



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE INDACATEROL EN COMBINACIÓN CON GLICOPIRRONIO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON EPOC DE LOS GRUPOS B, C Y D, Y FALLA A TRATAMIENTO CON LABA O LAMA

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Vladimir Ernesto Santos Sánchez – Sub Gerente (e) - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Samuel Pecho Silva – Médico Neumólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de indacaterol en combinación con glicopirronio en el tratamiento de pacientes con EPOC de los grupos B, C y D, y falla a tratamiento con LABA o LAMA. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAT	COPD Assessment Test
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GPC	Guía de práctica clínica
HRQoL	Health-Related Quality of Life
ICS	Corticosteroides inhalados
LABA	Agonistas β_2 de acción prolongada
LAMA	Antagonistas muscarínicos de acción prolongada
LOCF	Last Observation Carried Forward
MA	Metaanálisis
mMRC	Modified British Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SABA	Agonistas β_2 de acción corta
SAMA	Antagonistas muscarínicos de acción corta
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
RS	Revisión sistemática
TDI	Transition dyspnea index

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	7
A. <u>ANTECEDENTES</u>	7
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	8
C. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS</u>	10
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	12
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	13
<u>IV. RESULTADOS</u>	14
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	15
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	18
i. <u>GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	18
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS</u>	23
iii. <u>ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS</u>	24
<u>V. DISCUSIÓN</u>	28
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	30
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	31
<u>VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA</u>	32
<u>IX. ANEXO N.° 1: Condiciones de uso</u>	35

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la obstrucción de las vías aéreas con síntomas respiratorios persistentes que puede llevar a discapacidad, por lo que tiene como consecuencia una disminución en la calidad de vida de los que la padecen. Disnea, tos y/o producción de esputo son los síntomas más frecuentes en pacientes con EPOC. En la actualidad, la EPOC es una de las principales causas de morbilidad en el mundo, siendo la cuarta causa más común de muerte, y por lo tanto un problema de salud pública de gran relevancia.
- En la actualidad EsSalud cuenta con corticosteroides inhalados (ICS), broncodilatadores agonistas de receptores β de acción corta (SABA) y de acción larga (LABA), y con agentes antagonistas de receptores muscarínicos de acción corta (SAMA). Sin embargo, existe una fracción de pacientes en quienes las exacerbaciones y síntomas persisten a pesar del tratamiento con dichos agentes, incluso a pesar del uso de monoterapia con antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA), los cuales se encuentran disponibles en el mercado nacional, aunque no forman parte del Petitorio Farmacológico de EsSalud. En estos pacientes se requiere la evaluación de otras alternativas.
- En este contexto, el IETSI recibió la solicitud del uso de indacaterol en combinación con glicopirronio para el tratamiento de pacientes con EPOC de los grupos B, C y D que han fallado a tratamiento con LABA o LAMA (con o sin ICS). La acción tanto de indacaterol como de glicopirronio se da a nivel de vías aéreas, donde indacaterol es un inhibidor de los receptores β y glicopirronio un inhibidor de los receptores muscarínicos de músculo liso, lo cual tiene como resultado la broncodilatación.
- El presente dictamen preliminar expone un análisis de la evidencia encontrada a la fecha (junio 2018) en relación al uso de la combinación indacaterol más glicopirronio (i.e. LAMA +LABA) en la población de pacientes con EPOC de los grupos B, C y D. Así, se han incluido como parte de los resultados dos guías de práctica clínica (GPC; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018 y National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2010), una evaluación de tecnologías sanitarias (ETS; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2014), y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) del 2013.
- Las GPC muestran resultados consistentes en cuanto a la recomendación de la combinación LAMA+LABA o LAMA+LABA+ICS (en general, sin especificar el

fármaco) en el tratamiento de pacientes con EPOC estable moderada a severa a pesar de encontrarse recibiendo tratamiento estándar (i.e. monoterapia con LABA o LAMA o terapia combinada LABA+ICS).

- El ECA identificado responde directamente a la pregunta PICO y muestra una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que logra una mejoría clínicamente relevante en la calidad de vida, en comparación con placebo; así como una reducción en la ocurrencia de exacerbaciones, lo cual es consistente con un análisis posterior de una revisión sistemática (RS), donde esta reducción se observa también en la tasa anualizada de exacerbaciones. A ello se suman los resultados consistentes del ECA que compara la combinación de interés con diferentes controles activos que incluye monoterapias con LAMA o LABA. En todos los casos mostrando un buen perfil de seguridad de la combinación indacaterol más glicopirronio.
- En conclusión, existe evidencia disponible a la fecha que responde directamente a la pregunta PICO de interés del dictamen y que muestra un beneficio del uso de la combinación indacaterol más glicopirronio sobre desenlaces de relevancia clínica, mientras que muestra un buen perfil de seguridad, en comparación con placebo en la población de pacientes con EPOC moderada a severa. En línea con esto, las GPC recomiendan dicha combinación para la población de interés.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de indacaterol en combinación con glicopirronio en el tratamiento de pacientes con EPOC de los grupos B, C y D, con falla a tratamiento con LABA o LAMA, según lo establecido en el Anexo N.° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 2 años.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen presenta la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad indacaterol en combinación con glicopirronio en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica de los grupos B, C y D, y falla a tratamiento con LABA o LAMA. De acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, el Dr. Samuel Pecho Silva, neumólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) la solicitud de uso del producto farmacéutico indacaterol en combinación con glicopirronio no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO mostrada a continuación:

Red Prestacional Rebagliati

Población	Paciente adulto mayor de 18 años con diagnóstico de EPOC de los grupos B, C y D
Intervención	Medicamento: indacaterol/glicopirronio 110/50 µg Dosis: 1 vez al día Vía de administración: inhalada
Comparador	Tratamiento disponible en ESSALUD: <ul style="list-style-type: none"> - Salmeterol/fluticasona - Tiotropio en monoterapia - Terapia triple salmeterol/fluticasona + tiotropio
Outcomes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reducción y prevención de exacerbaciones 2. Mejoría en la función pulmonar medida por VEF1* 3. Reducción de síntomas o mejoría clínica (mMRC)** 4. Mejoría de calidad de vida (CAT)*** 5. Reducción del uso de Servicio de Salud

*VEF₁ = Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

** mMRC= Escala modificada de disnea del Consejo Británico de Investigaciones Médicas (Modified British Medical Research Council).

***CAT= Cuestionario de evaluación de EPOC (COPD Assessment Test).

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el Dr. Samuel Pecho Silva, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el tipo de paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de EPOC de los grupos B, C o D con falla a tratamiento con LABA o LAMA*
Intervención	Maleato de indacaterol + bromuro de glicopirronio*
Comparador	Mejor terapia de soporte o placebo
Outcomes	Exacerbaciones Hospitalizaciones Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos

*Con o sin ICS

B. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha sido descrita al detalle previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Brevemente, se trata de una obstrucción de las vías aéreas con síntomas respiratorios persistentes que puede llevar a discapacidad y disminuir la calidad de vida. Los síntomas más comunes incluyen disnea, tos y/o producción de esputo.

El primer aspecto de la enfermedad es la severidad de la obstrucción de las vías aéreas, para cuya evaluación se han determinado los puntos de corte presentados a continuación, donde la espirometría se debe haber realizado luego de la aplicación de dosis apropiadas de por lo menos un broncodilatador de acción corta por vía inhalatoria (Tabla N° 1).

Tabla N° 1. Clasificación de la severidad de la obstrucción de las vías aéreas

GOLD 1	Leve	$VEF_1 \geq 80$ % del predicho
GOLD 2	Moderado	$50\% \leq VEF_1 < 80$ % del predicho
GOLD 3	Severo	$30\% \leq VEF_1 < 50$ % del predicho
GOLD 4	Muy severo	$VEF_1 < 30$ % del predicho

Fuente: Reporte 2018 de la Estrategia Global para el diagnóstico, manejo, y prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

El segundo aspecto de la enfermedad es la evaluación de los síntomas, para lo cual GOLD presenta dos tipos de mediciones, que son las usadas con mayor frecuencia en el mundo: 1) evaluación de disnea a través del Modified British Medical Research Council (mMRC), y 2) evaluación integral de síntomas a través de cuestionarios específicos para la condición como COPD Assessment Test (CAT™), COPD Control

Questionnaire (CCQ®), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), and Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). Dado que se reconoce que la EPOC afecta a los pacientes más allá de la disnea, se recomienda la evaluación comprehensiva de los síntomas, en lugar de únicamente de la falta de aire.

