

# Indacaterol/mometasona per al tractament de manteniment de l'asma

## Servei Català de la Salut

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

1 de desembre de 2021

**Autoria:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M. de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Juana Flores, Núria Gutiérrez, Susana Lastra, Rosa Madrideojos, Andrea Molina, Vicente Morales, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Maria Rubio, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica: Àlvar Agustí (Servei de Pneumologia de l'Hospital Clínic) i Alícia Marin (Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol).
- Experts clínics externs: Xavier Flor (EAP Chafarinas) i Sergi Pascual (Servei de Pneumologia del Parc de Salut Mar).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Caridad Pontes i Roser Vives.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Gemma Garrido.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Indacaterol/mometasona per al tractament de manteniment de l'asma. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.

Paraules clau: indacaterol, mometasona, asma.

**Alguns drets reservats**

©2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

**Edita:**

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

**Índex**

1. Punts clau .....	4
2. Àrea descriptiva del medicament .....	6
3. Valoració de la pertinència de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost ...	7
3.1. L'estratègia de combinar indacaterol i mometasona està recomanada per al tractament de manteniment de l'asma? .....	7
3.2. En quina línia de tractament es recomana utilitzar la combinació? .....	7
3.3. Els fàrmacs de la combinació estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia? .....	7
3.4. Es troben disponibles altres combinacions per a la mateixa indicació? .....	8
3.5. Quina evidència té la combinació enfront de la monoteràpia i enfront d'altres combinacions per al tractament de l'asma? .....	8
3.6. Quina eficàcia ha mostrat la CDF enfront dels comparadors? És clínicament rellevant? .....	11
3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF INDA/MOM? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia? .....	16
3.8. És possible ajustar la dosi amb les presentacions disponibles? L'augment en la dosi d'un dels fàrmacs implicaria un increment innecessari dels altres fàrmacs? .....	18
3.9. Hi ha evidència que la combinació millori la conveniència del tractament i que pugui induir o prevenir errors de medicació? .....	18
3.10. La combinació té un cost inferior als monocomponents administrats per separat? La combinació té un cost inferior a altres alternatives? Quin impacte pressupostari s'estima amb la seva comercialització? .....	18
Annex 1. Informació sobre els comparadors.....	21
Annex 2. Avaluació de fonts secundàries .....	25
Bibliografia .....	26

## 1. Punts clau

- Indacaterol/mometasona (INDA/MOM) és una combinació a dosis fixes (CDF) d'un agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga (LABA) i un corticoide que es presenta en càpsula dura de pols seca per a inhalació. Està indicat en el tractament de manteniment de l'asma en adults i adolescents que no estan controlats adequadament amb una combinació d'un corticoide inhalat (CI) i un agonista beta-2-adrenèrgic d'acció curta (SABA) inhalat. Hi ha disponibles tres presentacions d'INDA/MOM, que contenen la mateixa dosi d'INDA i tres dosis diferents de MOM (alta, mitjana i baixa). La posologia de totes tres és d'una inhalació una vegada al dia mitjançant un inhalador de pols seca unidosi.
- INDA/MOM és la sisena CDF d'un LABA i un CI autoritzada en el tractament de l'asma. Abans de la seva aprovació, els seus dos principis actius ja estaven disponibles en monoteràpia o com a part d'altres CDF, tot i que només MOM estava autoritzat en el tractament de l'asma.
- En l'estudi pivot QUARTZ, INDA/MOM a dosi baixa va mostrar millors resultats en la funció pulmonar i el control de l'asma que MOM a dosi baixa, en pacients amb asma lleu o moderada no controlada. La diferència en el volum expiratori forçat en el primer segon ( $FEV_1$ ) vall a la setmana 12 entre els dos tractaments va ser de 182 mL, la qual es considera una diferència clínicament rellevant. Per contra, la diferència en el control de l'asma a la setmana 12 (-0,22 punts en l'Asthma Control Questionnaire [ACQ]), tot i ser estadísticament significativa, no es considera clínicament rellevant.
- En l'estudi pivot PALLADIUM, que va incloure pacients amb asma moderada no controlada, INDA/MOM a dosis mitjanes i altes van mostrar millor funció pulmonar i millor control de l'asma que MOM a dosis mitjanes i altes, respectivament. Igual que en l'estudi QUARTZ, la magnitud de les diferències en el  $FEV_1$  vall a la setmana 26 (132-211 mL) es considera clínicament rellevant, mentre que en el control de l'asma, tot i la significació estadística, les diferències (-0,21 punts en l'ACQ) no van ser clínicament rellevants. D'altra banda, INDA/MOM a dosis altes va mostrar ser no inferior a salmeterol/fluticasona propionat (SAL/FP) a dosi alta en el  $FEV_1$  vall a la setmana 26.
- No es disposa d'estudis dissenyats per avaluar l'eficàcia d'INDA/MOM en la reducció de les exacerbacions asmàtiques. En l'estudi PALLADIUM, on les exacerbacions greus van ser una variable secundària no ajustada, les taxes van ser baixes i només es van trobar diferències estadísticament significatives entre INDA/MOM i MOM a dosis mitjanes.
- El perfil de seguretat d'INDA/MOM és consistent amb el dels seus monocomponents. Les reaccions adverses més freqüents són la rinfaringitis, l'exacerbació asmàtica, la infecció del tracte respiratori superior, la hipersensibilitat, la cefalea, el dolor orofaringi, la disfonia i el dolor musculoesquelètic.
- El cost de la CDF INDA/MOM respecte a les altres alternatives de CDF LABA/CI és diferent depenent de la dosi de CI. Quan s'utilitzen dosis altes de CI, el cost d'INDA/MOM és inferior al de les altres alternatives. Tanmateix, per a les dosis baixes, el cost seria superior al de la majoria d'alternatives.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

