



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° 033-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BROMURO DE TIOTROPIO
EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ASMA SEVERA NO
CONTROLADA CON ICS/LABA Y LTRA, Y NO TRIBUTARIOS A
TEOFILINA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS 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, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección 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, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
5. Jessica Beltrán Puerta - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
7. Carlos Alberto Ibérico Barrera- Médico Neumólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS.

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de bromuro de tiotropio en el tratamiento de pacientes con asma severa no controlada a pesar de tratamiento con ICS/LABA y LTRA, y no tributarios a teofilina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 033–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

LABA	Agonistas β_2 de acción prolongada
SABA	Agonistas β_2 de acción corta
LAMA	Antagonistas muscarínicos de acción prolongada
ICS	Corticosteroides inhalados
CEO	Corticosteroides orales
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
GINA	Global Initiative for Asthma
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
MA	Meta-análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTB	Number needed to benefit
NNTH	Number needed to harm
OR	Odds ratio
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
C. ASPECTOS GENERALES	8
D. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	9
IV. METODOLOGIA.....	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	11
V. RESULTADOS	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	14
C. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	19
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	22
iii. REVISIONES SISTEMATICAS CON O SIN META-ANALISIS.....	22
iv ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS.....	27
VII. DISCUSIÓN.....	32
IX. CONCLUSIONES.....	35
X. RECOMENDACIONES.....	37
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	38

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El asma es una enfermedad respiratoria crónica que se manifiesta de manera heterogénea entre los que la padecen, usualmente caracterizada por inflamación crónica de las vías aéreas. El asma puede ser clasificado como leve, moderada o severa. La severidad del asma se evalúa de manera retrospectiva y está en función del tratamiento requerido para controlar los síntomas y exacerbaciones.
- La prevalencia global de asma se ha estimado entre 1% y 16% en la población entre 13 y 14 años de edad, aunque varían entre países por la ausencia de una definición de asma universal. En cuanto a la población adulta general, en Estados Unidos, la prevalencia de asma se estima cerca al 8%, mientras que la prevalencia de asma en adultos mayores de 65 años se encuentra entre 4% y 8%. El asma severa se da en 5-10% del total de casos de asma.
- El asma severa es tratada con corticosteroides inhalados (ICS, por sus siglas en inglés) y agonistas β_2 de acción prolongada (LABA, por sus siglas en inglés). En aquellos que no logran controlar el cuadro clínico, se recomienda aumentar la dosis de ICS, y si los síntomas persisten, emplear terapia complementaria con teofilina, agonistas de receptores de leucotrienos (LTRA, por sus siglas en inglés) o bromuro de tiotropio, y terapia biológica dirigida a fenotipos específicos de asma en los casos más severos.
- En la actualidad el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con ICS, LABA, LTRA y teofilina para el tratamiento de pacientes con asma severa. Sin embargo, existe un grupo de pacientes en quienes el tratamiento con dosis máximas de ICS más LABA y terapia complementaria con LTRA o teofilina no ha logrado controlar la enfermedad, en ellos se requiere contar con otras alternativas de tratamiento. Adicional a ello, existen pacientes para quienes alguna de las terapias complementarias está contraindicada, dejando de ser una opción adicional de tratamiento. En este contexto, se ha solicitado al IETSI la evaluación del uso fuera del petitorio de bromuro de tiotropio.
- El bromuro de tiotropio, también llamado únicamente tiotropio, es un agente anticolinérgico de acción prolongada que presenta afinidad específica por los receptores muscarínicos (M_1 a M_5). La acción del fármaco se da a nivel de vías aéreas, donde inhibe los receptores muscarínicos del músculo liso, generando broncodilatación. A los medicamentos de su clase se les conoce como antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA, por sus siglas en inglés).
- A la fecha (Julio 2017) la evidencia identificada en relación al uso de bromuro de tiotropio en el tratamiento de asma severa corresponde a dos GPC (GINA 2017 y

BTS/SIGN 2016), una ETS (SMC), un documento de consejo (NICE), un metanálisis (MA), y dos ECAs gemelos (PrimoTinA I y II).

- Las GPC de GINA y BTS/SIGN son homogéneas en sus recomendaciones. Así, ambas GPC mencionan el uso de tiotropio como una alternativa de tratamiento complementario en pacientes con asma pobremente controlada a pesar del uso de dosis máximas de ICS más LABA, al mismo nivel que el uso de LTRAs o teofilina. Dichas recomendaciones responden indirectamente a la pregunta PICO de interés del dictamen en la medida en que no especifican el uso consecutivo de las alternativas mencionadas frente a ausencia de mejoría de los síntomas, por lo que no hacen referencia específicamente a la población de interés del dictamen.
- Tanto el MA como los ensayos gemelos PrimoTinA I y II evidencian que el uso de tiotropio como terapia complementaria no ofrece ningún beneficio sobre el uso de ICS/LABA en cuanto a las variables de relevancia clínica como la ocurrencia de exacerbaciones, la calidad de vida y el control de la enfermedad, en pacientes con asma severa. Ambos estudios (el MA y los ensayos) constituyen evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO ya que incluyen únicamente a la población de asmáticos que ha recibido ICS/LABA o solo ICS, mientras que la población de la pregunta PICO incluye también a aquellos que han recibido además LTRAs y no son tributarios a teofilina. A pesar de ser evidencia indirecta, es posible aplicar dichos resultados a la población de interés del dictamen ya que se observan resultados no favorables en una población que ha recibido menos líneas de tratamiento, por lo que se esperaría que en una población que ha pasado por más tratamientos este resultado negativo se mantenga.
- A manera de información adicional de relevancia, los elaboradores de las guías resaltan que para pasar a una siguiente alternativa de tratamiento es necesario corroborar la adherencia a los tratamientos empleados previamente, así como la ausencia de factores externos irritantes que puedan provocar exacerbaciones y la presencia de comorbilidades no controladas apropiadamente. Asimismo, hacen hincapié en que se debe evaluar la técnica empleada por los pacientes al usar el inhalador, ya que ello influye grandemente en la eficacia del fármaco.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de bromuro de tiotropio en pacientes con asma severa no controlada con ICS/LABA y LTRAs y no tributarios a teofilina.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen presenta la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de bromuro de tiotropio en el tratamiento de dolor neuropático. De acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016** el Dr. Carlos Alberto Ibérico Barrera, neumólogo de la Red Asistencial Sabogal, ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la solicitud de uso fuera del petitorio de bromuro de tiotropio según la pregunta PICO mostrada a continuación:

Población	Adulto con diagnóstico de asma bronquial persistente severa no controlada pese a tratamiento regular con paso 3 y 4 GINA
Intervención	Uso de bromuro de tiotropio 2.5 µgr Inhalatorio
Comparador	No hay comparador disponible en EsSalud (se compara con los regímenes estándar sin uso de bromuro de tiotropio)
Outcomes	Disminución de exacerbaciones Disminución de hospitalizaciones Disminución de uso de salbutamol Eventos adversos Calidad de vida

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el Dr. Carlos Ibérico Barrera, médico neumólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población de interés. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Población	Paciente adulto con asma bronquial persistente severa* no controlada con ICS/LABA ni LTRA, y no tributario** a teofilina
Intervención	Bromuro de tiotropio
Comparador	Placebo
Outcomes	Persistencia de exacerbaciones Hospitalización Calidad de vida Eventos adversos Uso de corticoides sistémicos

*Definida como asma alérgica y no alérgica no controlada a pesar de tratamiento con medicamentos del paso 4 de GINA

**Contraindicación o intolerancia

B. ASPECTOS GENERALES

El asma es una enfermedad respiratoria crónica que se manifiesta de manera heterogénea entre los que la padecen, aunque usualmente se caracteriza por inflamación crónica de las vías aéreas. La definición de asma se basa en la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión en el pecho y tos, los cuales pueden aparecer con diferente frecuencia e intensidad, junto con limitación del flujo espiratorio variable en el tiempo (Global Initiative for Asthma 2017). Los síntomas de asma pueden ser exacerbados por factores externos como ejercicio, exposición a alérgenos, cambios en el clima, o infecciones respiratorias virales.

De acuerdo a los expertos internacionales que conforman la Iniciativa Global para el Asma (GINA, por sus siglas en inglés), el asma puede ser clasificado como leve, moderada o severa. La severidad del asma se evalúa de manera retrospectiva y está en función del tratamiento requerido para controlar los síntomas y exacerbaciones. Así, se tiene que el asma severa es aquella que requiere tratamiento correspondiente a los pasos 4 o 5 en una escala desarrollada en el marco de GINA, la cual se explicita más adelante. Brevemente, los pacientes con asma severa son aquellos que requieren tratamiento con corticosteroides inhalados (ICS, por sus siglas en inglés) y agonistas β_2 de acción prolongada (LABA, por sus siglas en inglés) para mantener la condición bajo control, o que no pueden controlar el asma a pesar de dicho tratamiento.

Adicionalmente, se han identificado grupos de pacientes con características demográficas, clínicas y/o fisiopatológicas denominados "fenotipos de asma" (Moore et al. 2010). A la fecha, los fenotipos identificados permiten formar 5 grupos: asma alérgica, asma no-alérgica, asma de inicio tardío, asma con limitación de flujo aéreo, y asma con obesidad (Global Initiative for Asthma 2017). Esta identificación de grupos con fenotipos específicos ha permitido la introducción de tratamientos dirigidos hacia estos fenotipos, en los casos más severos (Wenzel 2012). Sin embargo, no se ha encontrado aún una asociación relevante entre patrones fenotípicos específicos y respuesta al tratamiento.