El tercer aspecto de la enfermedad son las exacerbaciones, que se definen como empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que resulta en terapia adicional. Así, las exacerbaciones se clasifican en tres categorías: leves, cuando requieren únicamente tratamiento con broncodilatadores de acción corta (SABA); moderadas, cuando son tratadas con SABA y además con antibióticos y/o corticosteroides orales; y severas, cuando requieren hospitalización o visitas a la sala de emergencias.

Finalmente, el cuarto aspecto de la enfermedad es la evaluación de comorbilidades, que involucra tanto las condiciones concomitantes a la EPOC relacionadas a factores de riesgo en común con ésta, como las que se desprenden del daño sistémico que resulta de la EPOC. Estas son: la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, ansiedad y cáncer de pulmón, entre otras. Entre las que son consecuencia de la EPOC se encuentran anomalías nutricionales, pérdida de peso y disfunción músculo-esquelética. Dado el impacto independiente de las comorbilidades sobre la mortalidad y la frecuencia de hospitalizaciones, estas deben ser evaluadas rutinariamente y tratadas de forma pertinente.

En base a los cuatro aspectos mencionados, GOLD ha propuesto una clasificación basada en cuatro números (1, 2, 3 y 4) que determinan la severidad de la obstrucción aérea (Tabla N° 1), y cuatro letras (A, B, C, D) que hacen referencia a la carga de los síntomas y el riesgo de exacerbaciones (Tabla N° 2).

Tabla N° 2. Clasificación de la severidad de los síntomas y riesgo de exacerbaciones

Clasificación	mMRC 0-1 CAT<10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
0 o 1 exacerbación que no requirió hospitalización	A	B
≥ 2 o ≥ 1 exacerbación que requirió hospitalización	C	D

Fuente: Adaptado de Reporte 2018 de la Estrategia Global para el diagnóstico, manejo, y prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Como se mencionó, esta clasificación tiene como finalidad ayudar a los clínicos en la elección de tratamiento. Adicionalmente, en circunstancias en las que se requiere

tratamiento urgente de un paciente con EPOC, la manera en la que se ha desarrollado la clasificación permite elegir una terapia sin necesidad de la espirometría, es decir, utilizando únicamente con la sintomatología y el riesgo de exacerbaciones (i.e. clasificación A, B, C y D).

En la actualidad EsSalud cuenta con corticosteroides inhalados (ICS), broncodilatadores agonistas de receptores β de acción corta (SABA) y de acción larga (LABA), y con agentes antagonistas de receptores muscarínicos de acción corta (SAMA) para el tratamiento de pacientes con EPOC. Sin embargo, existe una fracción de pacientes en quienes las exacerbaciones y síntomas persisten a pesar del tratamiento con dichos agentes, e incluso a pesar del uso de monoterapia con antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA), los cuales se encuentran disponibles en el mercado nacional, aunque no forman parte del Petitorio Farmacológico de EsSalud. En estos pacientes se requiere la evaluación de otras alternativas. Frente a ello, los especialistas han solicitado al IETSI la evaluación de la terapia combinada indacaterol más glicopirronio (i.e. LABA + LAMA).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Indacaterol es un agonista de los receptores β de acción prolongada (LABA) de tercera generación, y el primero en ser aprobado para el tratamiento de EPOC que permite una dosis diaria. Glicopirronio es un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA). Ambos fármacos actúan sobre diferentes receptores en el músculo liso de los bronquios, relajándolos y generando broncodilatación. La combinación de ambos mecanismos de broncodilatación y su actividad sinérgica son la base de la plausibilidad biológica del uso de la combinación de indacaterol y glicopirronio.

En los Estados Unidos, la combinación de indacaterol 27.5 μg y glicopirronio 15.6 μg (capsula con polvo para inhalación) (UTIBRON™ NEOHALER®) cuenta con aprobación de la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) desde el 2015 para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo de la obstrucción aérea en pacientes con EPOC. En la etiqueta se menciona como limitación de uso el tratamiento de broncoespasmos agudos o asma. Esta combinación no es exactamente la solicitada, que contiene maleato de indacaterol 110 μg y bromuro de glicopirronio 50 μg (ULTIBRO BREEZHALER®).

En la Unión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) ha aprobado la comercialización de dos presentaciones de la combinación de maleato de indacaterol y bromuro de glicopirronio, y una para la combinación de indacaterol y glicopirronio; las tres para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. De estas, una corresponde exactamente a la solicitada. Así, ULTIBRO BREEZEHALER® cuenta con aprobación en la Unión Europea desde el 2013.

En el Perú, ULTIBRO BREEZHALER® cuenta con registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) hasta el 2019, y es comercializado por Novartis Biosciences Perú S.A. (Tabla N° 3). El precio de una capsula de 110 µg de maleato de indacaterol más 50 µg de bromuro de glicopirronio, de acuerdo al Sistema Electrónico de Contratación del Estado (SEACE) de una compra realizada por el Hospital Regional Docente de Trujillo en el 2017 fue de S/ 7.25 por unidad. Dada la dosis solicitada de una cápsula al día, el costo anual del tratamiento sería de S/ 2611.44 por paciente.

Tabla N° 03: Registro Sanitario del Compuesto activo indacaterol y glicopirronio - DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Composición	Forma Farmacéutica	Titular	Fabricante	Precio por Unidad ¹
EE00495	ULTIBRO BREEZHALER	Maleato de indacaterol + Bromuro de glicopirronio	Polvo para inhalación*	Novartis Biosciences Peru S.A.	Novartis Pharma Stein AG Suiza	7.25

¹Fuente. Sistema Electrónico de Contratación del Estado (SEACE) – DIRECTA-PROC-2-2017-HRDT-1

*Administración con dispositivo inhalador BreezHaler

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de indacaterol en combinación con glicopirronio en el tratamiento de EPOC en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE, *The Cochrane Library* y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como Organización mundial de la Salud (OMS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Instituto de efectividad clínica y sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); y especializados en neumología como *American Thoracic Society* (ATS), *European Respiratory Society* (ERS), *Japanese Respiratory Society* (JRS), *Asociación Latinoamericana de Tórax* (ALAT), *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), *British Thoracic Society* (BTS).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: “*chronic obstructive pulmonary disease*” (término MeSH), “*chronic obstructive pulmonary disease*” (término general).

Intervención: “*indacaterol-glycopyrronium combination*” (*Supplementary concept*) OR “QVA149” (término MeSH).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

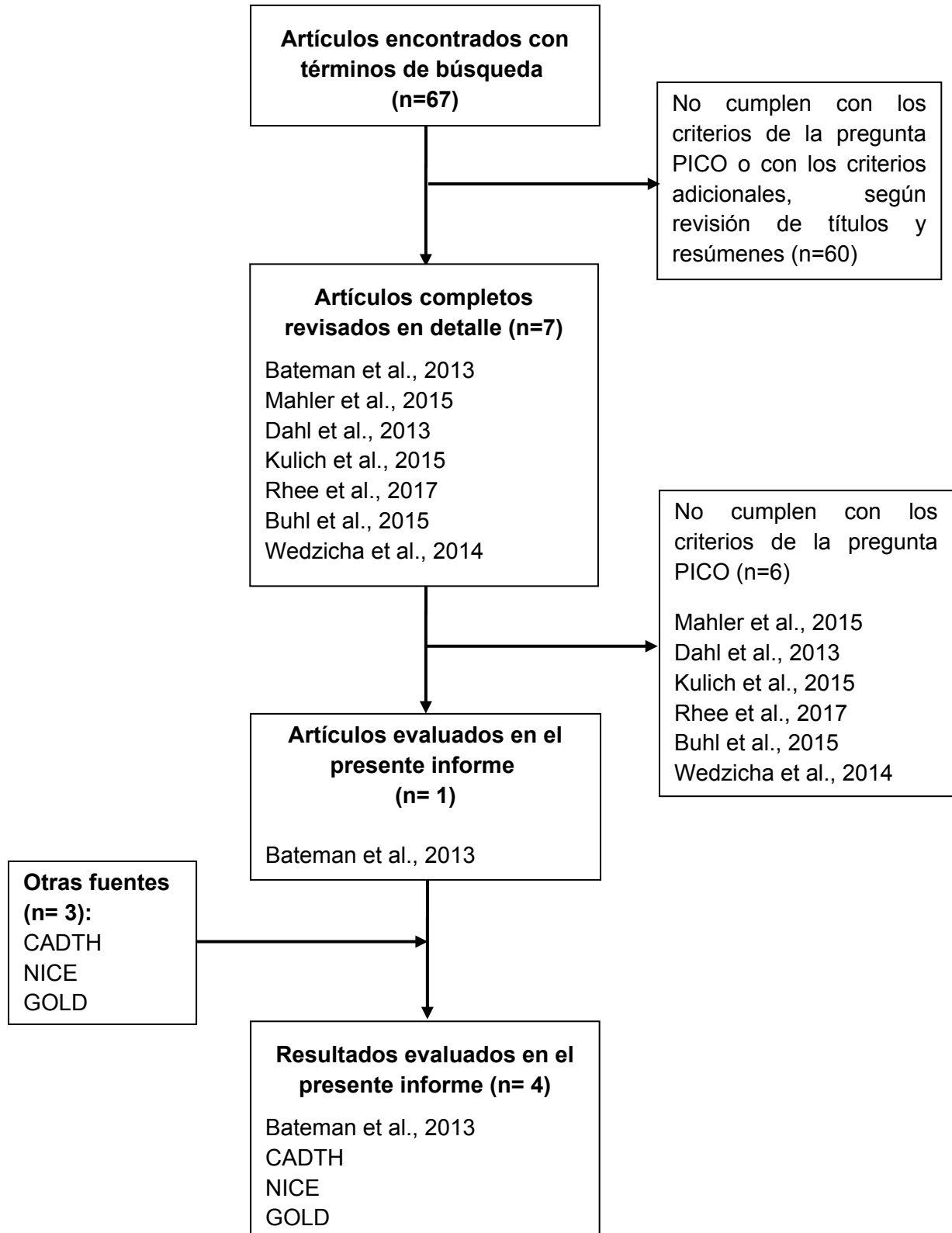
Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS), metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o metaanálisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de indacaterol en combinación con glicopirronio en el tratamiento de pacientes con EPOC. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de Práctica Clínica:

Incluidas:

- *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS).*
- *National Institute for Health and Care Excellence “Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management” 2010.*

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS):

Incluidas:

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health “Common Drug Review: Indacaterol/glycopyrronium” 2014.*

Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (RS y MA):

No incluidas:

- **Matera MG et al., 2015 “QVA149 (indacaterol/glycopyrronium) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease”**(Matera, Rogliani, and Cazzola 2015). No fue incluida por abarcar comparaciones que no son de interés de la pregunta PICO; sin embargo, ha sido revisada y empleada como referencia en la discusión.

Ensayos Clínicos Aleatorizados:

La compañía desarrolladora de QVA149 (Ultibro Breezhaler®) creó dos programas de ensayos clínicos para la evaluación de su eficacia y seguridad, el programa IGNITE y el EXPEDITION. De estos, el IGNITE evaluó la dosis y vía de administración de interés del dictamen. Dentro de dicho programa se encuentran los ECA ILLUMINATE, SHINE, BRIGHT, ENLIGHTEN, SPARK, BLAZE, ARISE, BEACON, RADIATE, LANTERN y FLAME, de los cuales los de relevancia para la pregunta PICO, en términos de población y desenlaces estudiados, han sido incluidos como parte de los resultados del dictamen.

Incluidos:

- **Bateman et al., 2013 "Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study"** (Bateman et al. 2013).

No incluidos:

- **Wedzicha et al., 2014 "Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients"** (Wedzicha et al. 2014). No fue incluido por tratarse de un análisis de data agregada de seguridad con baja calidad metodológica, cuando se cuenta con un ECA de fase III de mejor calidad.
- **Mahler DA et al., 2014 "Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study"** (Mahler et al. 2014). No fue incluido como parte de los resultados, en primer lugar, porque evalúa un desenlace que no se encuentra entre los de interés de la pregunta PICO; y, en segundo lugar, por tratarse de un diseño *cross-over* donde cada grupo de pacientes recibe la combinación de interés (QVA149) únicamente por 41 días, cuando se cuenta con un ECA de 24 semanas que evalúa el mismo desenlace.
- **Buhl R et al., 2015 "Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study"** (Buhl et al. 2015). No fue incluido por tratarse de un ensayo de no-inferioridad de indacaterol más glicopirronio sobre tiotropio más formoterol.
- **Van Noord JA et al., 2010 "QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease"** (van Noord et al. 2010). No fue incluido debido a que se trata de un estudio exploratorio de fase II donde la duración de la terapia combinada fue únicamente de siete días.
- **Watz et al., 2016 "Effects of indacaterol/glycopyrronium (QVA149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study)"** (Watz et al. 2016). No fue incluido por no evaluar ninguno de los desenlaces de interés del dictamen.
- **Vogelmeier CF et al., 2017 "Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial" (NCT01985334)** (C. F. Vogelmeier et al. 2017). No fue incluido por ser un estudio fase IV de etiqueta abierta del cambio de otras terapias a tratamiento combinado con indacaterol/glicopirronio, cuando ya se tienen ensayos fase III controlados, doble ciego.
- **Greulich T et al., 2018 "Indacaterol/glycopyrronium reduces the risk of clinically important deterioration after direct switch from baseline therapies in patients with moderate COPD: a post hoc analysis of the**

- CRYSTAL study” (NCT01985334)** (Greulich et al. 2018). No fue incluido por ser un análisis pos-hoc del estudio CRYSTAL de etiqueta abierta que tampoco ha sido incluido en los resultados del dictamen.
- **Beeh KM et al., 2014 “Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study” (NCT01294787)** (Beeh et al. 2014). No fue incluido por evaluar desenlaces de volúmenes pulmonares y tolerancia al ejercicio, que no son desenlaces de interés de la pregunta PICO del dictamen.
 - **Zhong N et al., 2016 “Efficacy and safety of indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) versus salmeterol/fluticasone in chinese patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: The chinese cohort from the LANTERN study” (NCT01709903)** (Zhong et al. 2016). No fue incluido por tener como objetivo principal la comparación de indacaterol/glicopirronio con salmeterol/fluticasona, que no es la comparación de interés del dictamen.
 - **Zhong N et al., 2015 “LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD” (NCT01709903)** (NCT01709903) (Zhong et al. 2015). No fue incluido por tener como objetivo principal la comparación de indacaterol/glicopirronio con salmeterol/fluticasona, que no es la comparación de interés del dictamen.
 - **Kulich K et al., 2015 “Symptoms and impact of COPD assessed by an electronic diary in patients with moderate-to-severe COPD: psychometric results from the SHINE study” (NCT01202188)** (Kulich et al. 2015). No adiciona variables de interés del dictamen que no se hayan expuesto en la publicación original de los resultados del ensayo, que ha sido incluido en el dictamen.
 - **Van de Maele B et al., 2010 “Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients”** (Van de Maele et al. 2010). No fue incluido porque posteriormente se publicaron resultados de seguridad como parte de un ECA de fase III controlado por placebo incluido como parte de los resultados del dictamen.
 - **Dahl et al., 2013 “Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study”** (Dahl et al. 2013). Estudio pivotal previo al ensayo incluido en el dictamen, donde se evalúa desenlaces intermedios.
 - **Mahler DA et al., 2015 “FLIGHT1 y FLIGHT2: Efficacy and safety of QVA149 (indacaterol/glycopyrronium) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease” (NCT01727141 y NCT0171251)** (Mahler et al. 2015). No fue incluido por evaluar la combinación de indacaterol y glicopirronio en una dosis diferente a la solicitada (i.e. indacaterol 27.5µg y glicopirronio 15.6µg dos veces al día, en lugar de indacaterol 150 µg y glicopirronio 70 µg una vez al día).

Aún no publicados:

- NCT01712516 ***“A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of indacaterol maleate/glycopyrronium bromide in COPD patients with moderate to severe airflow limitation”***. Este estudio presenta resultados descriptivos en la página de clinicaltrials.gov; sin embargo, estos aún no han sido analizados ni publicados.
- Rhee et al., 2017 ***“Efficacy and safety of indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination in mild-to-moderate COPD patients symptomatic on tiotropium in Korea: study protocol for a randomized controlled trial”*** (Rhee et al. 2017). Los resultados de este ensayo aún no han sido publicados. Cuando se publiquen brindarán información de relevancia al tratarse de un ECA que evalúa la combinación indacaterol/glicopirronio en pacientes clasificados dentro del grupo B específicamente, a pesar de encontrarse en tratamiento con LAMA, lo cual coincide hasta cierto punto con la pregunta PICO.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD *“Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report”* (“Gold Reports 2018”)

Con respecto a la terapia combinada de LABA + LAMA en general (dentro de las cuales se encuentra la combinación indacaterol más glicopirronio), la GPC de GOLD menciona que ésta aumenta los valores de VEF₁, y reduce los síntomas, en comparación con monoterapia (evidencia A¹); y que además reduce la frecuencia de exacerbaciones, en comparación con monoterapia (evidencia B²), o con LABA+ICS (evidencia B²). Esta recomendación es en el tratamiento de EPOC estable en general,

¹La evidencia de categoría A se define como aquella correspondiente a desenlaces de ECA bien diseñados que brinden resultados consistentes en la población sobre la cual se hace la recomendación, y que no tenga limitaciones importantes. Para recibir esta clasificación se requiere evidencia de 2 o más ensayos clínicos con buenos tamaños muestrales, o un único ECA de alta calidad, con buen tamaño muestral y sin sesgos.