Indacaterol/mometasona

**MEDICAMENTS SENSE VALOR TERAPÈUTIC AFEGIT**

**(CATEGORIA D)**

## 2. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'indacaterol/mometasona

<b>Principis actius<sup>1</sup></b>	Indacaterol/mometasona (INDA/MOM)
<b>Nom comercial<sup>1</sup></b>	Aectura® Breezhaler® Bemrist® Breezhaler®
<b>Laboratori<sup>1</sup></b>	Novartis Europharm Limited
<b>Presentacions<sup>1</sup></b>	Indacaterol acetat/mometasona furoat, pols per a inhalació (càpsules dures): 125/62,5 µg 125/127,5 µg 125/260 µg Dispositiu inhalador Breezhaler® (DPI unidosi)
<b>Excipients de declaració obligatòria<sup>2</sup></b>	Lactosa monohidrat
<b>Codi ATC<sup>1</sup></b>	R03AK14
<b>Procediment d'autorització<sup>3</sup></b>	Centralitzat
<b>Condicions de dispensació<sup>4</sup></b>	Recepta mèdica
<b>Indicació i data d'autorització EMA-AEMPS<sup>1-3</sup></b>	30/05/2020-10/08/2020 Tractament de manteniment de l'asma en adults i adolescents (≥ 12 anys) que no estan controlats adequadament amb corticoides inhalats i agonistes beta-2-adrenèrgics d'acció curta inhalats.
<b>Indicació finançada i data d'alta<sup>5</sup></b>	01/12/2021 Indicació finançada igual a l'autoritzada
<b>Mecanisme d'acció<sup>1</sup></b>	Indacaterol és un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada que causa la relaxació del múscul llis bronquial mitjançant l'augment dels nivells de monofosfat d'adenosina cíclic (AMP cíclic), i mometasona és un corticoide sintètic amb elevada afinitat pels receptors de glucocorticoides i amb propietats antiinflamàtores locals.
<b>Posologia i forma d'administració<sup>1</sup></b>	1 càpsula/24 h administrada per via inhalatòria mitjançant el dispositiu Breezhaler®. La dosi predispenada és de 150/80 µg, 150/160 µg i 150/320 µg, i l'alliberada de 125/62,5 µg, 125/127,5 µg i 125/260 µg, respectivament.
<b>Poblacions especials que requereixen un ús diferent<sup>1</sup></b>	Insuficiència hepàtica: no es disposa de dades en pacients amb insuficiència hepàtica greu. Només s'ha de fer servir en aquests pacients si el benefici esperat supera el possible risc. Pediatría: no es disposa de dades en pacients < 12 anys. Embaràs: informació limitada. Només s'ha de fer servir si el benefici esperat per a la mare supera el possible risc per al fetus. Lactància: informació limitada. Valorar el balanç benefici-risc del tractament.

DPI: inhalador de pols seca.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

### **3. Valoració de la pertinència de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost**

#### **3.1. L'estratègia de combinar indacaterol i mometasona està recomanada per al tractament de manteniment de l'asma?**

La combinació d'un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada (LABA) inhalat amb un corticoide inhalat (CI) és una estratègia consolidada del tractament de manteniment de l'asma.<sup>6,7</sup> En funció de la gravetat de la malaltia, la dosi del CI pot ser de potència baixa, mitjana o alta. Es disposa de tres presentacions de la combinació a dosis fixes (CDF) d'indacaterol (INDA) i mometasona (MOM), que contenen la mateixa dosi d'INDA (125 µg) i possibiliten administrar dosis diferents de MOM (potència baixa: 62,5 µg, mitjana: 127,5 µg i alta: 260 µg).<sup>1</sup> Cal tenir en compte que INDA, en qualsevol de les seves presentacions comercialitzades fins ara (monocomponent o en combinació amb un antagonista muscarínic d'acció llarga), estava indicat en el tractament de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), però no de l'asma.<sup>8</sup>

