

Nuevas evidencias en la triple terapia en EPOC

CRISTINA MIRALLES SAAVEDRA, PABLO CATALÁN SERRA,
JUAN JOSÉ SOLER-CATALUÑA.

RESUMEN

El empleo de corticoides inhalados (CSI) en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha sido motivo de debate en los últimos años. En líneas generales, las guías de práctica clínica reservan su uso para pacientes con frecuentes exacerbaciones, asociándolo siempre a uno o dos broncodilatadores. Sin embargo, cada vez es más evidente que ni todos los pacientes son iguales, ni todas las exacerbaciones tienen el mismo mecanismo biológico, por lo que existe cierta controversia sobre cuál es la indicación precisa de estos fármacos. En este contexto, la próxima comercialización de combinaciones en un único dispositivo de triple terapia [combinación de un β_2 -adrenérgico de acción prolongada (LABA), un antimuscarínico de acción prolongada (LAMA) y un CSI] abre un nuevo escenario de simplificación y potencial mayor adherencia al tratamiento, con menor coste que el uso de varios dispositivos. No obstante, mantiene el interrogante sobre qué perfil de paciente es el candidato ideal para el uso de esta medicación. En la siguiente revisión nos proponemos hacer un repaso de la información existente hasta el momento sobre el uso de la triple terapia en la EPOC.

Palabras Clave: Triple terapia, EPOC.

Cristina Miralles Saavedra
Pablo Catalán Serra
Juan José Soler-Cataluña

Servicio de Neumología.
Hospital Arnau de Vilanova-Liria.
Calle San Clemente 12, 46015, Valencia
Valencia.

miralles_crisaa@gva.es

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se define como una enfermedad común, prevenible y tratable caracterizada por la presencia de síntomas respiratorios persistentes y una limitación al flujo aéreo debida a anomalías alveolares y/o de la vía aérea causadas por una exposición significativa a partículas nocivas o gases⁽¹⁾. La característica principal de la enfermedad es la limitación persistente al flujo aéreo y, por tanto, el tratamiento broncodilatador supone un elemento esencial para el alivio de los síntomas, aumento de la tolerancia al ejercicio y mejora en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). No obstante, las guías de práctica clínica (GPC) reconocen el papel etiológico y patogénico de la inflamación crónica en la aparición de cambios estructurales característicos de la enfermedad, el estrechamiento de la vía aérea y la destrucción del parénquima pulmonar. Bajo este prisma de conocimiento, es fácil intuir porqué el tratamiento antiinflamatorio se consideró durante muchos años un elemento clave capaz de modificar la historia natural de la enfermedad. Esta hipótesis racional, quizás pueda explicar el frecuente uso de los CSI en pacientes con EPOC de cualquier perfil clínico⁽²⁻⁴⁾.

El empleo de corticoides inhalados (CSI) en el tratamiento de la EPOC ha sido motivo de debate en los últimos años. En líneas generales, las GPC reservan su uso para pacientes con frecuentes exacerbaciones, asociándolo siempre a uno o dos broncodilatadores. Sin embargo, cada vez es más evidente que ni todos los pacientes son iguales, ni todas las exacerbaciones tienen el mismo mecanismo biológico, por lo que existe cierta controversia sobre cuál es la indicación precisa de estos fármacos. Adicionalmente, los esteroides inhalados no están exentos de efectos secundarios, por lo que siempre se debe balancear el riesgo-beneficio de la intervención. En este contexto, la próxima comercialización de combinaciones en un único dispositivo de triple terapia [combinación de un β_2 -adrenérgico de acción prolongada (LABA), un antimuscarínico de acción prolongada (LAMA) y un CSI abre un nuevo escenario de simplificación y potencial mayor adherencia al tratamiento, con menor coste que el uso de varios dispositivos. En la siguiente revisión nos proponemos hacer un repaso de la información existente hasta el momento sobre el uso de la triple terapia de manera combinada en un único dispositivo frente al tratamiento broncodilatador con o sin corticoides mediante varios dispositivos de inhalación.