² La evidencia de categoría B se define como aquella correspondiente a ECA que cuentan con un número limitado de participantes, análisis post hoc o por subgrupos de ECA, o metaanálisis de ECA. Además, se clasifica bajo esta categoría cuando se cuenta con pocos ECA, o se evidencian importantes limitaciones como fallas en la metodología, tamaños muestrales pequeños, corta duración, diferencias entre la población del estudio y la población objetivo de la recomendación, o inconsistencias en los resultados.

sin especificar a qué grupo se refiere dentro de la clasificación propuesta por los mismos elaboradores de la GPC (i.e. GOLD 1, 2, 3, 4 y A, B, C, D).

Adicionalmente, la GPC presenta un algoritmo de escalonamiento o des-escalonamiento para pacientes que se mantienen sintomáticos a pesar de encontrarse en tratamiento de mantenimiento o que han mejorado sus síntomas gracias al mismo, el cual emplea la clasificación GOLD descrita en los aspectos generales del presente dictamen (i.e. A, B, C y D). Así, de relevancia para la pregunta PICO del dictamen, en pacientes de los grupos B, C y D que presentan falta de aire y/o exacerbaciones a pesar de monoterapia (i.e. LABA o LAMA), el algoritmo de la GPC recomienda que se considere el uso de dos broncodilatadores (LABA+LAMA), siendo esta la primera opción por encima de LABA+ICS.

Estas recomendaciones no presentan una graduación de la evidencia detrás de las mismas, únicamente se cuenta con las referencias empleadas. Así, la evidencia detrás de las recomendaciones corresponde a una revisión sistemática de Cochrane del 2012 (Karner and Cates 2012) que tuvo como objetivo la evaluación del efecto del tratamiento con tiotropio (LAMA) en adición a LABA, en comparación con tiotropio o LAMA en monoterapia, en pacientes con EPOC. Con respecto a ello, los elaboradores de la GPC resaltan la necesidad de emplear evidencia indirecta, en ausencia de evidencia científica directa que respalde los algoritmos descritos en la guía.

En la descripción general de la evidencia identificada para la elaboración de la GPC, los elaboradores describen también otros ensayos del uso de terapia combinada de LABA+LAMA: 1) una revisión narrativa de la lógica científica detrás del uso de la combinación LABA+LAMA; 2) una revisión narrativa de la efectividad de la terapia combinada de LABA+LAMA sobre desenlaces de relevancia para los pacientes (disnea, síntomas, uso de medicamentos de rescate, calidad de vida) (van der Molen and Cazzola 2012); 3) un ECA de fase III, multicéntrico, ciego simple, *crossover* que tuvo como objetivo evaluar la superioridad de la combinación indacaterol más glicopirronio (LABA+LAMA) sobre placebo, y sobre monoterapia con tiotropio (LAMA) para los desenlaces de disnea, función pulmonar (VEF_1), uso de medicación de rescate y seguridad (Mahler et al. 2014); 4) una publicación de resultados de dos ECA de fase III, doble ciego, controlados por placebo que tuvieron como objetivo evaluar la eficacia de la combinación de tiotropio más olodaterol (LAMA+LABA) en comparación con placebo o tiotropio en monoterapia para los desenlaces de calidad de vida y función pulmonar (Singh et al. 2015); 5) un análisis de data agregada pre-especificado de dos ECA de fase III, multicéntricos, doble ciego, controlados por placebo y control activo que tuvieron como objetivo evaluar la eficacia de la combinación bromuro de aclidinio más fumarato de formoterol (LAMA+LABA) sobre los síntomas de EPOC como disnea, calidad de vida y ocurrencia de exacerbaciones (Bateman et al. 2015); 6) un análisis *post-hoc* de data agregada de dos ECA de fase III que tuvo como objetivo evaluar si la carga de síntomas al inicio de los ensayos (evaluada con la herramienta CAT) impacta sobre el beneficio del uso de terapia combinada con glicopirrolato más

fumarato de formoterol (LABA+LAMA) sobre la función pulmonar, el estatus de salud, el uso de medicamentos de rescate y la ocurrencia de exacerbaciones (Martinez et al. 2017); 7) una publicación de resultados de dos ECA (FLIGHT 1 y FLIGHT 2) que evaluaron la eficacia y seguridad de la terapia combinada indacaterol más glicopirrolato (LABA+LAMA), en comparación con placebo o monoterapia (Mahler et al. 2015); 8) un ECA de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de tratamiento combinado indacaterol más glicopirronio (LABA+LAMA) en comparación con monoterapia con glicopirronio o tiotropio (LAMA) (Wedzicha et al. 2013); y 9) un ECA de no inferioridad entre terapia combinada con indacaterol más glicopirronio (LABA+LAMA) y terapia combinada con salmeterol más fluticasona (LABA+LAMA). De estos estudios, los que ayudan a responder la pregunta PICO se encuentran descritos y analizados al detalle más adelante.

De relevancia para el dictamen, la GPC recomienda la terapia combinada de LABA+LAMA en general (dentro de las cuales se encuentra la combinación indacaterol más glicopirronio) como una terapia más eficaz en pacientes con EPOC, en comparación con monoterapia, considerando la evidencia de los diez estudios mencionados clasificada como de nivel A y B. Además, específicamente en pacientes de los grupos B, C y D que presentan falta de aire y/o exacerbaciones a pesar de monoterapia (i.e. LABA o LAMA), el algoritmo de la GPC recomienda que se considere el uso de dos broncodilatadores (LABA+LAMA), considerando como evidencia indirecta la revisión sistemática de Cochrane la cual evalúa únicamente el uso de tiotropio (principalmente monoterapia) y no de LAMA en general como se indica en el algoritmo. Dichas recomendaciones responden a la pregunta PICO en la medida en que recomiendan el uso de la tecnología solicitada y se refieren específicamente a la población de interés de la pregunta (i.e. grupos B, C y D).

National Institute for Health and Care Excellence - NICE “Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management” 2010

La GPC no emite recomendaciones específicas sobre indacaterol (LABA) en combinación con glicopirronio (LAMA); sin embargo, sí lo hace sobre la combinación LABA+LAMA en general. Así, los elaboradores de la GPC recomiendan que, en pacientes con EPOC estable que presenten falta de aire o exacerbaciones a pesar de tratamiento con LABA+ICS, se les ofrezca adicionar LAMA a dicha combinación, independientemente de sus valores de VEF₁ (grado de recomendación D³). De manera similar, en pacientes que mantienen la sintomatología mencionada a pesar de terapia de mantenimiento con LAMA, se debe considerar adicionar LABA+ICS (en inhalador

³ El grado de recomendación D implica que la recomendación se basa en evidencia de nivel IV directamente, o extrapolada de evidencias de nivel I, II o III. La evidencia de nivel IV corresponde a opinión de expertos y/o experiencia clínica de autoridades respetadas. La evidencia de nivel I corresponde a revisiones sistemáticas, metaanálisis, o ECA. La evidencia de nivel II corresponde a estudios controlados no aleatorizados o estudios cuasi-experimentales. La evidencia de nivel III corresponde a estudios descriptivos no experimentales, como estudios comparativos, de correlación o caso control.

combinado), independientemente de sus valores de VEF₁ (grado de recomendación D³). Entonces, para pacientes que reciben LAMA o LABA+ICS y se encuentran síntomas a pesar de ello, la recomendación de la GPC de NICE es adicionar el tratamiento que aún no se estaba recibiendo de manera que se brinde una terapia triple de LAMA+LABA+ICS, independientemente de los valores de VEF₁.

Adicionalmente, la combinación LAMA+LABA sin ICS, es decir solo terapia combinada y no terapia triple, se recomienda en aquellos pacientes con EPOC estable y VEF₁ ≥ 50 % que presentan falta de aire o exacerbaciones a pesar de tratamiento con LABA, y en quienes la adición de ICS no es tolerada o no es deseada. En estos casos se recomienda considerar la adición de LAMA al tratamiento con LABA, en lugar de ICS (grado de recomendación D³).