La prevalencia global de asma se ha estimado entre 1% y 16% en la población entre 13 y 14 años de edad, variando entre los diferentes países. Estas prevalencias han sido obtenidas utilizando métodos estandarizados para la evaluación de los síntomas de asma (Lai et al. 2009). Sin embargo, diferentes fuentes reportan prevalencias variables, dada la ausencia de una definición de asma precisa y universal. En cuanto a la población adulta, en Estados Unidos la prevalencia de asma en la población adulta general se estima cerca de 8% (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2011), mientras que la prevalencia de asma en adultos mayores de 65 años se encuentra entre 4% y 8% (Stupka and deShazo 2009; Oraka et al. 2012). El asma severa se da en 5-10% del total de casos de asma. A pesar de no ser la mayoría de casos de asma, en algunos países representan la mayoría de los costos relacionados a dicha condición (Antonicelli et al. 2004). En línea con esto, el reporte de GINA del 2017 menciona que los costos relacionados al manejo del asma, tanto directos como indirectos, tienen un impacto

significativo sobre la economía de los sistemas de salud de países como Estados Unidos, Canadá, Italia y el Reino Unido.

Las alternativas farmacológicas para el tratamiento de asma a largo plazo se clasifican en tres categorías: medicamentos de control, medicamentos sintomáticos o de rescate, y medicamentos complementarios para pacientes con asma severa. GINA ha desarrollado una escala de 5 pasos para el control de síntomas y minimización del riesgo de exacerbaciones futuras empleando las alternativas de tratamiento disponibles a nivel internacional. De interés para la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, el paso 4 del GINA involucra el uso de dos o más medicamentos de control adicionales al medicamento de rescate. La alternativa de tratamiento recomendada en adolescentes y adultos es una combinación de bajas dosis de ICS y formoterol como terapia de mantenimiento y rescate; o una combinación de dosis moderadas de ICS en combinación con LABA (de control), adicionalmente al uso de SABA cuando este sea requerido. Otras alternativas son:

- En adolescentes y adultos con historia de exacerbaciones: terapia complementaria con tiotropio inhalado. No está indicado en niños menores de 12 años.
- En adolescentes y adultos: combinación de dosis altas de ICS/LABA, aunque el beneficio adicional que brinda el aumento de dosis de ICS es muy pequeño, e incrementa el riesgo de eventos adversos. El uso de dosis altas está recomendado únicamente durante un periodo corto entre 3 y 6 meses en pacientes con asma que no puede ser controlada con dosis moderadas de ICS y LABA y/o un tercer controlador como un LTRA o teofilina. Teofilina no debe ser utilizado en niños.
- En pacientes tratados con budesonida: aumentar dosis a 4 veces al día (Evidencia B²), aunque puede ocasionar problemas de adherencia.
- En adolescentes y adultos: otras opciones que se puede adicionar a las dosis moderadas o altas de ICS incluyen LTRA o dosis bajas de teofilina de liberación sostenida, aunque estas alternativas son menos eficaces que agregar un LABA.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

El bromuro de tiotropio, también llamado únicamente tiotropio, es un agente anticolinérgico de acción prolongada que presenta afinidad específica por los receptores muscarínicos (M₁ a M₅), particularmente por los subtipos M₁ y M₃. La acción del bromuro de tiotropio se da a nivel de vías aéreas, donde inhibe los receptores muscarínicos de músculo liso, lo cual tiene como resultado la broncodilatación. A los medicamentos de su clase se les conoce como antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA, por sus siglas en inglés).

Tiotropio, de nombre comercial Spiriva® Respimat® es fabricado y distribuido en el Perú por Boehringer Ingelheim. En el 2015, la FDA aprobó la extensión de la licencia de comercialización de Spiriva® Respimat® en Estados Unidos para que incluya la indicación de terapia de mantenimiento en el tratamiento de asma. Por otra parte, en la EMA no se ha encontrado registro de una solicitud de comercialización de Spiriva® Respimat® en Europa. Únicamente se ha encontrado que existe una aprobación de un protocolo de investigación sobre el uso de Spiriva® Respimat® en la población pediátrica (entre 1 y 18 años).

La administración de bromuro de tiotropio es a través de inhalación oral. Por ello, el producto incluye la solución para inhalación (Spiriva) y un dispositivo dispensador (Respimat). El costo del producto según el observatorio de precios se encuentra en un rango entre S/. 215.00 y S/. 425.13. Dado que este incluye 30 dosis (60 puffs), el costo del tratamiento mensual con Spiriva® Respimat® corresponde a dicho rango.

Tabla N° 01: Registro Sanitario del principio activo bromuro de tiotropio - DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Composición	Forma Farmacéutica	Fabricante	Precio por Unidad ¹
E21829	Spiriva Respimat	5µgr/dosis	Solución para inhalación	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG.	S/. 215.00 S/. 425.13

¹ Fuente: Observatorio de precios-DIGEMID- 2017.

IV. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de de bromuro de tiotropio en el tratamiento de asma severa 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: Asthma (término MeSH), asthma (término general)

Intervención: Tiotropium bromide (término MeSH), tiotropium bromide (término general).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, 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.

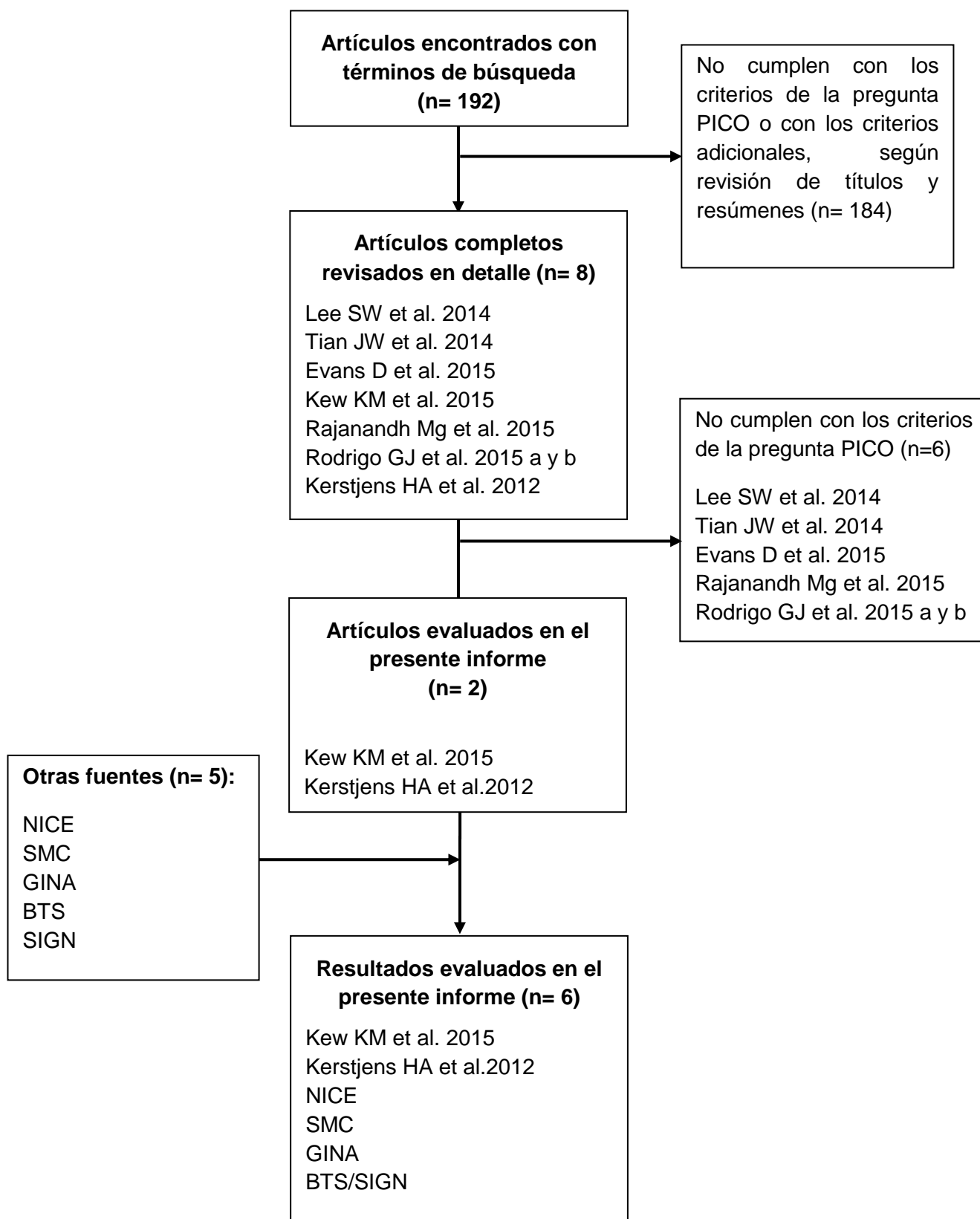
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (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 meta-análisis 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.

V. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de bromuro de tiotropio en el tratamiento de pacientes con asma. 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:

- De organizaciones internacionales: Global InitiativeforAsthma (GINA).
- De organizaciones inglesas: British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN).

No incluidas:

- De organizaciones internacionales: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS).
- De organizaciones de Estados Unidos: Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC), National Heart, Lung and Blood Institute/National Asthma Education and Prevention Program (NHLBI/NAEPP).
- De organizaciones canadienses: Canadian Thoracic Society (CTS).
- De organizaciones europeas: Sociedad Española de Alergología e Inmunología clínica (SEAIC), Finnish Medical Society Duodecim/ Finnish Respiratory Society/ Finnish Paediatric Society/ Finnish Society of Clinical Physiology.
- De organizaciones asiáticas: Singapore Ministry of Health (SMOH).
- De organizaciones de América Central y América del Sur: Ministério da Saúde, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.
- De organizaciones australianas y neozelandesas: National Asthma Council Australia (NACA).

