essere utilizzata una combinazione di LABA/LAMA o di ICS/LABA in caso di sintomi persistenti o frequenti riacutizzazioni. Infine, una triplice terapia con ICS/LABA/LAMA è raccomandata nei pazienti più severi. Infatti, la triplice terapia con BDP/FF/GB si è dimostrata efficace nei *trial* clinici nei pazienti riacutizzatori e sintomatici, come *step up* sia dalla monoterapia con LAMA o dalla combinazione LABA/LAMA o ICS/LABA. Poiché nella pratica clinica è in incremento la terapia di associazione con LABA/LAMA e con LABA/ICS, è corretto prevedere una triplice terapia in quei pazienti che non sono controllati dalle duplici associazioni. Un'altra opzione efficace, per pazienti con sintomi persistenti e frequenti riacutizzazioni, nonostante l'uso della duplice terapia, è il nuovo trattamento con UMEC/FF/VI. L'aderenza al trattamento può essere aumentata con l'uso di una singola somministrazione giornaliera in un semplice ed efficace inalatore, inoltre il trattamento si è dimostrato efficace e sicuro anche in pazienti BPCO con varie comorbidità.

In conclusione, la tripla terapia è risultata più efficace rispetto alla duplice combinazione con LABA/LAMA o LABA/ICS e alla monoterapia con LAMA, nel ridurre il

tasso di riacutizzazioni moderate o severe nei pazienti con BPCO. I risultati degli studi clinici sono positivi anche per altri obiettivi, come la funzione respiratoria e la qualità di vita, ma i pazienti che possono beneficiare della tripla terapia devono essere attentamente identificati.

Bibliografia

- 1 Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:557-82. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
- 2 Halpin DM, Miravittles M, Metzendorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2891-908. <https://doi.org/10.2147/COPD.S139470>
- 3 Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, Quint J. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open* 2014;4:e006171. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006171>
- 4 Solem CT, Sun SX, Sudharshan L, et al. Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:641-52. <https://doi.org/10.2147/COPD.S51245>
- 5 Halpin DM, Decramer M, Celli B, et al. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:653-61. <https://doi.org/10.2147/COPD.S34186>
- 6 Wedzicha JA, Brilli SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2013;11:181. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-181>
- 7 Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Sánchez PR, et al. Severe acute exacerbation and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
- 8 Ford ES, Murphy LB, Khavjou O, et al. Total and state-specific medical and absenteeism of COPD among adult aged > 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. *Chest* 2015;147:31-45. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0972>
- 9 Mannino DM, Higuchi K, YU T-C, et al. Economic burden of COPD in the presence of comorbidities. *Chest* 2015;148:138-50. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2434>
- 10 Vestbo J, Vogelmeier C, Small M, Higgins V. Understanding the GOLD 2011 strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med* 2014;108:729-36. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.03.002>
- 11 Brusselle G, Prince D, Gruffydd-Jones, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2015;10:2207-17. <https://doi.org/10.2147/COPD.S91694>
- 12 Hahn B, Hull M, Blauer-Peterson C, et al. Rates of escalation to triple COPD therapy among incident users of LAMA and LAMA/LABA. *Respir Med* 2018;139:65-71. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.04.014>