La evidencia que respalda la recomendación del uso de terapia triple LAMA+LABA+ICS proviene de: 1) resultados no publicados de un análisis por subgrupo a partir de data del estudio UPLIFT; y 2) una publicación del estudio OPTIMAL (Aaron et al. 2007). Brevemente, el ensayo UPLIFT muestra eficacia de la adición de LAMA a un régimen de LABA+ICS, en comparación con continuar con LABA+ICS. Las limitaciones de dicho ensayo son principalmente que se trata de un análisis por sub-grupo *post hoc* no pre-especificado en el diseño, y que además tuvo una aleatorización inadecuada. A pesar de dichas limitaciones, los elaboradores de la GPC de NICE consideraron que el estudio brinda evidencia de un beneficio clínico de la adición de LAMA al régimen de LABA+ICS, aunque resaltan que se requiere evidencia más robusta. Por otro lado, el ensayo OPTIMAL reporta resultados inconsistentes sobre la eficacia de la adición de LAMA al régimen LABA+ICS. Así, no reporta mejorías en la función pulmonar ni en la tasa de exacerbaciones, pero sí una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de hospitalizaciones y estado de salud en el grupo que recibió terapia triple, en comparación con los que continuaron sólo con LABA+ICS. En general, tomando la evidencia de los dos estudios mencionados, la GPC recomienda la terapia triple como el escalón a seguir en pacientes con síntomas o exacerbaciones a pesar de encontrarse recibiendo tratamiento.

La evidencia que respalda la recomendación del uso de terapia combinada LABA+LAMA cuando el tratamiento con LABA+ICS no es conveniente se evaluó bajo tres escenarios: 1) uso de LABA+LAMA en comparación con LABA en monoterapia; 2) uso de LABA+LAMA en comparación con LAMA en monoterapia; y 3) uso de LABA+LAMA en comparación con LABA+ICS. Así, la evidencia relacionada a dichos escenarios proviene de: a) un ECA de seis meses de duración de la comparación entre LAMA+ LABA (tiotropio más formoterol) y monoterapia con LABA (formoterol) (C. Vogelmeier et al. 2008); b) el mismo ECA mencionado en el punto anterior, y el ensayo OPTIMAL (C. Vogelmeier et al. 2008; Aaron et al. 2007); y c) no se identificaron estudios para este escenario por lo que emiten una recomendación al respecto. Con relación al primer escenario, los elaboradores de la GPC concluyen que la evidencia

no favorece el uso de LABA+LAMA en lugar de monoterapia con LABA; sin embargo, manifiestan que podría existir un beneficio de la adición de LAMA al tratamiento con LABA cuando los pacientes se mantienen sintomáticos a pesar de éste. Así, el incremento en tratamiento preferido es de LABA a LABA+ICS, en pacientes que se mantienen sintomáticos a pesar de tratamiento con LABA, pero la GPC recomienda la adición de LAMA al tratamiento con LABA cuando el tratamiento con LABA+ICS no es apropiado. Con relación al segundo escenario, los elaboradores de la GPC concluyen que no es posible recomendar el tratamiento con LABA+LAMA en pacientes que se encuentran recibiendo monoterapia con LAMA como terapia de mantenimiento, debido a que los ensayos identificados no muestran resultados estadísticamente significativos en la frecuencia de exacerbaciones. Finalmente, para el tercer escenario no se contó con data clínica, por lo que no se emitió ninguna recomendación al respecto. Con respecto a esta evidencia, cabe mencionar que no se encuentra actualizada, dada la fecha de publicación de la GPC (i.e. 2010). Así, se han publicado varios ensayos desde el 2010 a la fecha, como los citados en la GPC de GOLD. A pesar de ello, NICE recomendó la terapia triple (LABA+LAMA+ICS) con la evidencia disponible al 2010.

De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, se extraen las siguientes conclusiones de esta GPC de NICE:

- 1) En la población de pacientes que se encuentra sintomática a pesar de tratamiento con LABA+ICS o LAMA en monoterapia, la GPC recomienda el uso de terapia triple LABA+LAMA+ICS. Esto responde a la pregunta PICO del dictamen preliminar, la cual contempla también el uso de ICS en adición a la combinación LABA+LAMA. Entonces, cabría concluir que para una población que coincide con la de la pregunta PICO, la GPC recomienda terapia triple.
- 2) La GPC recomienda el uso de terapia combinada de LABA+LAMA en pacientes con EPOC estable y $VEF_1 \geq 50$ % que presentan falta de aire o exacerbaciones a pesar de tratamiento con LABA, y en quienes la adición de ICS no es tolerada o no es deseada. Es decir que, la primera alternativa en pacientes que reciben LABA y se mantienen sintomáticos es la adición de ICS, pero en casos en los que esto no sea pertinente se puede considerar adicionar LAMA en lugar de ICS. La población de esta recomendación coincide con la población de interés del dictamen.
- 3) La evidencia que respalda las recomendaciones es de comparaciones entre terapia triple o terapia combinada LABA+LAMA, y monoterapia con LAMA o terapia combinada LABA+ICS, las cuales no corresponden a la comparación de interés del dictamen. Sin embargo, se debe considerar que la GPC no se encuentra actualizada.
- 4) Finalmente, cabe mencionar que las recomendaciones han sido graduadas como de categoría D, lo cual corresponde a evidencia de nivel IV directamente, o extrapolada de evidencia de nivel I, II o III. Esta evidencia, descrita en párrafos anteriores, reporta mejorías modestas en las escalas de síntomas y calidad de vida.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health "Common Drug Review: Indacaterol/glycopyrronium" 2014

El comité canadiense de expertos en drogas recomienda que se incluya la combinación maleato de indacaterol y bromuro de glicopirronio (Ultibro Breezhaler) en la lista de medicamentos para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento a largo plazo de la obstrucción de las vías aéreas en pacientes con EPOC, siempre y cuando se cumpla con las siguientes condiciones:

1. Presencia de EPOC moderada a severa, definida a través de una espirometría.
2. Respuesta inadecuada a tratamiento con LABA o LAMA.

La evidencia que respalda la recomendación proviene de ocho ECA doble ciego y un ECA de etiqueta abierta, de los cuales dos han sido identificados como los de mayor relevancia para la toma de decisión en el contexto canadiense: QUANTIFY e ILLUMINATE. De acuerdo con los elaboradores de la revisión, la combinación de maleato de indacaterol y bromuro de glicopirronio muestra superioridad sobre la combinación de formoterol y tiotropio (LABA+LAMA) (QUANTIFY, n=934) y sobre la combinación propionato de fluticasona y salmeterol (LABA + ICS) (ILLUMINATE, n=523) para los desenlaces de función pulmonar (VEF_1), calidad de vida y disnea, en pacientes con EPOC moderada a severa. Adicionalmente, para el sistema de salud canadiense, la combinación de maleato de indacaterol y bromuro de glicopirronio en un mismo inhalador (i.e. Ultibro Breezhaler) es menos costosa que los mismos fármacos administrados de manera independiente, la combinación formoterol/tiotropio, la combinación fluticasona/salmeterol, todas las combinaciones disponibles de LABA+LAMA, y todas las combinaciones disponibles de LABA+ICS. En conjunto la evidencia de los ECA y el costo de los medicamentos, han dado lugar a la recomendación.

De relevancia para el presente dictamen, la ETS responde a la pregunta PICO en la medida en que recomienda el uso de la combinación de maleato de indacaterol y bromuro de glicopirronio a través del dispositivo Ultibro Breezhaler en pacientes con EPOC moderada a severa que han respondido inadecuadamente a LABA o LAMA. Cabe mencionar que, uno de los motivos detrás de la recomendación es que, en el contexto canadiense, el costo de dicha combinación es menor al de cualquier otro

tratamiento disponible para la población mencionada. Adicionalmente, se trata de un documento del 2014 que, si bien se mantiene vigente para el sistema de salud canadiense, no ha sido actualizado para incluir evidencia posterior a esa fecha.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Bateman et al., "Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study" (Bateman et al. 2013)

Ensayo clínico aleatorizado, controlado por placebo y control activo, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos con una duración de 26 semanas de tratamiento y 30 días más de seguimiento (SHINE). El objetivo general del ensayo fue evaluar el beneficio terapéutico del uso de la combinación indacaterol más glicopirronio (QVA149), en comparación con sus monocomponentes indacaterol y glicopirronio, con tiotropio y con placebo, en pacientes con EPOC moderada a severa (GOLD II o III). La comparación de interés del dictamen es la de QVA149 con mejor terapia de soporte o placebo, en este caso la mejor terapia de soporte vendría a ser tiotropio, que es considerado por los investigadores como el *gold standard* de tratamiento. En cuanto a la población del estudio, ésta no ha sido clasificada bajo los mismos criterios que la población de interés del dictamen (GOLD A, B, C o D), sino más bien con los criterios de severidad (GOLD I, II, III o IV). Sin embargo, de la tabla de características generales de los participantes y los criterios de inclusión del estudio, se puede observar que estas se aproximan.

