



## Editorial

# La prescripción con visado de la triple terapia en combinación a dosis fija en España

## Controlled Prescription of Triple Fixed-Dose Combination Therapy in Spain

 José Luis López-Campos<sup>a,b,\*</sup>, Germán Peces-Barba<sup>b,c</sup> y Carlos A. Jiménez-Ruiz<sup>d</sup>
<sup>a</sup> Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> Fundación Jiménez Díaz, Hospital Universitario, Grupo Quirón, Madrid, España

<sup>d</sup> Unidad especializada en Tabaquismo, Comunidad de Madrid, C.E. Modesto Lafuente, Madrid, España

La denominada triple terapia, que combina un antimuscarínico de acción prolongada (LAMA), un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) y un corticoide inhalado (ICS) en un solo dispositivo de inhalación para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), está disponible en España desde hace unos meses. Según consta en la ficha técnica, su indicación terapéutica es el «tratamiento de mantenimiento en los pacientes adultos con EPOC moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un ICS y un LABA o con una combinación de un LABA y un LAMA»<sup>1,2</sup>. Sin embargo, en España, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social ha establecido una reserva singular, mediante visado, de las condiciones específicas de prescripción y dispensación de esta terapia en el ámbito del Sistema Nacional de Salud. El visado de inspección indica que se financiará para los pacientes que «se encuentren en tratamiento con una triple terapia compuesta por ICS/LABA/LAMA, después de haber comprobado que responden adecuadamente a los componentes por separado, es decir, en aquellos en que el tratamiento está estabilizado y efectivo»<sup>3</sup>. Aparte de la notable discrepancia entre la indicación terapéutica y los requisitos para su financiación, es necesario hacer algunas reflexiones sobre la redacción y el contenido del visado, puesto que son fuente de confusión.

En primer lugar y al contrario que ocurre con la indicación terapéutica, el texto del visado no hace referencia expresa a la EPOC. Por tanto, un paciente con otra broncopatía crónica (p.ej., asma) podría potencialmente cumplir con los criterios del visado. De ser esto así, se estaría aprobando una financiación para una indicación para enfermedades sobre la que no existen ensayos clínicos con estas triples terapias.

En segundo lugar, incluso ciñéndonos al tratamiento de la EPOC, los requisitos de indicación y financiación dibujan perfiles de pacientes distintos. El desarrollo clínico de la triple terapia se rea-

lizó para los pacientes que no estaban controlados con una terapia doble o simple y que precisaban un escalado de tratamiento. En este escenario tenemos datos de la eficacia y la seguridad que aportan estas triples terapias. Sin embargo, el visado parece establecer (con las limitaciones de interpretación aquí comentadas) que se procede financiar cuando el paciente ya esté bien controlado con una triple terapia en dispositivos por separado. En este escenario clínico no tenemos trabajos que nos indiquen qué podemos esperar con el cambio. Por un lado, sabemos que, en el paciente no controlado, una triple abierta o una cerrada tienen una eficacia similar<sup>4,5</sup>. Por lo tanto, los beneficios esperables de unificarla en un solo dispositivo no serían tanto en términos de eficacia sino en adherencia<sup>6</sup>, un menor número de errores en el manejo de inhaladores<sup>7</sup> y potencialmente en coste<sup>8</sup>. Por tanto, si ya se están administrando los tres fármacos por separado tendría sentido juntarlos, pero también tendría sentido escalarlo si el paciente necesita esta triple terapia, añadiendo los beneficios en eficacia a los conseguidos por una mejor adherencia, menor errores críticos y coste. Por otro lado, no tenemos datos del posible impacto clínico de este cambio en el paciente bien controlado con triple terapia abierta, teniendo en cuenta la variabilidad de la respuesta terapéutica en la vida real<sup>9</sup>.

En tercer lugar, el visado señala que el tratamiento debe estar estabilizado como un criterio identificado en el texto. Sin embargo, ni desde el punto de vista clínico ni desde el investigador sabemos qué es un tratamiento estabilizado. Como clínicos, es fácil aplicar este concepto a un paciente y sabemos a qué nos referimos al hablar de un paciente estabilizado, pero no de un tratamiento estabilizado. Es posible que los autores del visado se hayan querido referir a que el tratamiento esté mantenido en el tiempo, pero no especifican ese tiempo. Es posible que se refieran a que el paciente esté estable, pero estable significa sin cambios. Un paciente puede estar estable si se mantiene sintomático, con mal control de la clínica de manera mantenida. En cualquiera de las dos interpretaciones, el texto resulta confuso.