Triple terapia en un único dispositivo

Por triple terapia entendemos la combinación de dos fármacos broncodilatadores, un LAMA y un LABA,

junto con un CSI, administrados con dispositivos diferentes o utilizando un único dispositivo. Las GPC sugieren el uso de triple terapia en pacientes que a pesar de tratamiento persistan sintomáticos o bien continúen presentando exacerbaciones^(4,5). Por tanto, a la triple asociación se puede llegar tras añadir un esteroide inhalado a una doble broncodilatación o tras añadir un LAMA a una combinación previa con LABA/CSI. En casos menos frecuentes, también podríamos llegar a la triple terapia al asociar LABA/CSI a una monoterapia previa con LAMA.

Triple terapia en un único dispositivo frente a terapia combinada LABA/CSI

Diversos estudios han demostrado los beneficios de la combinación LABA/CSI, tanto en el alivio de los síntomas, como en la mejora de la CVRS y en la prevención de agudizaciones^(6,7). Los LAMA también han demostrado mejorías en estos mismos parámetros frente a placebo⁽⁸⁾. Por tanto, es de esperar que añadir un LAMA a una asociación LABA/ICS podría resultar en una mejoría de síntomas y potencialmente también una reducción de agudizaciones. Varios ensayos clínicos han evaluado el papel de la triple terapia frente a la combinación de un broncodilatador y un esteroide inhalado^(9,10). En el estudio TRIDENT⁽⁹⁾ (ClinicalTrials.gov NCT01476813), se comparó los efectos de la combinación de bromuro de glicopirronio (GB) en partícula extrafina, junto con dipropionato de beclometasona (BDP) y fumarato de formoterol (FF) en un único inhalador, frente a la combinación BDP/FF. Para ello se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, en pacientes diagnosticados de EPOC, con un FEV₁(%) entre el 30 y el 60% del teórico, y con una respuesta broncodilatadora de al menos 60 ml, tras la administración de 80 μ g de bromuro de ipratropio. Todos los pacientes estaban en tratamiento previo con la combinación LABA/CSI. El estudio cumplió su objetivo primario, demostrando un aumento ≥ 100 ml del FEV₁ en el día 7 en los pacientes con uso combinado de GB/BDP/FF frente a BDP/FF. Con la misma combinación fija (BDP/FF/GB) y el mismo comparador (BDP/FF), se publicó posteriormente el estudio TRILOGY⁽¹⁰⁾, un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con medicación activa y multicéntrico. En dicho estudio se incluyeron 1.368 pacientes diagnosticados de EPOC, con un FEV₁ post-broncodilatador inferior al 50%, una o más exacerbaciones moderadas en el año previo y una puntuación en el cuestionario de síntomas COPD Assessment Test (CAT) igual o superior a 10. Se comparó la administración de la combinación BDP/FF/GB frente a la administración de BDP/FF, y se observó una mejoría del FEV₁ de 81 ml

pre-dosis, y de 117 ml a las dos horas post-dosis en los pacientes que recibieron triple terapia. También se observó una reducción de las exacerbaciones del 23% al comparar la combinación BDP/FF/GB con la combinación BDP/FF. Un hallazgo destacable del estudio fue la baja incidencia de neumonías de los pacientes tratados con triple terapia, de tan sólo un 2% en el grupo BDP/FF/GB frente a un 1% en grupo BDP/FF. Estos hallazgos son similares a los obtenidos en el estudio FLAME⁽¹¹⁾, en el que la incidencia de neumonía en el grupo de corticoide inhalado/agonista β_2 de acción prolongada fue del 4,8%. Por lo que respecta a la puntuación total del SGRQ se produjo mejoras clínicamente relevantes respecto a la situación basal (disminución de ≥ 4 unidades) en el grupo de BDP/FF/GB en todas las visitas a partir de la semana 12, y hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en las semanas 4, 12 y 52 (media de diferencia entre los tratamientos en la semana 52 de -1,69 [IC de 95 por ciento, -3,20 a -0,17]; $p=0,029$). Por otra parte, resulta llamativo que esta cifra es mucho menor comparada con los resultados obtenidos en el estudio TORCH⁽⁷⁾, en el que se detectó una mayor proporción de neumonías entre los pacientes que recibieron esteroides inhalados (19,6% en el grupo de terapia combinada y 18,3% en el que recibió fluticasona, frente a un 12,3% en el grupo placebo; $p < 0,001$). Esta menor cifra de neumonías, es sin duda un aspecto a considerar, y es posiblemente uno de los motivos la administración de una menor dosis de fármaco, al tratarse de partículas ultrafinas.