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS):

Incluidas:

- **NICE:** No se ha llevado a cabo una evaluación de tecnología sanitaria (technology appraisal) de NICE sobre bromuro de tiotropio debido a que tiotropio para asma no es considerado apropiado para una evaluación de ese tipo. Hay un resumen de la evidencia sobre el uso de dicho medicamento en el tratamiento de pacientes con asma hasta marzo del 2015. Este resumen se encuentra dentro de la clasificación de "NICE advice", mas no se trata ni de una ETS ni de una GPC. Sin embargo, ha sido considerado en el presente dictamen, al margen de

sus limitaciones. Finalmente, NICE está desarrollando una GPC sobre el manejo de asma, la cual se espera sea publicada en octubre del presente año.

- **Scottish Medicines Consortium:** Tiotropium, 2.5 microgram, solution for inhalation (Spivira® Respimat®) 2015.

No incluidas:

- **CADTH:** Ha realizado evaluaciones sobre bromuro de tiotropio para enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), mas no para asma.
- **IECS:** No ofrece acceso a sus evaluaciones de tecnología sanitaria.
- **IETS:** No han realizado evaluaciones de tecnología sanitaria sobre el uso de bromuro de tiotropio.

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA):

Incluidas:

- Kew KM et al. **Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma** (Kew and Dahri 2016).

No incluidas:

- Lee SW et al. **Long-acting anticholinergic agents in patients with uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis** (Lee et al. 2014). La RS con MA incluye estudios en la población pacientes con asma pobremente controlada a pesar de tratamiento con ICS o con ICS + LABA, la cual no encaja con la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen.
- Tian JW et al. **Tiotropium versus placebo for inadequately controlled asthma: a meta-analysis**(Tian et al. 2014). La RS con MA incluye estudios en la población pacientes con asma pobremente controlada a pesar de tratamiento con ICS o con ICS + LABA, la cual no encaja con la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen.
- Evans D et al. **Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asma**(Evans et al. 2015). Las intervenciones que están siendo comparadas en esta RS con MA no corresponden a las de interés de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.
- Kew KM et al. **Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) vs long-acting beta-agonists (LABA) for adults with asthma** (Kew et al. 2015). Las intervenciones que están siendo comparadas en esta RS con MA no corresponden a las de interés de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

- Westbay MJ et al. **Anticholinergic agents for chronic asthma in adults** (Westby, Benson, and Gibson 2004). RS muy antigua, previa a muchos ECAs sobre tiotropio, existen RS actualizadas.
- Rajanandh Mg et al. **Assessment of montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide for the treatment of asthma: which is the best among the second-line treatment?** (Rajanandh, Nageswari, and Ilango 2015). Las intervenciones que están siendo comparadas no corresponden a la de interés de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.
- Rodrigo GJ et al. **What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis** (Rodrigo and Castro-Rodríguez 2015a). La RS con MA incluye estudios en la población pacientes con asma pobremente controlada a pesar de tratamiento con ICS o con ICS + LABA, la cual no encaja con la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen.
- Rodrigo GJ et al. **Tiotropium for treatment of adolescents with moderate to severe symptomatic asthma: a systematic review with meta-analysis.**(Rodrigo and Castro-Rodríguez 2015b) La población de la RS incluye únicamente adolescentes, mientras que la población de interés de la pregunta PICO incluye únicamente adultos.
- Lou LL et al. **Efficacy and safety of tiotropium in the treatment of severe persistent asthma: meta-analysis.**(Lou et al. 2016). El artículo está en chino.

Aun no publicadas:

- http://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.asp?src=trip&ID=CRD42014009840

Ensayos Clínicos Aleatorizados:

Incluidos:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00776984>. **Evaluation of tiotropium 5 ug/day delivered via the Respimat® inhaler over 48 weeks in patients with severe persistent asthma on top of usual care (Study II).**
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00772538>. **Evaluation of tiotropium 5 µg/day delivered via the Respimat® inhaler over 48 weeks in patients with severe persistent asthma on top of usual care (Study I).**
 - Los resultados de ambos ensayos han sido publicados en el artículo por Kerstjens HA et al. **Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy.** (Kerstjens et al. 2012)

No incluidos:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01152450>. **A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over efficacy and safety comparison of tiotropium 5 µg once daily and tiotropium 2.5 µg twice daily for four weeks**

in patients with moderate persistent asthma. El estudio ha sido completado y los resultados han sido publicados:

- Timmer W. et al. **Once-daily tiotropium RespiMat® 5µg is an efficacious 24h bronchodilator in adults with symptomatic asthma** (Timmer et al. 2015). Este estudio no fue incluido en el presente dictamen preliminar por tratarse de un ensayo de fase II, cuando ya se cuenta con ensayos de fase III.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01340209>. **Evaluation of tiotropium 2.5 and 5 µg once daily delivered via the RespiMat inhaler compared to placebo in patients with moderate to severe persistent asthma.** El estudio ha sido completado y los resultados han sido publicados:
 - Ohta et al 2015. **Long-term once-daily tiotropium RespiMat® is well tolerated and maintains efficacy over 52 weeks in patients with symptomatic asthma in Japan: A randomized, placebo-controlled study.** (Ohta et al. 2015). Este estudio no se refiere a la población de interés de la pregunta PICO de presente dictamen preliminar, ya que incluye un porcentaje de pacientes que ha recibido solo ICS.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01233284>. **Randomized, double-blind, cross-over efficacy and safety comparison of three different doses of tiotropium administered once daily versus placebo in patients with moderate persistent asthma.** El estudio ha sido completado y los resultados han sido publicados:
 - Beeh KM et al 2014. **Tiotropium RespiMat® in asthma: a double-blind, randomised, dose-ranging study in adult patients with moderate asthma** (Beeh et al. 2014). La población no corresponde a la de interés de la pregunta PICO
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01696071>. **Comparison of two daily dose regimens of tiotropium 5 ug once daily and tiotropium 2.5 ug twice daily for 4 weeks on top of maintenance therapy with inhaled corticosteroid controller medication.** El estudio ha sido completado, pero no se muestran resultados/publicaciones. Última actualización julio 2014.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00365560>. **An efficacy and safety evaluation of tiotropium add-on therapy in patients with severe persistent asthma.** El estudio ha sido completado y los resultados han sido publicados:
 - Kerstjens HA et al. **Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial.** (Kerstjens et al. 2011). La intervención no corresponde a la de interés de la pregunta PICO ya que se evalúa el uso de tres medicamentos de manera consecutiva, uno de los cuales es tiotropio.

Aún no publicados:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02489981>. **Specific use-result surveillance of Spiriva Respimat in Asthmatics.** El estudio se encuentra en proceso, pero no está reclutando participantes.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188120>. **Specific use-result of Spiriva Respimat ® in Asthmatics.** El estudio aún no se encuentra reclutando participantes.

D. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017

Esta GPC de la Iniciativa Global para el Asma (GINA, por sus siglas en inglés) tiene como objetivo brindar recomendaciones sistematizadas y basadas en evidencia para la práctica clínica en cuanto al diagnóstico, evaluación y tratamiento de asma en toda su complejidad.

De acuerdo con esta GPC, los pacientes con asma severa persistente que no han logrado controlar los síntomas a pesar de tratamiento con medicamentos correspondientes al paso 3 de la escala GINA deben escalar al paso 4, dentro del cual los elaboradores de la guía presentan una serie de alternativas que deben ser utilizadas antes de pasar al siguiente peldaño de la escala. La recomendación general para el paso 4 es el uso de dos o más medicamentos de control, adicionalmente al uso de un medicamento de rescate cuando este sea necesario. El tratamiento de preferencia en adolescentes y adultos para el paso 4 es una combinación de bajas dosis de ICS y formoterol como terapia de mantenimiento y rescate, o una combinación de dosis moderadas de ICS y LABA además de SABA cuando sea requerido.

Adicionalmente, los elaboradores de la guía presentan las siguientes alternativas de tratamiento complementario en caso no se logren objetivos con dosis moderadas de ICS y LABA, sin mencionar alguna como una mejor opción frente a otra:

- En adolescentes y adultos con historia de exacerbaciones: terapia complementaria con tiotropio inhalado (Evidencia A¹). No está indicado en niños menores de 12 años.
- En adolescentes y adultos: combinación de dosis altas de ICS/LABA, aunque el beneficio adicional que brinda el aumento de dosis de ICS es muy pequeño (Evidencia A¹), e incrementa el riesgo de eventos adversos. El uso de dosis altas está recomendado únicamente durante un periodo corto entre 3 y 6 meses en pacientes con asma que no puede ser controlada con dosis moderadas de ICS y LABA y/o un tercer controlador como un LTRA o teofilina (Evidencia B²). Teofilina no debe ser utilizado en niños.
- En pacientes tratados con budesonida: aumentar dosis a 4 veces al día (Evidencia B²), aunque puede ocasionar problemas de adherencia.

¹La evidencia A corresponde a ECAs y meta-análisis donde el cuerpo de evidencia es grande y de buena calidad. Esto quiere decir que existen varios ECAs, bien diseñados, con buen número de participantes, o los meta-análisis son consistentes para la población de la recomendación.

²La evidencia B corresponde a ECAs y meta-análisis, aunque existe un cuerpo de evidencia limitado. Las limitaciones de la evidencia se pueden reflejar en pocos ECAs, pequeños, en poblaciones diferentes a la población de la recomendación, o con resultados inconsistentes.