Los pacientes fueron aleatorizados empleando un sistema automatizado (i.e. *interactive response technology*) a recibir indacaterol 110 µg más glicopirronio 50 µg (QVA149), indacaterol 150 µg, glicopirronio 50 µg, tiotropio 18 µg o placebo en un ratio 2:2:2:2:1. De estos, tiotropio fue administrado como etiqueta abierta, mientras que el resto fueron doble ciego, debido a que todos los medicamentos excepto tiotropio fueron administrados con el dispositivo BreezHaler®. Durante el estudio, los pacientes podían recibir terapia de base con ICS únicamente.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la superioridad de QVA149, en comparación con sus monocomponentes indacaterol y glicopirronio, en relación a la función pulmonar a la semana 26 evaluada a través de VEF₁, definida como la media de los valores de VEF₁ a las 23 h y 15 min y a las 23 h y 45 min posteriores al uso del broncodilatador. Los objetivos secundarios fueron la comparación entre QVA149 y placebo en cuanto a disnea, evaluada a través del índice de disnea de transición (TDI, por sus siglas en inglés), el estatus de salud evaluado a través de la herramienta *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), y el uso de medicación de rescate.

Adicionalmente se evaluó la tolerabilidad y la seguridad en cuanto a eventos adversos, eventos adversos serios y eventos cardiovasculares.

Para el análisis estadístico de los desenlaces de estudio se emplearon modelos lineales mixtos. Se menciona también que se controló por multiplicidad para evitar el error de tipo I, aunque no especifica el método estadístico empleado y se realizó únicamente para el desenlace principal VEF₁. Como parte de los resultados se presentarán únicamente aquellos de relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen. Dado que tiotropio (i.e. mejor terapia de soporte) fue administrado como etiqueta abierta, la comparación más confiable en términos de calidad metodológica es con placebo, por lo que el análisis de los resultados se centrará en dicha comparación.

Exacerbaciones

Se reportaron las frecuencias de exacerbaciones como parte de los eventos adversos.

Mortalidad

Se reportaron las frecuencias de mortalidad como parte de los eventos adversos.

Calidad de vida relacionada a la salud

Se evaluó la calidad de vida relacionada a la salud (HRQoL, por sus siglas en inglés), a través del puntaje SGRQ de evaluación de sintomatología en EPOC, y se reportó una mayor proporción de pacientes que logró una diferencia clínicamente relevante ≥ 8 puntos (en relación al basal) en el grupo que recibió QVA149 en comparación con placebo (51.3 vs 37.8, $p=0.002$). Esta diferencia clínicamente relevante es incluso mayor a la establecida como mínima, que corresponde a cuatro puntos. Adicionalmente, se observó una mayor mejoría a la semana 26 en los pacientes que recibieron QVA149 (-10.03 vs valores basales), en comparación con placebo (-6.39 vs valores basales), siendo esa diferencia estadísticamente significativa (diferencia de medias = -3.01, IC 95 %: -5.05 a -0.97, $p=0.002$). En relación a la evaluación de este desenlace, cabe mencionar que en el material suplementario se especifica que se empleó un método de imputación que utiliza la última observación que se obtuvo del paciente como si fuera la de la semana 26 (i.e. última observación llevada a cabo (LOCF, por sus siglas en inglés)).

Con respecto a la comparación con tiotropio en etiqueta abierta, se reportó una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida relacionada a la salud a la semana 26 en los pacientes que recibieron QVA149 (diferencia de medias= -2.13, $p=0.009$, no reporta el intervalo de confianza).

Disnea (sintomatología)

El artículo reporta una mejoría estadísticamente significativa en el puntaje TDI de evaluación de disnea a la semana 26 en el grupo que recibió QVA149, en comparación con placebo (diferencia de medias = 1.09 (IC95 %: 0.61-1.57, $p<0.001$)).

De mayor relevancia, se observó que una proporción mayor de pacientes lograron una diferencia mínima clínicamente relevante de ≥ 3 puntos (en relación al basal) en el grupo que recibió QVA149, en comparación con placebo (56.7 vs 46.6, $p=0.019$), siendo la diferencia de 10 puntos porcentuales. La data para la evaluación de este desenlace también fue completada utilizando el método LOCF.

Con respecto a la comparación con tiotropio en etiqueta abierta, se reportó una mejoría estadísticamente significativa en el puntaje de disnea a la semana 26 en los pacientes que recibieron QVA149 ($p=0.007$, no reporta el estimado ni el intervalo de confianza).

Función pulmonar (VEF₁)

A manera de información adicional se presentan los resultados de VEF₁. A la semana 26, QVA149 mostró una mejoría estadísticamente significativa en VEF₁, en comparación con placebo (diferencia = 0.2L, $p<0.001$) y tiotropio (diferencia = 0.08L, $p<0.001$).

Eventos adversos

El evento adverso reportado con mayor frecuencia fueron las exacerbaciones de la enfermedad, las cuales se presentaron en 28.8 % de los pacientes en el grupo que recibió QVA149 y en 39.2 % de los que recibieron placebo (RR=0.73; IC95 %: 0.59-0.91; $p=0.0059^4$). Más aún, de acuerdo con una revisión sistemática del 2015 por Matera et al., la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o severas se redujo en un 43 % en el grupo que recibió QVA149, en comparación con placebo (46 % vs 75 %; RR=0.57; IC95 %: 0.41-0.79; $p<0.001$), calculada a partir de data de este estudio (i.e. SHINE).

Las diferencias en eventos adversos serios en general no fueron estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron QVA149 y aquellos en el grupo placebo (4.6 % vs 5.6 %, RR=0.828; IC95 %: 0.424-1.61, $p=0.5801$). No se reportaron eventos cardiovasculares ni cerebrovasculares en el grupo de pacientes que recibieron QVA149.

Murieron siete pacientes entre el inicio del tratamiento y los 30 días posteriores al término del tratamiento. En el grupo que recibió QVA149 hubo una muerte por cáncer de colon (0.2 %). El resto de muertes fueron de pacientes en los grupos de control activo, ninguna en el grupo placebo.

De relevancia para la pregunta PICO, de este estudio se puede concluir:

- 1) El ensayo responde a la pregunta PICO de interés en cuanto a la evaluación de la combinación indacaterol más glicopirronio (QVA149) administrado a través del dispositivo BreezHaler, en comparación con placebo o mejor terapia de

⁴ Valores estimados por el evaluador a partir de las frecuencias reportadas en el ensayo.

soporte, en la población de pacientes con EPOC moderada a severa a pesar de tratamiento con LABA y/o LAMA e ICS. Aunque la población de estudio no ha sido clasificada bajo los mismos criterios que la población de interés del dictamen y por lo tanto no es posible conocer con certeza que tan cercanas son, es posible observar que se trata de poblaciones similares, dados los criterios de inclusión y las características generales de los participantes del estudio.

- 2) Se trata de un ECA controlado por placebo y control activo, multicéntrico, doble ciego para todas las comparaciones, excepto la comparación con tiotropio, el cual no pudo ser cegado porque se administró con un dispositivo diferente. Adicionalmente, el análisis de la data se llevó a cabo en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del medicamento, que corresponde al 99.6 % de los participantes. Por lo mencionado, se puede concluir que se trata de un ECA de calidad moderada a buena.
- 3) Los resultados del ECA muestran un beneficio del uso de QVA149 sobre la calidad de vida relacionada a la salud evaluada a través del puntaje SGRQ, donde se observó una mayor proporción de pacientes que lograron una mejoría clínicamente relevante (>8 puntos, mientras que la diferencia mínima relevante es de 4 puntos), en comparación con placebo. Además, se reporta una menor proporción de pacientes con exacerbaciones, mientras que no se observan diferencias en la mortalidad ni el perfil de seguridad.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar expone un análisis de la evidencia encontrada a la fecha (junio 2018) en relación al uso de la combinación indacaterol/glicopirronio en la población de pacientes con EPOC de los grupos B, C y D. Así, se han incluido como parte de los resultados dos GPC (GOLD 2018 y NICE 2010), una ETS (CADTH 2014), y un ECA del 2013.