Otra combinación de triple terapia en un único dispositivo es la que utiliza furoato de fluticasona (FF)/umeclidinio (UMEC)/vilanterol (VI). En el estudio FULFIL (ClinicalTrials.gov NCT02345161)⁽¹²⁾, se compara esta combinación frente a LABA/CSI (budesonida/formoterol, en este caso). Se seleccionaron pacientes con EPOC y CAT mayor o igual a 10, un FEV₁ postbroncodilatador $< 50\%$, antecedentes de dos o más exacerbaciones moderadas o una o más exacerbaciones graves el año previo. Se demostró una mejoría del FEV₁ basal de 142 ml con FF/UMEC/VI frente a 29 ml, con una diferencia de 171 ml respecto a BUD/FOR, así como una mejoría del St'George Respiratory Questionnaire (SGRQ) de 6.6 unidades en el grupo de triple terapia frente a 4.3 unidades en el grupo de BUD/FOR. En lo que respecta al número de exacerbaciones moderadas o graves, se observó una reducción de las mismas del 35% anual. En cuanto a la seguridad, la tasa de neumonía fue del 2% en el grupo de triple terapia, tanto en las primeras 24 semanas como a las 52, mientras que en el grupo BUD/FOR fue menor del 1% las primeras 24 semanas y del 2% a las 52^(13,14).

Bremmer et al.⁽¹⁵⁾, han publicado recientemente otro estudio (ClinicalTrials.gov NCT02729051) en el que se

compara la triple terapia con FF/UMEC/VI frente FF/VI más umeclidinio, es decir, triple terapia en un único dispositivo o en dos. Se trata de un estudio de no inferioridad, que cumplió su objetivo primario.

En líneas generales, de este tipo de estudios se puede deducir que la triple terapia ofrece ventajas frente a la combinación LABA/ICS, tanto en la mejoría broncodilatadora, como en el alivio de síntomas, mejora en calidad de vida y prevención de agudizaciones. En el apartado de seguridad, el uso de la triple terapia con partícula ultrafina parece producir menor riesgo de neumonías.

Triple terapia en un único dispositivo frente a monoterapia con LAMA

El primer estudio en comparar triple terapia en un único dispositivo (triple fija) (BDP/FF/GB) frente a un LAMA (bromuro de tiotropio) y frente triple terapia en dos dispositivos separados (triple abierta), fue el estudio TRINITY⁽¹⁶⁾ (ClinicalTrials.gov, NCT01911364). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos de 52 semanas de duración, en el que se incluyeron pacientes diagnosticados de EPOC, con FEV₁ (%) post-broncodilatador $< 50\%$, con al menos una exacerbación de EPOC moderada o grave en el último año y sintomáticos (según una puntuación en el cuestionario de síntomas CAT igual o mayor de 10). El ensayo demostró una reducción del 20% de la tasa de exacerbaciones moderadas o graves en el grupo tratado con triple terapia respecto al grupo tratado con tiotropio, así como un aumento de FEV₁ pre-dosis de 61 ml. Se objetivó también una reducción de la hiperinsuflación (medida por la capacidad inspiratoria), una reducción significativa en el uso de salbutamol de rescate y una mejoría del SGRQ respecto al grupo tratado con tiotropio. No se observó inferioridad de la triple terapia fija respecto al grupo tratado con triple terapia abierta. En el análisis post-hoc, resulta interesante destacar una mayor reducción de las exacerbaciones (30%) en el subgrupo de pacientes con una eosinofilia periférica mayor del 2%. Por lo que respecta a la seguridad, el estudio confirmó los datos de TRILOGY⁽¹⁰⁾, con un número reducido de neumonías en los pacientes en tratamiento con triple terapia.