- En adolescentes y adultos: otras opciones que se puede adicionar a las dosis moderadas o altas de ICS incluyen LTRA (Evidencia A¹) o dosis bajas de teofilina de liberación sostenida (Evidencia B²), aunque estas alternativas son menos eficaces que agregar un LABA.

La referencia empleada por los elaboradores de la GPC para respaldar la recomendación del uso de tiotropio como una de las alternativas de terapia complementaria del paso 4 corresponde a una RS con MA del 2015 (Rodrigo and Castro-Rodríguez 2015a), la cual no ha sido incluida en el presente dictamen preliminar por tratarse de un MA que incluye pacientes que han recibido únicamente ICS.

A manera de información adicional de relevancia, los elaboradores de la guía resaltan que para pasar a una siguiente alternativa de tratamiento es necesario corroborar la adherencia a los tratamientos empleados previamente, así como la ausencia de factores externos irritantes que puedan provocar exacerbaciones y la presencia de comorbilidades no controladas apropiadamente. Asimismo, hacen hincapié en la necesidad de evaluar la técnica de uso del inhalador de los pacientes, y de instruirlos en cómo utilizarlo.

De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen, la GPC de GINA recomienda el uso de bromuro de tiotropio como una alternativa de terapia complementaria dentro del paso 4 para adolescentes y adultos con asma severa, sin fenotipo específico, siempre y cuando tengan historia de exacerbaciones. Esta recomendación responde a la pregunta PICO en la medida en la que coloca a bromuro de tiotropio como una alternativa adicional de tratamiento dentro del paso 4, que puede ser empleada cuando se han agotado el resto de alternativas en dicho paso, las cuales se encuentran en el petitorio de medicamentos de EsSalud.

Con respecto a la pertinencia del uso de tiotropio, cabe mencionar que éste es inespecífico con respecto al fenotipo de asma del paciente, existiendo opciones en el paso 5 con mayor nivel de evidencia para fenotipos específicos como el asma alérgica, de acuerdo a la GPC de GINA.

Para la elaboración de esta GPC un panel de expertos internacionales (GINA Science Committe) evalúa la calidad y relevancia de la literatura disponible con respecto al tratamiento y manejo del asma para el desarrollo de las recomendaciones. Dado que se trata de una guía que se actualiza anualmente, la revisión de la literatura se lleva a cabo con la finalidad de decidir si existe evidencia nueva (del último año) que modifique las recomendaciones existentes. De acuerdo a lo descrito en la metodología de la guía, durante la elaboración o revisión de las recomendaciones, los expertos se abstienen de participar en aquellas recomendaciones para las cuales puedan presentar algún conflicto de interés. Ello es una forma de controlar la introducción de sesgo en la elaboración de las recomendaciones, asumiendo la transparencia de los miembros del panel de expertos.

Hasta el 2009, GINA empleaba la metodología GRADE en la elaboración de las recomendaciones. Sin embargo, luego se decidió no continuar con dicha metodología por la alta demanda de recursos que supone su uso. En la actualidad, la calidad de la evidencia empleada en las recomendaciones se evalúa a través de criterios propios descritos en la sección metodológica de la guía. A pesar de no emplear un sistema de gradación de recomendaciones estandarizado, la metodología utilizada en el desarrollo de la GPC permite concluir que se trata de una GPC de buena calidad.

British Thoracic Society (BTS) and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. 2016 (BTS/SIGN 2016)

Los elaboradores de la GPC de BTS y SIGN presentan las alternativas de tratamiento para pacientes asma severa y respuesta inadecuada a pesar del tratamiento con dosis bajas de ICS más LABA estructuradas de la siguiente manera:

1. Para pacientes en quienes existe una mejoría luego de la adición de un LABA al tratamiento con ICS, pero el control de la condición se mantiene inadecuado:
 - Continuar con LABA e incrementar la dosis de ICS a dosis moderada en adultos, si es que no se encuentran ya utilizando esa dosis (Recomendación de grado D³)
 - Continuar con LABA y ICS y aumentar un LTRA o un agente anticolinérgico de acción prolongada (i.e. bromuro de tiotropio) o teofilina.
2. Para pacientes en quienes no existe una mejoría a pesar de la adición de un LABA al tratamiento con ICS, se debe detener el LABA y probar:
 - Aumentar la dosis de ICS
 - Un LTRA
 - Un agente anticolinérgico de acción prolongada (ejm. bromuro de tiotropio)

En este punto cabe resaltar que los elaboradores de la GPC no mencionan que una alternativa de tratamiento sea más eficaz que otra, por lo que se entiende que la elección del medicamento a emplearse dependerá de las características clínicas específicas de cada paciente, como comorbilidades o intolerancia a algún medicamento.

La propuesta del uso de tiotropio no ha sido incluida como una recomendación por los elaboradores de la GPC; sin embargo, se menciona que el uso de dicho medicamento ha sido evaluado en estudios alta calidad, independientemente de si los resultados de los estudios apoyan o no el uso de tiotropio. Así, la evidencia que respalda el uso del fármaco como una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes con asma

³ La recomendación de grado D corresponde a una recomendación basada en evidencia de nivel 3 o 4 (series de casos, reportes de casos, opinión de expertos), o evidencia extrapolada de estudios de nivel de evidencia 2⁺⁺ (revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios caso-control o de cohorte; o estudios caso control o de cohorte con bajo riesgo de sesgo y alta probabilidad de relación causal)

pobremente controlada a pesar de uso de ICS/LABA corresponde a una revisión de Cochrane por Kew KM et al 2016, la cual se encuentra descrita en la sub-sección "revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis" del presente dictamen. Brevemente, la revisión reporta que no se encontró efecto del uso de tiotropio en la población mencionada para la variable de relevancia clínica "ocurrencia de exacerbaciones". Lo mismo se encontró sobre la calidad de vida de los pacientes, la cual constituye una variable de gran relevancia clínica, particularmente en enfermedades crónicas como el asma. Los beneficios de tiotropio se han podido observar en la evaluación de la función pulmonar, aunque las significancias estadísticas son marginales y se trata de una variable intermedia, es decir, de escasa relevancia clínica.

De interés para el dictamen, la población de la pregunta PICO ha agotado las alternativas del paso 4, con excepción de bromuro de tiotropio, por lo que, de acuerdo a la GPC de BTS y SIGN, este es el medicamento que les correspondería utilizar. A pesar de esto, tanto los elaboradores de la GPC como los evaluadores autores del presente dictamen resaltan que la recomendación es respaldada por evidencia que, si bien proviene de un estudio de alta calidad metodológica, provee solo resultados inconclusos ya que encuentra efecto de tiotropio en variables intermedias mas no en variables finales. Por ello, se debe ejercer cautela en la interpretación de la recomendación mencionada.

De manera similar a las GPC descritas anteriormente, los elaboradores de la GPC de BTS y SIGN hacen hincapié en la importancia de evaluar la técnica de uso del inhalador en los pacientes asmáticos, así como la adherencia al tratamiento que se encuentran utilizando y la presencia de factores agravantes de la condición que puedan generar exacerbaciones antes de decidir cambiar a un nuevo tratamiento. Esto responde a una observación por parte de los especialistas de que un gran porcentaje de pacientes no sabe cómo utilizar el inhalador y presentan baja adherencia al tratamiento.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

Scottish Medicines Consortium. Tiotropium, 2.5 microgram, solution for inhalation (Spivira® RespiMat®) "SMC advice" (Scottish Medicines Consortium 2015)

Se trata de un documento de consejo⁴ emitido en el 2015 en el cual se describe la evidencia relacionada al uso de tiotropio en asma, y se presenta la siguiente recomendación hacia el panel del Servicio Nacional de Salud de Escocia:

Se recomienda el uso de tiotropio como tratamiento broncodilatador de mantenimiento adicional en adultos con asma que se encuentran en terapia combinada de

⁴ Documento que expone una evaluación del uso de un producto para una condición específica, a partir de la cual se genera una recomendación hacia el panel del Servicio Nacional de Salud de Escocia (NHS Scotland) y al comité terapéutico y de drogas (ADTC, por sus siglas en inglés) sobre el uso del fármaco en cuestión dentro de Escocia.

mantenimiento con corticosteroides inhalatorios (≥ 800 μg budesonida/día o algún equivalente) y agonistas $\beta 2$ de acción prolongada, y que hayan sufrido exacerbaciones severas por lo menos una vez en el último año.

Dicha recomendación encuentra respaldo en dos ensayos (PrimoTinA 1 y 2) publicados en un mismo artículo (Kerstjens et al. 2012), que estudiaron el uso de tiotropio en el tratamiento de pacientes con asma no-controlada a pesar de tratamiento con corticosteroides y agonistas $\beta 2$ de acción prolongada, y en un análisis económico que evaluó tiotropio como terapia adicional en pacientes que recibían terapia combinada de corticosteroides y agonistas $\beta 2$ de acción prolongada. De la evidencia utilizada por SMC, el artículo por Kerstjens et al del 2012 se encuentra descrito al detalle en la subsección "ensayos clínicos aleatorizados", por tratarse de evidencia indirecta que ayuda a responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar.

National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: tiotropium (Spiriva Respimat) "NICE advice" (National Institute for Health and Care Excellence 2015)

NICE ha publicado un documento de consejo⁵ donde se resume y critica la evidencia considerada por los elaboradores como de mayor relevancia con respecto al uso de tiotropio (Spiriva® Respimat®) en el tratamiento de asma.