- 13 James GD, Donaldson GC, Wedzicha JA, Nazareth I. Trends in management and outcomes of COPD patients in primary care, 2000-2009: a retrospective cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14015. <https://doi.org/10.1038/nnpj-crm.2014.15>
- 14 Calverley P, Vlies B. A rational approach to single, dual and triple therapy in COPD. *Respirology* 2016;21:581-9. <https://doi.org/10.1111/resp.12690>
- 15 Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci* 1993;52:521-7. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(93\)90310-Y](https://doi.org/10.1016/0024-3205(93)90310-Y)
- 16 Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Carvey PMA, Pride NB, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Chapman and Hall 1995, pp. 391-418.
- 17 Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. *Eur J Pharmacol* 2015;761:168-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.020>
- 18 Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998;94:557-72. <https://doi.org/10.1042/cs0940557>
- 19 Aksoy MO, Mardini IA, Yang Y, et al. Glucocorticoid effects on the beta-adrenergic receptor-adenylyl cyclase system of human airway epithelium. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:491-7. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.122154>
- 20 Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilatation with QVA 149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00200212>
- 21 Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538-46. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.06.001>
- 22 D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res* 2014;15:123-41. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0123-0>
- 23 Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD. *Eur Respir J* 2015;45:869-71. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136014>
- 24 Martinez F, Rabe KF, Fergusson GT, et al. Efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology in patients with COPD. *Chest* 2017;151:340-57. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.028>
- 25 Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:210-23. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70040-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70040-7)
- 26 Singh D, Corradi M, Spinola M, et al. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016;26:16030. <https://doi.org/10.1038/nnpj-crm.2016.30>
- 27 Keating GM, McCormack PL. Salmeterol/fluticasone propionate: a review of its use in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2007;67:2383-405. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767160-00006>
- 28 Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00152>
- 29 Singh D, Brooks J, Hagan G, et al. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63:592-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.087213>
- 30 Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50. <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0492OC>
- 31 Jung KS, Park HY, Park SY, et al.; Korea Chronic Obstructive Pulmonary disease study group. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012;106:382-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.09.004>
- 32 Manoharan A, Short PM, Andersn WJ, Lipworth BJ. Impact of long acting bronchodilators and exposure to inhaled corticosteroids on mortality in COPD: a real-life retrospective cohort study. *Lung* 2014;192:649-52. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9611-8>
- 33 Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al.; Glisten Study Group. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:519-27. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206670>
- 34 Chatterjee A, Shah M, D'Souza AO, et al. Observational study on the impact of initiating tiotropium alone versus tiotropium with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy on outcomes and costs in COPD. *Respir Res* 2012;13:15. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-15>
- 35 Lee SD, Xie CM, Yunus F, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: a randomized, multicenter study in East Asia. *Respirology* 2016;21:119-27. <https://doi.org/10.1111/resp.12646>
- 36 Sousa AR, Riley JH, Church A, et al. The effect of umeclidinium added to inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist in patients with symptomatic COPD: a randomised, double-blind, parallel-group study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016;26:16031. <https://doi.org/10.1038/nnpj-crm.2016.31>
- 37 Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive disease: results of two randomised studies. *Respir Med* 2015;109:1155-63. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.006>
- 38 Hanania NA, Crater GD, Morris AN, et al. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012;106:91-101. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.09.002>

- 39 De Backer W, Devolder A, Poli G, et al. Lung deposition of BDP/Formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;3:137-48. <https://doi.org/10.1089/jamp.2009.0772>
- 40 Singh D, Piccinno A, Borril Z, et al. Tolerability and high dose of the HFA modulate beclomethasone dipropionate/formoterol combination inhaler in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:551-7. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.01.001>
- 41 Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X)
- 42 Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5)
- 43 Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X)
- 44 Singh D, Roche N, Halpin D, et al. Current controversies in the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:541-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1179PP>
- 45 Salter M, Biggadike K, Matthews JL, et al. Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L660-7. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00108.2007>
- 46 Salmon M, Luttmann MA, Foley JJ, et al. Pharmacological characterization of GSK573719 (umeclidinium): a novel, long-acting, inhaled antagonist of the muscarinic cholinergic receptors for treatment of pulmonary diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;345:260-70. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.202051>
- 47 Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β_2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled trial. *Chest* 2012;142:119-27. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2231>
- 48 Slack RJ, Barrett VJ, Morrison VS, et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;344:218-30. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.198481>
- 49 Brealey N, Gupta A, Renaux J, et al. Pharmacokinetics of fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol as a triple therapy in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015;53:753-64. <https://doi.org/10.5414/CP202390>
- 50 Molino A, Calabrese G, Maniscalco M. Patient considerations in the treatment of COPD: focus on the new combination inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol. *Patient Preference Adherence* 2018;12:993-1001. <https://doi.org/10.2147/PPA.S152179>
- 51 Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Care Med* 2017;196:438-46. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>
- 52 Halpin DMG, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroups analyses. *ERJ Open Res* 2018;4:00119-2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00119-2017>
- 53 Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>
- 54 Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 μ g) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir Med* 2013;107:550-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.12.016>
- 55 Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 μ g; 100/25 μ g) on lung function in COPD. *Respir Med* 2013;107:560-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.12.014>