Triple terapia en un único dispositivo frente a doble broncodilatación

Estudios recientes sitúan a la doble broncodilatación como un tratamiento superior a la combinación LABA/

Nombre del estudio (n)	Duración	Fármacos a comparar	Limitación al flujo aéreo	Síntomas	Nº exacerbaciones	Resultados
TRILOGY (n=1.368)	52 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - BDP/FOR/GLY 100/ 6/12,5 µg 2 c/12 h. - BDP/FOR 100/6 µg 2 c/12 h. 	FEV ₁ < 50%	CAT ≥ 10	1 ≥ exacerbaciones moderadas o graves en el último año	<ul style="list-style-type: none"> - La triple terapia aumentó el FEV₁ pre dosis (81 ml) y 2 horas post-dosis (117 ml) respecto a BDP/FOR - La triple terapia mejoró la puntuación SGRQ total - La triple terapia redujo la tasa de exacerbaciones moderadas a graves respecto a BDP/FOR (tasa 0,77; 95% CI 0,65-0,92; p-0,005) - La triple terapia redujo la tasa de exacerbaciones moderadas a graves en pacientes con más de una exacerbación respect a BDP/FOR (tasa 0,67; 95% CI 0,48-0,94; p-0,019)
TRINITY (n=2.691)	52 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - BDP/FOR/GLY 100/ 6/12,5 2 c/12 h. - TIO 18 µg c/24 h. - BDP/FOR 100/ 6 µg + TIO 18 µg 2c/24 h. 	FEV ₁ < 50%	CAT ≥ 10	1 ≥ exacerbaciones moderadas o graves en el último año	<ul style="list-style-type: none"> - BDP/FOR/GLY redujeron la tasa de exacerbaciones moderadas a graves comparado con tiotropio (ratio 0,80; 95% CI 0,69-0,92; p-0,0025) - BDP/FOR/GLY mejoraron el FEV₁ pre-dosis comparado con TIO (diferencia media 61 ml) - BDP/FOR/GLY no demostró inferioridad respecto a BDP/FOR + TIO - BDP/FOR/GLY mejoró la SGRQ comparado con TIO en todas las etapas (excepto semana 26) - BDP/FOR/GLY y BDP/FOR + TIO presentaron tasas similares de exacerbaciones moderadas o graves (ratio 1,01; 95% CI 0,85 - 1,21) y una puntuación SGRQ similar
FULFIL (n=1.810)	52 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - FF/UMEC/VI 100/ 62,5/25 µg 1c/24 h. - BUD/FOR 400/12 µg c/12 h. 	FEV ₁ < 50% o 50-80% del teórico	CAT ≥ 10	1 ≥ exacerbaciones en el último año	<ul style="list-style-type: none"> - La triple terapia mejoró el FEV₁ (171 ml) en la semana 24 y la puntuación SGQR (-2,2 unidades) respecto a BUD/FOR - En la semana 52, la triple terapia mejoró el FEV₁ (179 ml) respecto a BUD/FOR - No hubo diferencias significativas en la puntuación SGRQ en la semana 52 - La triple terapia redujo la tasa de exacerbaciones moderadas o graves en la semana 24 (reducción del 35%, p-0,002) y 52 (reducción 44% p-0,006) comparadas con BUD/FOR
TRIBUTE (n=2.192)	52 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - IND/GLY 85 µg /43 µg - BDP/FF/GLY 87 µg/5 µg/9 µg 	FEV ₁ < 50%	CAT ≥ 10	1 ≥ exacerbaciones en el último año	<ul style="list-style-type: none"> - La triple terapia redujo la tasa de exacerbaciones en un 15% respecto IND/GLY 85 µg/43 µg y BDP/FF/GLY (87 µg/5 µg/9µg)