En base a ello, los elaboradores del documento de consejo llegan a las siguientes conclusiones que puedan ser de interés para el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra: 1) los ensayos sobre el uso de tiotropio como terapia complementaria son solo en pacientes con obstrucción persistente de las vías aéreas, aun no se han desarrollado estudios en pacientes sin obstrucción persistente; 2) se desconoce la eficacia de tiotropio como terapia complementaria en comparación con los otros tratamientos recomendados en el paso 4 de la escala de BTS/SIGN; 3) tiotropio se debe usar con precaución en personas con infartos recientes o cualquier condición cardiaca que amenace la vida o haya requerido intervención, hospitalización o cambio de medicamento en el último año; 4) tiotropio no debe ser empleado como monoterapia para el tratamiento de asma, el tratamiento inicial de broncoespasmos o el alivio de síntomas; 5) no se ha establecido la eficacia y seguridad de tiotropio en adolescentes y niños; y 6) al momento de decidir sobre el uso de tiotropio en el tratamiento de asma en adultos, los tomadores de decisiones deberán considerar la evidencia disponible en cuanto a eficacia y seguridad, los costos y los factores individuales de cada paciente.

Se considera la evidencia descrita en la publicación para su análisis en el presente dictamen preliminar en la medida en la que responda a la pregunta PICO de interés.

⁵Documento clasificado dentro de las publicaciones de NICE como "consejos de NICE", explicitándose en el mismo que no se trata de una guía de NICE. Este es específicamente un "resumen de evidencia: medicamentos nuevos", donde se resume y critica la evidencia relacionada al uso de un producto nuevo o con una nueva indicación o formulación para cierta condición. En el documento se expone una revisión crítica de las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante de manera que sea de utilidad para la unidad que se encarga de la entrada de nuevos medicamentos al Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (NHS, por sus siglas en inglés).

Así, los elaboradores del documento de consejo de NICE incluyeron en el mismo dos ECAs gemelos publicados en un mismo artículo por Kerstjens et al (Kerstjens et al. 2012), el cual se encuentra descrito en detalle en la sub-sección "ensayos clínicos aleatorizados".

iii. REVISIONES SISTEMATICAS CON O SIN META-ANALISIS

Kew KM et al. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma (Kew and Dahri 2016)

El objetivo de la RS con MA de Kew KM et al fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de anticolinérgicos de acción prolongada como terapia complementaria al tratamiento combinado de ICS más LABA en adultos con asma pobremente controlada a pesar del tratamiento combinado (ICS/LABA). Los autores buscaron evidencia relacionada a tres anticolinérgicos de acción prolongada: tiotropio (Spivira HandiHaler o Respimat), bromuro de aciclidinio (Eklira Genuair) y bromuro de glicopirronio (Seebri Breezhaler), aunque, de estos, únicamente tiotropio tiene aprobación de la FDA para uso en asma. Sin embargo, los estudios incluidos evaluaron únicamente el uso de tiotropio (Spivira Respimat).

Con respecto a la relevancia de este MA para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, cabe mencionar que la población empleada como criterio de inclusión, si bien se asemeja a la población de la pregunta PICO, no calza exactamente con la misma. Así, se tiene que la población de interés del dictamen incluye también a aquellos que han recibido LTRAs y no son tributarios a teofilina, y no solo aquellos que reciben ICS/LABA como la población del MA, por lo que se trata de evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO.

El MA incluyó ECAs de al menos 12 semanas de duración que incluyeron adultos con asma que estuvieran recibiendo terapia combinada con ICS/LABA. Los desenlaces primarios evaluados en dichos estudios fueron: 1) Exacerbaciones que requieran corticosteroides; 2) Calidad de vida, evaluada empleando una escala validada como AQLQ; y 3) Eventos adversos serios (todas las causas). Los desenlaces secundarios: 1) Exacerbaciones que requieran hospitalización; 2) Función pulmonar, evaluada a través de VEF1; 3) Control del asma, evaluado empleado una escala validada como ACQ o la Prueba de Control de Asma; y 4) Cualquier evento adverso.

Los estimados se presentan como odds ratio (OR) e IC 95% para las variables dicotómicas y diferencia de medias (DM) o diferencia de medias estandarizada (DMS) para las variables continuas.

Exacerbaciones que requieren corticosteroides

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de exacerbaciones que requirieron tratamiento de rescate con corticosteroides entre aquellos que recibieron tiotropio además de ICS/LABA y los que recibieron solamente ICS/LABA (OR: 0.76, IC95%: 0.57-1.02). Para la evaluación de esta variable se contó con 907 participantes de 2 estudios, y la heterogeneidad entre los estudios para esta variable fue baja (I^2 : 1%).

Los elaboradores del MA han graduado la calidad de evidencia como moderada, debido a la baja precisión dada por el número pequeño de exacerbaciones observadas en tan solo 2 estudios.

Resultados similares se observaron cuando las exacerbaciones fueron evaluadas como "tiempo hasta la primera exacerbación" y "número de exacerbaciones por paciente". En ambos casos el estimado no fue estadísticamente significativo.

La ocurrencia de exacerbaciones es el desenlace principal de interés desde el punto de vista clínico y desde la perspectiva del paciente, por lo que la ausencia de efecto de tiotropio sobre esta variable es un indicador claro de ausencia de eficacia del medicamento sobre el control de la enfermedad.

Calidad de vida

No se observó un beneficio de la adición de tiotropio al tratamiento con ICS/LABA sobre la calidad de vida de los pacientes evaluada a través del AQLQ (DM:0.09, IC95%: 0.03-0.20). Para la evaluación de esta variable se contó con 907 participantes de 2 estudios, los cuales mostraron baja heterogeneidad (I^2 : 0%).

Estos resultados están en línea con la ausencia de beneficio de tiotropio sobre la frecuencia de exacerbaciones. Tanto la frecuencia de exacerbaciones como la calidad de vida son variables de gran relevancia clínica por tratarse de una evaluación directa del beneficio percibido por el paciente, por lo que la ausencia de efecto del uso de tiotropio como terapia complementaria sobre ambas variables muestran que dicho tratamiento no ofrece beneficios tangibles para los pacientes.

Eventos adversos serios

Los resultados en cuanto a la frecuencia de eventos adversos serios son inconsistentes entre los estudios y por lo tanto no permiten concluir con certeza con respecto a la diferencia en el riesgo de eventos adversos serios entre el uso de tiotropio como terapia complementaria a ICS/LABA y el tratamiento solo con ICS/LABA. Esto se debe principalmente a que el estudio japonés por Ohta et al del 2014 incluyó dos dosis de tiotropio (2.5µg y 5µg) y además cerca al 50% de los participantes de dicho estudio se encontraron recibiendo únicamente ICS. Por ello, se llevó a cabo un análisis de

sensibilidad, el cual mostró una mejoría en la precisión del estimado, más no cambió la interpretación de que no existe una diferencia clara en la frecuencia de eventos adversos entre los grupos.

Se tiene entonces que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de eventos adversos entre los que recibieron tiotropio adicionalmente a ICS/LABA y los que no (OR: 0.60, IC95%: 0.24-1.47). Para este estimado se contó con 1197 participantes de 3 estudios, entre los cuales se observó alta heterogeneidad (I^2 :76%).

Exacerbaciones que requirieron hospitalización

Se reportó que la adición de tiotropio al tratamiento con ICS/LABA no redujo el número de pacientes que requirieron ser ingresados al hospital por ocurrencia de exacerbaciones (OR: 0.68, IC95%: 0.34-1.38). Para la evaluación de esta variable se contó con 1191 pacientes de 3 estudios entre los cuales la heterogeneidad fue baja (I^2 :11%). Nuevamente el análisis de sensibilidad realizado considerando las diferencias metodológicas del estudio japonés no mostró variaciones en la conclusión final de una ausencia de diferencia con la adición de tiotropio al tratamiento.

Uso de corticoides sistémicos

No se evaluó el uso de corticoides sistémicos.

Control del asma

No se observaron diferencias estadísticamente significativas, en los puntajes de control de asma obtenidos empleado el cuestionario ACQ (DM: 0.13, IC95%: 0.23-0.02). Para la evaluación de esta variable se contó con 907 participantes de 2 estudios homogéneos entre sí (I^2 :0%).

Esta variable fue evaluada también como número de personas que alcanzaron el criterio de "respuesta al tratamiento" del ACQ, dado por una mejoría de 0.5 puntos en el puntaje total. De manera similar a lo obtenido con los puntajes completos, no se observaron diferencias significativas entre los que recibieron terapia complementaria con tiotropio y los que no (OR: 1.42, IC95%: 0.88-2.29).

En conclusión, se cuenta con un MA de buena calidad como evidencia de la ausencia de beneficio del uso de bromuro de tiotropio como terapia complementaria en pacientes con asma pobremente controlada a pesar de tratamiento con ICS/LABA. Dicha evidencia, a pesar de incluir también pacientes que han recibido solo ICS y por lo tanto ser indirecta, permite concluir con cierto nivel de certeza sobre los efectos de tiotropio en la población que ha recibió tratamiento también con LTRAs y teofilina. Así, es posible extrapolar los resultados a la población de interés del dictamen ya que se observa una ausencia de efecto en una población que no ha recibido tratamiento complementario y en algunos casos LABA, en comparación con la población de interés, y no hay motivo

para pensar que este resultado no favorable podría variar en una población que ha recibido por lo menos un tratamiento complementario.

Función pulmonar

La función pulmonar es una variable evaluada generalmente como indicador de mejoría de la condición. Sin embargo, se trata de una variable intermedia con escasa relevancia clínica, sobre todo cuando se cuenta con desenlaces finales como ocurrencia de exacerbaciones, calidad de vida y control del asma. Así, si bien las organizaciones internacionales consideran a la función pulmonar como una variable de importancia en la evaluación de la respuesta al tratamiento (Tepper et al. 2012; Reddel et al. 2009), dicha recomendación no ha sido sustentada en evidencia científica de una asociación sólida entre la función pulmonar y los desenlaces finales previamente mencionados. En línea con esto, la función pulmonar no ha sido validada como una variable *surrogate*⁶ de las variables clínicamente relevantes. Más aun, en las mismas guías se menciona que la asociación entre FEV1 y los síntomas de asma es pobre (Reddel et al. 2009).