Las GPC muestran recomendaciones consistentes con respecto al uso de las combinaciones LABA+LAMA (dentro de las cuales se encuentra la combinación indacaterol más glicopirronio), con o sin ICS. Por una parte, la GPC de GOLD recomienda la terapia combinada de LABA+LAMA en general como una terapia más eficaz en pacientes con EPOC en comparación con monoterapia. Además, específicamente en pacientes de los grupos B, C y D que presentan falta de aire y/o exacerbaciones a pesar de monoterapia, el algoritmo de la GPC recomienda que se considere el uso de dos broncodilatadores (i.e. LABA+LAMA). Por otra parte, la GPC de NICE recomienda el uso de terapia triple LAMA+LABA+ICS en la población de pacientes con EPOC que se encuentra sintomática a pesar de tratamiento con LABA+ICS o LAMA en monoterapia; y la terapia combinada LABA+LAMA en quienes no pueden recibir ICS. Entonces, las GPC recomiendan el uso de la terapia combinada o terapia triple en pacientes que ha recibido ya LABA o LAMA, con o sin ICS.

En cuanto a evaluación de tecnologías sanitarias, se identificó una ETS de CADTH que recomienda la inclusión de la combinación maleato de indacaterol y bromuro de glicopirronio (Ultibro Breezhaler) en la lista de medicamentos para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento a largo plazo de la obstrucción de las vías aéreas en pacientes con EPOC. Esta recomendación es específica para pacientes con EPOC moderada a severa y en pacientes con respuesta inadecuada a LABA o LAMA, lo cual se aproxima a la población de interés del dictamen; y se basa en evidencia de ensayos aleatorizados y controlados. Sin embargo, es importante mencionar que, uno de los motivos detrás de la recomendación es que, en el contexto canadiense, el costo de dicha combinación es menor al de cualquier otro tratamiento disponible para la población mencionada.

En relación a los estudios primarios, se identificó un ECA controlado por placebo y control activo, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos con una duración de 26 semanas de tratamiento y 30 días más de seguimiento (SHINE), que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la combinación indacaterol más glicopirronio (QVA149), en comparación con sus monocomponentes indacaterol y glicopirronio, con tiotropio y con placebo, en pacientes con EPOC moderada a severa. Los resultados del ECA muestran un beneficio del uso de QVA149 sobre la calidad de vida relacionada a la salud evaluada a través del puntaje SGRQ, donde se observó una mayor proporción de pacientes que lograron una mejoría clínicamente relevante (>8 puntos, mientras que la diferencia mínima relevante es de 4 puntos), en comparación

con placebo. Además, se reporta una menor proporción de pacientes con exacerbaciones, mientras que no se observan diferencias en la mortalidad ni el perfil de seguridad. Adicionalmente, se reportaron diferencias estadísticamente significativas en otros desenlaces que no fueron considerados en la pregunta PICO, pero impactan sobre el manejo de la enfermedad y por lo tanto sobre el sistema de salud, como el uso de medicación de rescate.

Adicionalmente, se revisaron ensayos que no fueron incluidos como parte de los resultados por tratarse de comparaciones o poblaciones diferentes a la de interés de la pregunta PICO, pero que muestran resultados consistentes de la superioridad de la combinación indacaterol más glicopirronio sobre sus monocomponentes, monoterapia con otros LAMA y LABA, y terapia combinada LABA+ICS, en cuanto a desenlaces de relevancia clínica como la calidad de vida y la ocurrencia de exacerbaciones (Matera, Rogliani, and Cazzola 2015).

En conclusión, existe evidencia disponible a la fecha que responde directamente a la pregunta PICO de interés del dictamen y que muestra un beneficio del uso de la combinación indacaterol más glicopirronio sobre desenlaces de relevancia clínica, mientras que muestra un buen perfil de seguridad, en comparación con placebo en la población de pacientes con EPOC moderada a severa. En línea con esto, las GPC recomiendan dicha combinación para la población de interés.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar expone un análisis de la evidencia encontrada a la fecha (junio 2018) en relación al uso de indacaterol en combinación con glicopirronio en la población de pacientes con EPOC de los grupos B, C y D. Así, se han incluido como parte de los resultados dos GPC (GOLD 2018 y NICE 2010), una ETS (CADTH 2014), y un ECA del 2013.
- Las GPC muestran resultados consistentes en cuanto a la recomendación de la combinación LABA+LAMA o LAMA+LABA+ICS (en general, sin especificar los fármacos) en el tratamiento de pacientes con EPOC estable moderada a severa a pesar de encontrarse recibiendo tratamiento estándar (i.e. LABA o LAMA, con o sin ICS).
- El ECA identificado responde directamente a la pregunta PICO y muestra una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que logra una mejoría clínicamente relevante en la calidad de vida, en comparación con placebo; así como una reducción en la ocurrencia de exacerbaciones, lo cual es consistente con un análisis posterior de una RS, donde esta reducción se observa también en la tasa anualizada de exacerbaciones. A ello se suman los resultados consistentes de ECA que comparan la combinación de interés con diferentes controles activos que incluyen monoterapias con LAMA o LABA. En todos los casos mostrando un buen perfil de seguridad de la combinación indacaterol más glicopirronio.
- En conclusión, existe evidencia disponible a la fecha que responde directamente a la pregunta PICO de interés del dictamen y que muestra un beneficio del uso de la combinación indacaterol más glicopirronio sobre desenlaces de relevancia clínica, mientras que muestra un buen perfil de seguridad, en comparación con placebo en la población de pacientes con EPOC moderada a severa. En línea con esto, las GPC recomiendan dicha combinación para la población de interés.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de indacaterol en combinación con glicopirronio en el tratamiento de pacientes con EPOC de los grupos B, C y D, con falla a tratamiento con LABA o LAMA, según lo establecido en el Anexo N.° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 2 años.

VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con indacaterol más glicopirronio y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N.° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos que reportar por paciente (según Anexo N.°1):

1. CAT, mMRC
2. Reporte de exacerbaciones
3. Prueba de función pulmonar (pletismografía o espirometría)
4. Eventos adversos

VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Aaron, Shawn D., Katherine L. Vandemheen, Dean Fergusson, François Maltais, Jean Bourbeau, Roger Goldstein, Meyer Balter, et al. 2007. "Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone-Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Trial." *Annals of Internal Medicine* 146 (8): 545–55.

Bateman, Eric D., Kenneth R. Chapman, Dave Singh, Anthony D. D'Urzo, Eduard Molins, Anne Leselbaum, and Esther Garcia Gil. 2015. "Aclidinium Bromide and Formoterol Fumarate as a Fixed-Dose Combination in COPD: Pooled Analysis of Symptoms and Exacerbations from Two Six-Month, Multicentre, Randomised Studies (ACLIFORM and AUGMENT)." *Respiratory Research* 16 (August): 92. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0250-2>.

Bateman, Eric D., Gary T. Ferguson, Neil Barnes, Nicola Gallagher, Yulia Green, Michelle Henley, and Donald Banerji. 2013. "Dual Bronchodilation with QVA149 versus Single Bronchodilator Therapy: The SHINE Study." *The European Respiratory Journal* 42 (6): 1484–94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00200212>.

Beeh, Kai-Michael, Stephanie Korn, Jutta Beier, Dalal Jadayel, Michelle Henley, Peter D'Andrea, and Donald Banerji. 2014. "Effect of QVA149 on Lung Volumes and Exercise Tolerance in COPD Patients: The BRIGHT Study." *Respiratory Medicine* 108 (4): 584–92. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.01.006>.

Buhl, Roland, Christian Gessner, Wolfgang Schuermann, Karin Foerster, Christian Sieder, Simone Hiltl, and Stephanie Korn. 2015. "Efficacy and Safety of Once-Daily QVA149 Compared with the Free Combination of Once-Daily Tiotropium plus Twice-Daily Formoterol in Patients with Moderate-to-Severe COPD (QUANTIFY): A Randomised, Non-Inferiority Study." *Thorax* 70 (4): 311–19. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206345>.

Dahl, Ronald, Kenneth R. Chapman, Michael Rudolf, Rajendra Mehta, Pearl Kho, Vijay K. T. Alagappan, Hungta Chen, and Donald Banerji. 2013. "Safety and Efficacy of Dual Bronchodilation with QVA149 in COPD Patients: The ENLIGHTEN Study." *Respiratory Medicine* 107 (10): 1558–67. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.016>.

"Gold Reports 2018." n.d. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD* (blog). Accessed July 10, 2018. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.

Greulich, Timm, Konstantinos Kostikas, Mina Gaga, Maryam Aalamian-Mattheis, Nadine S. Lossi, Francesco Patalano, Xavier Nunez, et al. 2018. "Indacaterol/Glycopyrronium Reduces the Risk of Clinically Important Deterioration after Direct Switch from Baseline Therapies in Patients with Moderate COPD: A Post Hoc Analysis of the CRYSTAL Study." *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 13: 1229–37. <https://doi.org/10.2147/COPD.S159732>.