En cuarto lugar, el texto del visado indica que el tratamiento tiene que ser efectivo. Sin embargo, no define qué considera que

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [lopezcampos@separ.es](mailto:lopezcampos@separ.es) (J.L. López-Campos).

un tratamiento inhalado es efectivo en un paciente con EPOC grave que necesita tres fármacos de tratamiento. La efectividad de un tratamiento puede evaluarse en diversos resultados clínicos y a partir de distintos puntos de corte de mejoría. En un paciente con una EPOC grave y, por tanto, con un alto impacto de la enfermedad, definir a partir de cuándo un tratamiento es efectivo o cuándo está un paciente controlado es sujeto de actual controversia<sup>10</sup>.

En quinto lugar, el texto del visado no explica que los componentes por separado se deben estar dando a la vez. Tal y como está redactado el texto del visado, podría darse el caso de que un paciente responda a un LAMA y a un LABA/ICS dados de manera consecutiva, pero no necesariamente a la vez, y al constatarse una buena respuesta a ambos por separado podría aceptarse la financiación de una triple terapia en un solo dispositivo. De nuevo, incluso si se exigiera que deben darse a la vez, no especifica el tiempo en triple abierta para poder cambiar a triple unificada, lo que genera mayor confusión.

Como consecuencia, estas controversias están originando una situación de desigualdad en el modo que cada comunidad autónoma las ha adoptado para autorizar la prescripción, produciéndose una situación de inequidad en el acceso del paciente a la misma.

En conclusión, actualmente existe una confusión considerable sobre las condiciones de financiación de la triple terapia en un solo dispositivo de inhalación. La discrepancia entre indicación y financiación y lo confuso de la redacción del visado generan situaciones de incertidumbre clínica e inequidad en el acceso, con un potencial impacto negativo en los pacientes. Desde la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) entendemos que es necesario que gestores sanitarios y clínicos trabajen de la mano para evitar situaciones de incertidumbre, con nuestro mayor compromiso de colaboración para conseguir normas que sean acordes a nuestra realidad socioeconómica y que además tengan sentido clínico.

### Conflicto de intereses

JLLC ha recibido honorarios en los últimos tres años por impartir conferencias, asesoría científica, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para (orden alfabético): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, Esteve, Ferrer, Gebro, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, Novartis, Rovi y Teva, y es el actual coordinador del Área EPOC de la SEPAR.

GPC ha recibido honorarios por participaciones en conferencias científicas y asesoría científica de GSK, Boehringer Ingelheim,

Menarini, Esteve; ha recibido financiación para proyectos científicos de GSK, Menarini, Esteve, Boehringer Ingelheim, y es el actual Vicepresidente Neumólogo de la SEPAR.

CAJR ha recibido honorarios en los últimos tres años por impartir conferencias, asesoría científica, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para (orden alfabético): Gebro, GlaxoSmithKline, Menarini y Pfizer, y es el actual presidente de la SEPAR.

Este documento ha sido elaborado por los autores a partir de estudios clínicos y de su experiencia profesional, sin ninguna influencia de la industria farmacéutica.

### Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Trimbow 87 microgramos/5 microgramos/9 microgramos solución para inhalación en envase a presión [consultado Jul 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171208002/FT.1171208002.html>.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Trelegy Elipta 92 microgramos/55 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidos) [consultado Jul 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/117123602/FT.117123602.html>.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de beclometasona/formoterol/bromuro de glicopirronio (Trimbow<sup>®</sup>) en EPOC. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2018.
4. Bremner PR, Birk R, Brealey N, Ismaila AS, Zhu CQ, Lipson DA. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: A randomized non-inferiority study. *Respir Res.* 2018;19:19.
5. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, 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.
6. Yu AP, Guerin A, Ponce de Leon D, Ramakrishnan K, Wu EQ, Mocarski M, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ.* 2011;14:486–96.
7. Van der Palen J, Moeskops-van Beurden W, Dawson CM, James WY, Preece A, Midwinter D, et al. A randomized, open-label, single-visit, crossover study simulating triple-drug delivery with Ellipta compared with dual inhaler combinations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2515–23.
8. Yu AP, Guerin A, de Leon DP, Ramakrishnan K, Wu EQ, Mocarski M, et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir Med.* 2011;105:1861–71.
9. Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, Tombs L, Barnes N, Riley JH, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: A randomized study. *Adv Ther.* 2017;34:2518–33.
10. Soler-Cataluna JJ, Marzo M, Catalan P, Miralles C, Alcazar B, Miravittles M. Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3719–31.