Así, los resultados relacionados a la variable de función pulmonar son particularmente irrelevantes en este MA ya que no se han encontrado efectos del tratamiento con tiotropio sobre los desenlaces finales y de relevancia como la ocurrencia de exacerbaciones y la calidad de vida. Sin embargo, se expone lo encontrado con respecto a esta variable a manera de información adicional.

Así, se tiene que la función pulmonar, evaluada a través de FEV₁, fue ligeramente mejor en el grupo que recibió tiotropio, en comparación a los que solo recibieron ICS/LABA (DM: 0.07, IC95%: 0.03-0.11). Se puede notar que la diferencia es modesta, en línea con la ausencia de una traducción de dicha diferencia sobre la ocurrencia de exacerbaciones y la calidad de vida.

iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Se incluyeron también los ECAs gemelos PrimoTinA I y II debido a que son los únicos estudios que han incluido únicamente pacientes con manejo pobre de asma a pesar de tratamiento con terapia combinada ICS/LABA, a diferencia del estudio japonés por Ohta et al 2014 que fue incluido también en el MA por Kew Km et al. descrito previamente, donde una proporción de pacientes se encontró recibiendo solo ICS (43.2%). Sin

⁶ Un desenlace *surrogate* se define como una evaluación indirecta que pretende sustituir o reemplaza a un desenlace de relevancia clínica (Raghu et al. 2012). Esto se emplea cuando no es posible evaluar un desenlace clínicamente relevante y es necesario recurrir a otros desenlaces que permitan aproximarse al estudio de dicho desenlace clínicamente relevante. Para que un desenlace *surrogate* pueda ser empleado como tal, este debe ser validado de manera que se cuente con evidencia sólida de que el efecto de la intervención sobre el desenlace *surrogate* predice con certeza y confiabilidad el efecto de la intervención sobre el desenlace clínicamente relevante. A la fecha, no se ha validado ningún desenlace *surrogate* en el estudio de FPI. Los desenlaces clínicamente relevantes en FIP son mortalidad, hospitalización, exacerbaciones, desenlaces reportados por el paciente y funcionalidad.

embargo, continúa siendo evidencia indirecta ya que no todos los participantes incluidos habían recibido también LTRAs.

Kerstjens HA et al. Tiotropium in Athma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. 2012 (Kerstjens et al. 2012)

En el artículo por Kerstjens et al. se reportan los resultados de dos ECAs gemelos, paralelos, aleatorizados, doble-ciego, controlados por placebo de 48 semanas de duración. El objetivo de ambos ECAs fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de bromuro de tiotropio en pacientes adultos con asma pobremente controlada, previamente tratados con altas dosis de ICS y LABA.

Los ensayos incluyeron pacientes entre 18 y 75 años de edad (promedio 53) con historia de por lo menos 5 años de asma que debe haber sido diagnosticada antes de los 40 años de edad. Además, los pacientes debieron presentar un puntaje igual o mayor a 1.5 en el Cuestionario de Control de Asma (ACQ-7, por sus siglas en inglés), presentar limitación del flujo de aire de manera persistente a pesar de tratamiento diario con glucocorticoides inhalados ($\geq 800\mu\text{gr}$ de budenosida o equivalente) y LABA, y por lo menos una exacerbación que requirió tratamiento con glucocorticoides sistémicos en el último año, y ser no-fumador de toda la vida o tener una historia de fumador de menos de 10 años-paquete, sin haber fumado en el último año. Durante el estudio los pacientes se auto-administraron 2 dosis de $2.5\ \mu\text{g}$ de tiotropio o placebo cada mañana como terapia adicional al uso de ICS/LABA.

Con respecto a las características de la población incluida en el ensayo, esta se asemeja a la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar en la medida en que los pacientes son adultos con asma persistente a pesar de tratamiento con medicamentos correspondientes al paso 4 de GINA. Sin embargo, solo el 22.3% de los pacientes había recibido también LTRAs y 16.7% había recibido también teofilina. Por ello, si bien es una población similar, no se ajusta completamente a la pregunta PICO de interés y por lo tanto se trata de evidencia indirecta.

Las co-variables principales de función pulmonar de interés de los ECAs fueron el pico de respuesta del volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF_1) dentro de las 3 horas posteriores a la administración de los fármacos de mantenimiento y de estudio, y la evaluación de VEF_1 dentro de las 14h posteriores al uso del tratamiento a la semana 24. Ambas variables fueron expresadas como cambio con respecto a los valores basales. Una tercera co-variable principal fue el tiempo hasta la primera exacerbación severa, definida como un deterioro de la condición que requiera iniciación o al menos duplicación de las dosis de glucocorticoides sistémicos por ≥ 3 días.

Las variables secundarias incluyeron FEV_1 pico y valle, y capacidad vital forzada (CVF) en cada visita de estudio, además del área bajo la curva de las 3 horas posteriores a la administración de los medicamentos de mantenimiento y de estudio. Además, se evaluó

el control del asma a través del Cuestionario de Control de Asma (ACQ-7, por sus siglas en inglés) y la calidad de vida empleando el Cuestionario de Calidad de Vida para pacientes con asma (AQLQ, por sus siglas en inglés).

Con respecto a las variables incluidas en los ECAs, cabe mencionar que la función pulmonar no ha sido incluida como una variable de relevancia clínica en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Así, por tratarse de una variable intermedia y no de un desenlace final, las variables de función pulmonar no fueron consideradas como desenlaces de relevancia por parte de los médicos encargados de la validación de la pregunta PICO, entre los cuales se encontró el especialista neumólogo Dr. Carlos Ibérico del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Las variables de relevancia clínica evaluadas en el estudio son entonces la ocurrencia de exacerbaciones severas y la calidad de vida.

El análisis estadístico de las co-variables principales se llevó a cabo siguiendo una secuencia jerárquica y empleando modelos de efectos mixtos tomando en cuenta la existencia de medidas repetidas. Así, se evaluó en primer lugar la superioridad de tiotropio con respecto a placebo para la co-variable de función pulmonar "pico de respuesta VEF₁" en los dos ECAs gemelos por separado. Si se probó superioridad, se pasó a analizar la co-variable "valle de respuesta VEF₁" de la misma manera. Si se probó superioridad nuevamente en ambos ECAs, se pasó a evaluar la tercera co-variable principal "tiempo hasta la primera exacerbación severa" en la data agregada de ambos estudios empleando modelos proporcionales de Cox. Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis interino pre-especificado (en el protocolo publicado junto con el artículo) para la co-variable "tiempo hasta la primera exacerbación severa". Este fue realizado por un comité externo cuando el número de exacerbaciones llegó a 65, de acuerdo con el protocolo.

Para la comparación de cambios en función pulmonar (co-variables principales) habría bastado un análisis de covarianza (ANCOVA) en lugar de un modelo de efectos mixtos con ajuste por medidas repetidas. No queda claro por qué evaluaron las co-variables principales de interés a la semana 24 y no a la semana 48.

Representantes de Boehringer Ingelheim estuvieron a cargo del diseño y desarrollo del estudio, y de la colecta y análisis de la data. El financiamiento del estudio provino de Boehringer Ingelheim y Pfizer. Con respecto a esto, si bien el diseño del estudio permitió el control de sesgo durante el desarrollo del mismo a través de la aleatorización de los participantes y el doble-ciego, esto no fue así durante el análisis de los resultados, el cual se llevó a cabo por representantes de Boehringer Ingelheim, la empresa comercializadora de bromuro de tiotropio (Spivira® Respimat®), quienes tuvieron total acceso a la data. En relación a ello, el artículo menciona que los autores avalan la integridad y precisión de la data, así como la fidelidad de los ensayos a los protocolos. Sin embargo, es importante resaltar la ausencia de mecanismos de control de introducción de sesgo en el análisis de la data que llevan a considerar con cautela los resultados presentados en el artículo.

Persistencia de exacerbaciones

El artículo reporta que en análisis de data agregada mostró un incremento de 56 días en promedio en el tiempo hasta la primera exacerbación severa en el 25% de los participantes, en el grupo que recibió tiotropio en comparación con el grupo que recibió placebo. En línea con la modesta diferencia observada entre los grupos, el modelo de Cox arrojó una reducción en el riesgo de exacerbación severa de 21% en el grupo que recibió tiotropio en comparación con placebo, cuya significancia estadística fue marginal (HR: 0.79; IC95%: 0.62-1.00; p=0.03).

Así, se puede observar que el intervalo de confianza tiene como límite superior al 1, y a pesar de ello se ha obtenido un valor p por debajo del punto de corte establecido para determinar la significancia estadística. Tanto el intervalo de confianza como el valor p indican que el efecto del uso de tiotropio sobre la ocurrencia de exacerbaciones es marginal y no constituyen evidencia sólida de un beneficio del uso del fármaco para esta variable de alta relevancia clínica.

Hospitalización

Se reportaron 16 hospitalizaciones por asma en el grupo que recibió tiotropio, en comparación con 20 en el grupo que recibió placebo. No se reportan los estimados numéricos de la diferencia, ni la prueba estadística.