Karner, Charlotta, and Christopher J. Cates. 2012. "Long-Acting Beta(2)-Agonist in Addition to Tiotropium versus Either Tiotropium or Long-Acting Beta(2)-Agonist Alone for Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4 (April): CD008989. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008989.pub2>.

Kulich, Károly, Dorothy L. Keininger, Brian Tiplady, and Donald Banerji. 2015. "Symptoms and Impact of COPD Assessed by an Electronic Diary in Patients with

Moderate-to-Severe COPD: Psychometric Results from the SHINE Study.” *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 10: 79–94. <https://doi.org/10.2147/COPD.S73092>.

Mahler, Donald A., Marc Decramer, Anthony D’Urzo, Heinrich Worth, Tracy White, Vijay K. T. Alagappan, Hungta Chen, Nicola Gallagher, Károly Kulich, and Donald Banerji. 2014. “Dual Bronchodilation with QVA149 Reduces Patient-Reported Dyspnoea in COPD: The BLAZE Study.” *The European Respiratory Journal* 43 (6): 1599–1609. <https://doi.org/10.1183/09031936.00124013>.

Mahler, Donald A., Edward Kerwin, Tim Ayers, Angel FowlerTaylor, Samopriyo Maitra, Chau Thach, Mark Lloyd, Francesco Patalano, and Donald Banerji. 2015. “FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 192 (9): 1068–79. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1048OC>.

Martinez, Fernando J., Leonardo M. Fabbri, Gary T. Ferguson, Chad Orevillo, Patrick Darken, Ubaldo J. Martin, and Colin Reisner. 2017. “Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD.” *Chest* 152 (6): 1169–78. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.007>.

Matera, Maria Gabriella, Paola Rogliani, and Mario Cazzola. 2015. “QVA149 (Indacaterol/Glycopyrronium) for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 16 (7): 1079–90. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1032247>.

Molen, Thys van der, and Mario Cazzola. 2012. “Beyond Lung Function in COPD Management: Effectiveness of LABA/LAMA Combination Therapy on Patient-Centred Outcomes.” *Primary Care Respiratory Journal: Journal of the General Practice Airways Group* 21 (1): 101–8. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2011.00102>.

Noord, Jan A. van, Roland Buhl, Craig Laforce, Carmen Martin, Francis Jones, Michael Dolker, and Tim Overend. 2010. “QVA149 Demonstrates Superior Bronchodilation Compared with Indacaterol or Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *Thorax* 65 (12): 1086–91. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.139113>.

Rhee, Chin Kook, Hye Yun Park, Jeong-Woong Park, Ji-Hyun Lee, Tae-Hyung Kim, Sei Won Lee, Ji Ye Jung, Song Kim, Yong Il Hwang, and Ki-Suck Jung. 2017. “Efficacy and Safety of Indacaterol/Glycopyrronium Fixed-Dose Combination in Mild-to-Moderate COPD Patients Symptomatic on Tiotropium in Korea: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial.” *Trials* 18 (1): 80. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1800-3>.

Singh, Dave, Gary T. Ferguson, Josef Bolitschek, Lars Grönke, Christoph Hallmann, Nathan Bennett, Roger Abrahams, Olaf Schmidt, and Leif Bjermer. 2015. “Tiotropium + Olodaterol Shows Clinically Meaningful Improvements in Quality of Life.” *Respiratory Medicine* 109 (10): 1312–19. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.08.002>.

Van de Maele, Boudewijn, Leonardo M. Fabbri, Carmen Martin, Rachael Horton, Michael Dolker, and Tim Overend. 2010. “Cardiovascular Safety of QVA149, a Combination of Indacaterol and NVA237, in COPD Patients.” *COPD* 7 (6): 418–27. <https://doi.org/10.3109/15412555.2010.528812>.

Vogelmeier, Claus F., Mina Gaga, Maryam Aalamian-Mattheis, Timm Greulich, Jose M. Marin, Walter Castellani, Vincent Ninane, et al. 2017. "Efficacy and Safety of Direct Switch to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Moderate COPD: The CRYSTAL Open-Label Randomised Trial." *Respiratory Research* 18 (1): 140. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0622-x>.

Vogelmeier, Claus, Peter Kardos, Sergio Harari, Steven J. M. Gans, Stephan Stenglein, and Jackie Thirlwell. 2008. "Formoterol Mono- and Combination Therapy with Tiotropium in Patients with COPD: A 6-Month Study." *Respiratory Medicine* 102 (11): 1511–20. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.020>.

Watz, Henrik, Claudia Mailänder, Monika Baier, and Anne Kirsten. 2016. "Effects of Indacaterol/Glycopyrronium (QVA149) on Lung Hyperinflation and Physical Activity in Patients with Moderate to Severe COPD: A Randomised, Placebo-Controlled, Crossover Study (The MOVE Study)." *BMC Pulmonary Medicine* 16 (1): 95. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0256-7>.

Wedzicha, Jadwiga A., Ronald Dahl, Roland Buhl, Agnes Schubert-Tennigkeit, Hungta Chen, Peter D'Andrea, Robert Fogel, and Donald Banerji. 2014. "Pooled Safety Analysis of the Fixed-Dose Combination of Indacaterol and Glycopyrronium (QVA149), Its Monocomponents, and Tiotropium versus Placebo in COPD Patients." *Respiratory Medicine* 108 (10): 1498–1507. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.011>.

Wedzicha, Jadwiga A., Marc Decramer, Joachim H. Ficker, Dennis E. Niewoehner, Thomas Sandström, Angel Fowler Taylor, Peter D'Andrea, Christie Arrasate, Hungta Chen, and Donald Banerji. 2013. "Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator QVA149 Compared with Glycopyrronium and Tiotropium (SPARK): A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Study." *The Lancet. Respiratory Medicine* 1 (3): 199–209. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70052-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70052-3).

Zhong, Nanshan, Changzheng Wang, Xiangdong Zhou, Nuofu Zhang, Michael Humphries, Linda Wang, Francesco Patalano, and Donald Banerji. 2016. "Efficacy and Safety of Indacaterol/Glycopyrronium (IND/GLY) Versus Salmeterol/Fluticasone in Chinese Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Chinese Cohort from the LANTERN Study." *COPD* 13 (6): 686–92. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1182970>.

Zhong, Nanshan, Changzheng Wang, Xiangdong Zhou, Nuofu Zhang, Michael Humphries, Linda Wang, Chau Thach, Francesco Patalano, Donald Banerji, and LANTERN Investigators. 2015. "LANTERN: A Randomized Study of QVA149 versus Salmeterol/Fluticasone Combination in Patients with COPD." *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 10: 1015–26. <https://doi.org/10.2147/COPD.S84436>.

IX. ANEXO N.° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema combinado de indacaterol y glicopirronio, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N.° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016:

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de los grupos B, C y D con falla a tratamiento con LABA o LAMA (con o sin ICS)
Grupo etario	Adultos (>18 años)
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del producto farmacéutico en cada paciente	9 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>I. Diagnóstico de EPOC:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Espirometría post-broncodilatador que indique VEF1/CVF<70 %. <p>II. Sintomatología a pesar de tratamiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grupo B: 0-1 exacerbación moderada a severa al año que no requirió de hospitalización, y mMRC≥2 o CAT≥10. 2. Grupo C: ≥2 exacerbaciones moderadas a severas o ≥1 exacerbación que requirió hospitalización, y mMRC 0-1 o CAT<10. 3. Grupo D: ≥2 exacerbaciones moderadas a severas o ≥1 exacerbación que requirió hospitalización, y mMRC≥2 o CAT≥10. <p>III. Tratamiento previo con LABA o LAMA</p>
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2. Resultados de espirometría. 3. Resultados de CAT y mMRC. 4. Historia clínica con reporte de exacerbaciones. Reporte de farmacia de dispensación de LAMA o LABA, por lo menos por 1 año.
Presentar la siguiente	<ol style="list-style-type: none"> 1. CAT*, mMRC**.

<p>información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N. ° 07 de la Directiva N°003-IETSI-ESALUD-2016</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. Reporte de exacerbaciones. 3. Prueba de función pulmonar (pletismografía o espirometría). 4. Eventos adversos.
<p>Criterios de suspensión de tratamiento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Negativa del paciente a continuar con el tratamiento. 2. Reacción adversa moderada a severa. 3. Alergia a alguno de los componentes. 4. Interacción medicamentosa moderada o severa con otro fármaco que use el paciente. 5. Suspensión de uno de los componentes en caso de pasar al grupo A luego de 52 semanas de uso.

*CAT= Cuestionario de evaluación de EPOC (COPD Assessment Test).

**mMRC= Escala modificada de disnea del Consejo Británico de Investigaciones Médicas (Modified British Medical Research Council).