Tabla 1: Resultados de los estudios publicados hasta la fecha en triple terapia con un único dispositivo

Furoato de fluticasona (FF), Umeclidinio (UMEC), Vilanterol (VI), Bromuro de glicopirronio (GLY), Dipropionato de beclometasona (BDP), Fumarato de formoterol (FOR), Bromuro de Tiotropio (TIO), Indacaterol (IND)

CSI en determinados aspectos de la enfermedad. La doble broncodilatación ha demostrado superioridad frente a la combinación LABA/CSI en mejoría de la función pulmonar, síntomas y CVRS, junto a una reducción en el número de exacerbaciones. Sin embargo, en pacientes con dos o más agudizaciones al año, no se han observado diferencias significativas en la prevención de agudizaciones de la doble broncodilatación frente a la combinación LABA/ICS⁽¹¹⁾. Ante estos resultados, las principales GPC han posicionado la doble broncodilatación como paso previo al uso de la triple terapia. A pesar de ello, existen discrepancias sobre si el paso a la triple terapia se debe dar en todos los pacientes que persisten con agudizaciones a pesar de doble broncodilatación o si existe un perfil especial de pacientes en quienes la asociación de CSI sea especialmente favorable. Dos grandes ensayos clínicos han comparado la triple terapia frente a la combinación LABA+LAMA, aunque hasta la fecha de esta revisión solo se ha publicado el estudio TRIBUTE⁽¹⁷⁾ (ClinicalTrials.gov NCT 02579850) en el que se compara BDP/FF/GB en un único dispositivo frente a doble broncodilatación, también en un único dispositivo (indacaterol(IND)/Glicopirronio(GLY)) durante 52 semanas, sobre 1.532 pacientes. De nuevo se incluyeron pacientes con EPOC con FEV₁ post-broncodilatador <50%, con al menos una exacerbación moderada o grave en el último año y sintomáticos (medido por un CAT igual o mayor de 10). Los resultados son concordantes con los obtenidos en los estudios anteriores, con una reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas a graves del 15% en el grupo de triple terapia respecto a la doble broncodilatación (p=0.043). También son consistentes los resultados en lo que respecta a la seguridad, con una tasa baja de eventos cardiovasculares y similar en ambos grupos, así como una tasa de neumonías del 4% en ambos grupos. El estudio también demostró mejorías en el cambio del FEV₁ respecto a la situación basal y mejoras en el SGRQ total, siempre favorables a la combinación BDP/FF/GB. Aunque los resultados globales son favorables a la triple terapia, el análisis de subgrupos posterior revela algunos datos interesantes. En primer lugar, se advierte que la reducción de exacerbaciones fue significativa para los pacientes con eosinofilia periférica superior al 2% y también se advierte un efecto favorable en los casos con bronquitis crónica. Sin embargo, el añadir CSI a la doble broncodilatación no parece tener efectos beneficios en la prevención de exacerbaciones para los casos con enfisema.

En la actualidad se está a la espera de los resultados del estudio IMPACT⁽¹⁸⁾, que compara FF/UMEC/VI frente a UMEC/VI y FF/VI.

Posición de la triple terapia en el tratamiento de la EPOC

Las principales GPC presentan un abordaje ligeramente diferente. Por lo que respecta a la GOLD en su última actualización⁽⁹⁾, la triple terapia se considera indicada en el grupo D, como escalada del tratamiento en casos de persistencia de exacerbaciones pese a recibir dos broncodilatadores o con la combinación LABA/CSI. En esta normativa no se distingue el tipo de exacerbaciones, ni el perfil clínico del paciente, siendo recomendable el uso de la triple asociación para todos los pacientes que presenten exacerbaciones persistentes.