Calidad de vida

El artículo reporta diferencias estadísticamente significativas en el puntaje AQLQ de calidad de vida a la semana 24 en el ensayo PrimoTinA II (0.18 unidades, p=0.02). Sin embargo, estas no fueron consistentes con lo encontrado en el ensayo PrimoTinA I (0.04, p no significativo).

Eventos adversos

Se observó una frecuencia de rinitis alérgica estadísticamente mayor en los pacientes que recibieron tiotropio en comparación con el grupo placebo (PrimoTinA I: 3 (1.3%) vs. 2 (0.9%); PrimoTinA II: 10 (4.6%) vs. 1 (0.4%)). No se muestra el valor p de la prueba estadística.

Uso de corticoides sistémicos

No se evaluó el uso de corticosteroides sistémicos

En conclusión, los resultados del artículo por Kerstjens et al. del 2012 correspondientes a dos ensayos gemelos PrimoTinA I y II en pacientes con asma pobremente controlada a pesar de tratamiento con ICS y LABA muestran que no hay un beneficio clínicamente relevante del uso de tiotropio en dicha población. Estos resultados responden indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar ya que la población incluida en los ensayos difiere ligeramente de la población de interés del dictamen, tal como se ha mencionado anteriormente. Sin embargo, es posible aplicar dichos resultados a la población de interés del dictamen principalmente porque se está observando resultados negativos en una población que ha recibido menos líneas de tratamiento, por lo que se esperaría que en una población que ha pasado por más tratamientos este resultado negativo se mantenga.

VI. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar expone la evidencia encontrada a la fecha (Julio 2017) en relación al uso de bromuro de tiotropio en la población de pacientes con asma severa no controlada a pesar de tratamiento con ICS/LABA, LTRA, y no tributarios a teofilina. Así, se han encontrado dos GPC (GINA 2017 y BTS/SIGN 2016), dos documentos de consejo (SMC y NICE), un MA (Kew et al. 2015), y dos ECAs gemelos publicados en un único artículo (Kerstjens et al. 2012).

Las GPC de GINA y BTS/SIGN son homogéneas en sus recomendaciones con respecto al uso de tiotropio en pacientes con asma severa, aunque en ningún caso emiten recomendaciones gradadas sobre dicho medicamento. Así, ambas GPC mencionan el uso de tiotropio como una alternativa de tratamiento complementario en pacientes con asma pobremente controlada a pesar del uso de dosis máximas de ICS más LABA, al mismo nivel que el uso de LTRAs o teofilina. Sin embargo, los elaboradores de las guías mencionan que la evidencia detrás del uso de tiotropio es inconclusa, lo cual se discutirá con mayor detalle en párrafos posteriores.

De relevancia para la pregunta PICO, tanto la GPC de GINA como la de BTS/SIGN mencionan a la terapia complementaria con tiotropio como una alternativa en pacientes con asma no controlada a pesar de tratamiento con dosis moderadas o altas de ICS más LABA. Dicha alternativa se menciona al mismo nivel que LTRAs y teofilina, las cuales se encuentran disponibles en el petitorio de EsSalud. Sin embargo, estas mencionan que la evidencia que respalda dicha mención no reporta resultados consistentes de un beneficio de tiotropio en la población de asmáticos severos.

Adicionalmente, cabe mencionar que los elaboradores de las guías resaltan que para pasar a una siguiente alternativa de tratamiento es necesario corroborar la adherencia a los tratamientos empleados previamente, así como la ausencia de factores externos irritantes que puedan provocar exacerbaciones y la presencia de comorbilidades no controladas apropiadamente. Asimismo, hacen hincapié en que se debe evaluar la técnica empleada por los pacientes al usar el inhalador, ya que ello influye grandemente en la eficacia del fármaco. Incluso mencionan que, antes de subir las dosis de corticosteroides, si se detecta una técnica inapropiada, se debe instruir al paciente sobre el uso del inhalador y volver a evaluar en unos meses antes de pasar a un nuevo tratamiento. Esto es particularmente relevante en nuestro contexto, ya que resultados preliminares de estudios que se están llevando a cabo en EsSalud (resultados no publicados), muestran que alrededor del 95% de los pacientes que usan inhaladores no tiene una técnica adecuada. Ello impacta sobre el control de la enfermedad y la ocurrencia de exacerbaciones, por lo que debe ser corregido antes de cambiar la dosis o el medicamento.

Se identificó también una RS con MA actualizada y de buena calidad metodológica realizada por Kew KM et al (Kew et al. 2015) donde se evaluó la eficacia y seguridad del uso de bromuro de tiotropio en pacientes adultos con asma no controlada a pesar del

uso de dosis altas de ICS más LABA o solo ICS. En dicho MA se reporta que el uso de tiotropio como terapia complementaria no ofrece ningún beneficio sobre las variables de relevancia clínica. Así, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de exacerbaciones que requirieron tratamiento de rescate con corticosteroides entre aquellos que recibieron tiotropio además de ICS/LABA y los que recibieron solamente ICS/LABA (OR: 0.76, IC95%: 0.57-1.02); ni en la calidad de vida evaluada a través del AQLQ (DM:0.09, IC95%: 0.03-0.20), la cual no alcanzó una diferencia clínicamente relevante. De manera similar, se reportó que la adición de tiotropio al tratamiento con ICS/LABA no redujo el número de pacientes que requirieron ser ingresados al hospital por ocurrencia de exacerbaciones (OR: 0.68, IC95%: 0.34-1.38) y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de control de asma obtenidos empleado el cuestionario ACQ (DM: 0.13, IC95%: 0.23-0.02).

La evidencia del MA por Kew KM et al, a pesar de ser indirecta, permite concluir con cierto nivel de certeza sobre los efectos de tiotropio en la población que ha recibido tratamiento complementario con LTRAs que es la población de interés de la pregunta PICO. Esta extrapolación es posible ya que se observa una ausencia de efecto del uso de tiotropio en una población que ha pasado por menos líneas de tratamiento, en comparación con la población de interés del dictamen, y no hay motivo para pensar que este resultado podría variar en una población que ha recibido mayor número de tratamientos.

Se incluyó también un artículo que reporta los resultados de dos ECAs gemelos PrimoTinA I y II debido a que son los únicos estudios donde la totalidad de pacientes con manejo pobre de asma habían sido tratados con terapia combinada ICS/LABA, a diferencia del estudio japonés por Ohta et al 2014 que fue incluido también en el MA por Kew Km et al discutido previamente, donde una proporción de pacientes se encontró recibiendo solo ICS (43.2%). En este sentido, la población de los ECAs gemelos es la que más se acerca a la población de interés de la pregunta PICO, por lo que han sido considerados en los resultados de manera independiente.

Así, los resultados del artículo por Kerstjens et al del 2012 correspondientes a los dos ensayos gemelos PrimoTinA I y II en pacientes con asma pobremente controlada a pesar de tratamiento con ICS/LABA muestran que no hay un beneficio clínicamente relevante del uso de tiotropio en dicha población. Estos resultados responden indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar ya que la población incluida en los ensayos difiere ligeramente de la población de interés del dictamen, tal como se ha mencionado anteriormente. Sin embargo, es posible aplicar dichos resultados a la población de interés del dictamen ya que se observan resultados no favorables en una población que ha recibido menos líneas de tratamiento, por lo que se esperaría que en una población que ha pasado por más tratamientos este resultado no favorable se mantenga.

En conclusión, se tiene que tanto el MA en pacientes asmáticos que recibieron ICS/LABA o solo ICS, como los ECAs en pacientes asmáticos que recibieron ICS/LABA

no han logrado demostrar un beneficio del uso de tiotropio sobre los desenlaces de relevancia para el paciente, tales como el control de la enfermedad, la ocurrencia de exacerbaciones o la calidad de vida.

VII. CONCLUSIONES

- A la fecha (Julio 2017) la evidencia relacionada al uso de bromuro de tiotropio en el tratamiento de asma severa corresponde a tres GPC (GINA 2017, ERS/ATS 2014 y BTS/SIGN 2016), una ETS (SMC), un documento de consejo (NICE), un MA, y dos ECAs gemelos.
- Las GPC de GINA y BTS/SIGN son homogéneas en sus recomendaciones con respecto al uso de tiotropio en pacientes con asma severa, aunque en ningún caso emiten recomendaciones graduadas sobre dicho medicamento. Así, ambas GPC mencionan el uso de tiotropio como una alternativa de tratamiento complementario en pacientes con asma pobremente controlada a pesar del uso de dosis máximas de ICS más LABA, al mismo nivel que el uso de LTRAs o teofilina. Dichas recomendaciones responden indirectamente a la pregunta PICO de interés del dictamen en la medida en que no especifican el uso consecutivo de las alternativas mencionadas frente a ausencia de mejoría de los síntomas, por lo que no hacen referencia específicamente a la población de interés del dictamen.
- El MA evidencia que el uso de tiotropio como terapia complementaria no ofrece ningún beneficio sobre el uso de ICS y LABA en cuanto a las variables de relevancia clínica como la ocurrencia de exacerbaciones, la calidad de vida y el control de la enfermedad, en pacientes con asma severa. Esta evidencia es indirecta para responder a la pregunta PICO ya que incluye a una población de asmáticos que puede haber recibido ICS/LABA o solo ICS. Sin embargo, esta permite concluir con cierto nivel de certeza sobre los efectos de tiotropio en la población que ha recibió tratamiento también con LTRAs y teofilina debido a que se observa una ausencia de efecto en una población que ha pasado por menos líneas de tratamiento, en comparación con la población de interés del dictamen, y no hay motivo para pensar que este resultado negativo podría variar en una población que ha recibido mayor número de tratamientos.
- Los resultados del artículo por Kerstjens et al del 2012 correspondientes a dos ensayos gemelos PrimoTinA I y II en pacientes con asma pobremente controlada a pesar de tratamiento con ICS y LABA muestran que no hay un beneficio clínicamente relevante del uso de tiotropio en dicha población. Es posible aplicar dichos resultados a la población de interés del dictamen principalmente porque se está observando resultados negativos en una población que ha recibido menos líneas de tratamiento, por lo que se esperaría que en una población que ha pasado por mas tratamientos este resultado negativo se mantenga. Estos estudios fueron incluidos de manera independiente en el presente dictamen por incluir a una población más cercana a la de interés de la pregunta PICO, en comparación con el MA.

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), no aprueba el uso fuera del petitorio de bromuro de tiotropio en pacientes con asma severa no controlada con ICS/LABA y LTRAs y no tributarios a teofilina.

IX. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos tratantes seguir los lineamientos de las guías con respecto a la evaluación de adherencia al tratamiento, uso apropiado de inhaladores y control de factores que puedan exacerbar la condición antes de considerar el cambio de tratamiento o discontinuar el uso de medicamentos por ausencia de eficacia.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Antonicelli, L., C. Bucca, M. Neri, F. De Benedetto, P. Sabbatani, F. Bonifazi, H. G. Eichler, Q. Zhang, and D. D. Yin. 2004. "Asthma Severity and Medical Resource Utilisation." *The European Respiratory Journal* 23 (5): 723–29.
2. Beeh, Kai-Michael, Petra Moroni-Zentgraf, Othmar Ablinger, Zuzana Hollaenderova, Anna Unseld, Michael Engel, and Stephanie Korn. 2014. "Tiotropium Respimat® in Asthma: A Double-Blind, Randomised, Dose-Ranging Study in Adult Patients with Moderate Asthma." *Respiratory Research* 15 (June): 61. doi:10.1186/1465-9921-15-61.
3. BTS/SIGN. 2016. "BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma." <https://www.brit-thoracic.org.uk/standards-of-care/guidelines/btssign-british-guideline-on-the-management-of-asthma/>.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2011. "Vital Signs: Asthma Prevalence, Disease Characteristics, and Self-Management Education: United States, 2001--2009." *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 60 (17): 547–52.
5. Evans, David J. W., Kayleigh M. Kew, Debbie E. Anderson, and Anne C. Boyter. 2015. "Long-Acting Muscarinic Antagonists (LAMA) Added to Inhaled Corticosteroids (ICS) versus Higher Dose ICS for Adults with Asthma." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 7 (July): CD011437. doi:10.1002/14651858.CD011437.pub2.
6. Global Initiative for Asthma. 2017. "Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017." <http://ginasthma.org/>.
7. Kerstjens, Huib A. M., Bernd Disse, Winfried Schröder-Babo, Theo A. Bantje, Martina Gahlemann, Ralf Sigmund, Michael Engel, and Jan A. van Noord. 2011. "Tiotropium Improves Lung Function in Patients with Severe Uncontrolled Asthma: A Randomized Controlled Trial." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128 (2): 308–14. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.039.
8. Kerstjens, Huib A. M., Michael Engel, Ronald Dahl, Pierluigi Paggiaro, Ekkehard Beck, Mark Vandewalker, Ralf Sigmund, Wolfgang Seibold, Petra Moroni-Zentgraf, and Eric D. Bateman. 2012. "Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy." *The New England Journal of Medicine* 367 (13): 1198–1207. doi:10.1056/NEJMoa1208606.
9. Kew, Kayleigh M., and Karen Dahri. 2016. "Long-Acting Muscarinic Antagonists (LAMA) Added to Combination Long-Acting beta2-Agonists and Inhaled Corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for Adults with Asthma." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1 (January): CD011721. doi:10.1002/14651858.CD011721.pub2.
10. Kew, Kayleigh M., David J. W. Evans, Debbie E. Allison, and Anne C. Boyter. 2015. "Long-Acting Muscarinic Antagonists (LAMA) Added to Inhaled Corticosteroids (ICS) versus Addition of Long-Acting beta2-Agonists (LABA) for

- Adults with Asthma." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6 (June): CD011438. doi:10.1002/14651858.CD011438.pub2.
11. Lai, C. K. W., R. Beasley, J. Crane, S. Foliaki, J. Shah, S. Weiland, and International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. 2009. "Global Variation in the Prevalence and Severity of Asthma Symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)." *Thorax* 64 (6): 476–83. doi:10.1136/thx.2008.106609.
 12. Lee, S. W., H. J. Kim, K. H. Yoo, Y. B. Park, J.-Y. Park, J. Y. Jung, J.-Y. Moon, M. K. Byun, S. W. Kim, and Y. H. Kim. 2014. "Long-Acting Anticholinergic Agents in Patients with Uncontrolled Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 18 (12): 1421–30. doi:10.5588/ijtld.14.0275.
 13. Lou, Li-li, Hai-hong Gong, Ming-qiang Zhang, and Jin-ming Gao. 2016. "Efficacy and Safety of Tiotropium in the Treatment of Severe Persistent Asthma: Meta-Analysis." *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae* 38 (1): 62–68. doi:10.3881/j.issn.1000-503X.2016.01.011.
 14. Moore, Wendy C., Deborah A. Meyers, Sally E. Wenzel, W. Gerald Teague, Huashi Li, Xingnan Li, Ralph D'Agostino, et al. 2010. "Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 181 (4): 315–23. doi:10.1164/rccm.200906-0896OC.
 15. National Institute for Health and Care Excellence. 2015. "Asthma: Tiotropium (Spiriva Respimat)." <https://www.nice.org.uk/advice/esnm55/chapter/Key-points-from-the-evidence>.
 16. Ohta, Ken, Masakazu Ichinose, Yuji Tohda, Michael Engel, Petra Moroni-Zentgraf, Satoko Kunimitsu, Wataru Sakamoto, and Mitsuru Adachi. 2015. "Long-Term Once-Daily Tiotropium Respimat® Is Well Tolerated and Maintains Efficacy over 52 Weeks in Patients with Symptomatic Asthma in Japan: A Randomised, Placebo-Controlled Study." *PloS One* 10 (4): e0124109. doi:10.1371/journal.pone.0124109.
 17. Oraka, Emeka, Huyi Jin Elizabeth Kim, Michael E. King, and David B. Callahan. 2012. "Asthma Prevalence among US Elderly by Age Groups: Age Still Matters." *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma* 49 (6): 593–99. doi:10.3109/02770903.2012.684252.
 18. Rajanandh, Muhasaparur Ganesan, Arcot D. Nageswari, and Kaliappan Ilango. 2015. "Assessment of Montelukast, Doxofylline, and Tiotropium with Budesonide for the Treatment of Asthma: Which Is the Best among the Second-Line Treatment? A Randomized Trial." *Clinical Therapeutics* 37 (2): 418–26. doi:10.1016/j.clinthera.2014.12.008.
 19. Reddel, Helen K., D. Robin Taylor, Eric D. Bateman, Louis-Philippe Boulet, Homer A. Boushey, William W. Busse, Thomas B. Casale, et al. 2009. "An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma

- Control and Exacerbations: Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180 (1): 59–99. doi:10.1164/rccm.200801-060ST.
20. Rodrigo, Gustavo J., and José A. Castro-Rodríguez. 2015a. "What Is the Role of Tiotropium in Asthma?: A Systematic Review with Meta-Analysis." *Chest* 147 (2): 388–96. doi:10.1378/chest.14-1698.
21. Rodrigo, Gustavo J., and José A. Castro-Rodríguez. 2015b. "Tiotropium for the Treatment of Adolescents with Moderate to Severe Symptomatic Asthma: A Systematic Review with Meta-Analysis." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 115 (3): 211–16. doi:10.1016/j.anai.2015.06.029.
22. Scottish Medicines Consortium. 2015. "Tiotropium 2.5 Microgram Solutions for Inhalation (Spivira Respimat)." https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1028_15_tiotropium_Spiriva/tiotropium_Spiriva.
23. Stupka, Eric, and Richard deShazo. 2009. "Asthma in Seniors: Part 1. Evidence for Underdiagnosis, Undertreatment, and Increasing Morbidity and Mortality." *The American Journal of Medicine* 122 (1): 6–11. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.022.
24. Tepper, Robert S., Robert S. Wise, Ronina Covar, Charles G. Irvin, Carolyn M. Kerckmar, Monica Kraft, Mark C. Liu, et al. 2012. "Asthma Outcomes: Pulmonary Physiology." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129 (3 Suppl): S65-87. doi:10.1016/j.jaci.2011.12.986.
25. Tian, Jing-wei, Jin-wu Chen, Rui Chen, and Xin Chen. 2014. "Tiotropium versus Placebo for Inadequately Controlled Asthma: A Meta-Analysis." *Respiratory Care* 59 (5): 654–66. doi:10.4187/respcare.02703.
26. Timmer, Wolfgang, Petra Moroni-Zentgraf, Piet Cornelissen, Anna Unseld, Emilio Pizzichini, and Roland Buhl. 2015. "Once-Daily Tiotropium Respimat® 5 Mg Is an Efficacious 24-H Bronchodilator in Adults with Symptomatic Asthma." *Respiratory Medicine* 109 (3): 329–38. doi:10.1016/j.rmed.2014.12.005.
27. Wenzel, Sally E. 2012. "Asthma Phenotypes: The Evolution from Clinical to Molecular Approaches." *Nature Medicine* 18 (5): 716–25. doi:10.1038/nm.2678.
28. Westby, M., M. Benson, and P. Gibson. 2004. "Anticholinergic Agents for Chronic Asthma in Adults." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3: CD003269. doi:10.1002/14651858.CD003269.pub2.