Por su parte GesEPOC, en su nueva edición⁽⁵⁾, recomienda estratificar a los pacientes en niveles de riesgo y orientar el tratamiento por fenotipos clínicos en los casos de alto riesgo. En el caso del fenotipo mixto o ACO (del inglés, Asthma COPD Overlap), el uso de LABA/CSI se considera el tratamiento de primera opción, recomendándose la triple terapia, tanto por persistencia de síntomas como por la presencia de exacerbaciones de repetición. En el caso de los pacientes agudizadores con enfisema y/o con bronquitis crónica, la normativa española recomienda en primer lugar el uso de doble broncodilatación. En el caso de persistir el paciente con agudizaciones se propone diferentes alternativas, entre las que se incluye el asociar CSI. La revisión de ensayos clínicos de triple terapia aquí evaluados (tabla 1) apoyan especialmente las recomendaciones de la normativa española, en tanto que los resultados obtenidos son mucho más favorables entre pacientes con eosinofilia periférica^(10,17). Los resultados del estudio TRIBUTE, también reforzarían el uso de CSI en el grupo de agudizadores con bronquitis crónica⁽¹⁷⁾.

Conclusiones

La triple asociación ofrece ventajas adicionales tanto en alivio de síntomas (para pacientes que llevaban previamente LABA/CSI), como en reducción de exacerbaciones frente a la doble broncodilatación o la terapia combinada LABA/CSI. Sin embargo, estos beneficios no parecen ser homogéneos en todos los pacientes, por lo que pensamos que la indicación de la triple terapia debería ser individualizada, de acuerdo con el perfil del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ et al. et al. 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(5):557-582.
2. Miravittles M, Barrecheguren M, Román-Rodríguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(8):992-8.
3. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, Torres JP. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to Guide COPD management: Results from the CHAIN cohort. *PLoS ONE*, 11 (2016), pp. e0160770 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160770>.
4. Simeone J, Luthra R, Kaila S et al. Initiation of triple therapy maintenance treatment among patients with COPD in the US. *Int. J COPD* 2017;12: 73-83.
5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GeSEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324-335.
6. P.S. Burge, P.M. Calverley, P.W. Jones et al. Randomized, double blind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*, 320 (2000), pp. 1297-1303.
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356:775-89.
8. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008; 359:1543-54.
9. Singh D, Schröder-Babo W, Cohuet G et al. et al. The bronchodilator effects of extrafine glycopyrronium added to combination treatment with beclometasone dipropionate plus formoterol in COPD: A randomised crossover study (the TRIDENT study) *Respiratory Medicine* 114 (2016) 84-90.
10. Singh D, Papi A, Corradi M et al. 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. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73.
11. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374:2222-34.
12. Lipson D, Barnacle H, Birk R et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Aug 15;196(4):438-446.
13. Antohe I, Antoniu SA, Gavrilovici C. Triple fixed inhaled therapy in frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: potential advantages for various degrees of airways obstruction *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Feb;19(3):287-289.
14. Tabberer M, Lomas DA, Birk R et al. Once-Daily Triple Therapy in Patients with COPD: Patient-Reported Symptoms and Quality of Life. *Adv Ther.* 2018 Jan;35(1):56-71.
15. Bremner PR, Birk R, Brealey N et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized noninferiority study. *Respiratory Research* (2018) 19(1):19. doi: 10.1186/s12931-018-0724-0.
16. 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, randomized controlled trial. *Lancet.* 2017 May 13;389(10082):1919-29.
17. 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, randomized controlled trial. *Lancet.* 2018 Feb 9. pii: S0140-6736(18)30206-X. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
18. Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, et al. A phase III randomized controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur Respir J.* 2016;48(2)320-330.