#### **3.2. En quina línia de tractament es recomana utilitzar la combinació?**

El tractament de l'asma és esglaonat i s'ha d'ajustar de forma contínua, cosa que inclou increments del tractament quan el pacient no està ben controlat i reduccions progressives quan ha estat controlat durant un temps.<sup>6</sup> L'algoritme de tractament de manteniment de l'asma de l'adult de la *Guía Española para el Manejo del Asma* (GEMA) inclou sis esglaons, i es recomana afegir un LABA al CI com a tractament de manteniment a partir del tercer. A l'esglaó 3, el tractament de manteniment d'elecció és un CI a dosis baixes combinat amb un LABA, i a partir d'aquí es pot augmentar la dosi de CI i afegir-hi altres medicaments (un antimuscarínic d'acció llarga [LAMA], un antagonista dels receptors de leucotriens [ARLT], teofil·lina, etc.). La majoria de pacients amb asma persistent que no han rebut tractament previ solen començar en el segon esglaó, que es correspon amb un CI a dosis baixes en monoteràpia. Per tant, habitualment la combinació d'un LABA i un CI no és un tractament d'inici.

#### **3.3. Els fàrmacs de la combinació estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia?**

El tractament de manteniment inicial d'elecció de l'asma persistent és un CI a dosis baixes en monoteràpia (esglaó 2 de la GEMA).<sup>6</sup> Davant la manca de control, es recomana preferentment afegir un LABA al CI, i com a alternativa es pot continuar amb un CI a dosis mitjanes en monoteràpia (esglaó 3). En esglaons progressius es recomana augmentar la dosi de CI i mantenir el tractament combinat amb el LABA, independentment del fet que es considerin altres estratègies. Per tant, en el tractament de l'asma, els CI s'utilitzen en monoteràpia o en combinació, i els LABA s'han de fer servir sempre en combinació amb els CI.

Com s'ha comentat, fins ara INDA no estava aprovat per al tractament de l'asma, per la qual cosa de moment no havia estat avaluat en aquesta indicació per part del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut. Quant a MOM, va ser [avaluat l'any 2015](#) i es va concloure que l'evidència disponible no mostrava que fos superior ni en termes de resultats clínics rellevants ni en seguretat respecte a altres corticoides inhalats amb major experiència d'ús.<sup>9</sup>

### 3.4. Es troben disponibles altres combinacions per a la mateixa indicació?

Abans de l'autorització d'INDA/MOM, hi havia disponibles cinc CDF LABA/CI aprovades en el tractament de l'asma: formoterol/beclometasona (FOR/BECLO), formoterol/budesonida (FOR/BUD), formoterol/fluticasona propionat (FOR/FP), salmeterol/fluticasona propionat (SAL/FP) i vilanterol/fluticasona furoat (VI/FF). FOR/BECLO, FOR/BUD, FOR/FP i SAL/FP s'administren dues vegades al dia, mentre que VI/FF i INDA/MOM s'administren una vegada al dia.

### 3.5. Quina evidència té la combinació enfront de la monoteràpia i enfront d'altres combinacions per al tractament de l'asma?

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de novembre de 2020. L'evidència disponible fins a aquesta data sobre l'eficàcia i la seguretat d'INDA/MOM per al tractament de l'asma prové de dos estudis pivots fase III.

- **QUARTZ** (CQVM149B2303; NCT02892344; EudraCT 2016-000472-22): assaig clínic aleatoritzat (ACA) pivot de fase III, amb cegament doble i de 12 setmanes de durada, que compara la dosi baixa d'INDA/MOM amb una dosi baixa de MOM, en la funció pulmonar i el control de l'asma en pacients amb asma lleu o moderada no controlada.<sup>10,11</sup>
- **PALLADIUM** (CQVM149B2301; NCT02554786; EudraCT 2015-002529-21): ACA pivot de fase III, amb cegament doble i de 52 setmanes de durada, que compara les dosis mitjana i alta d'INDA/MOM amb una dosi mitjana i alta de MOM, respectivament, i la dosi alta d'INDA/MOM amb una dosi alta de SAL/FP, en la funció pulmonar i el control de l'asma en pacients amb asma moderada no controlada.<sup>10,12</sup>

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis.



Taula 2. Característiques dels ACA d'INDA/MOM en el tractament de l'asma

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió	Grups intervenció	Grups control	Variabls avaluades en l'informe
QUARTZ	ACA (1:1), fase III, multicèntric, CD, simulació doble, grups paral·lels, controlat amb MOM i de superioritat  <i>Run-in</i> : 3 set. amb FP 100 µg BID Tractament: 12 set. Seguiment: 30 dies	N = 802 (12-17 anys: 64)  Edat 12-75 anys Diagnòstic d'asma ≥ 3 mesos. No MPOC Tractament habitual: CI dosi baixa ± un altre medicament de manteniment Puntuació ACQ-7 ≥ 1,5 FEV <sub>1</sub> pre-BD ≥ 60% i < 90% Medicaments concomitants permesos: SABA a demanda	INDA/MOM 150/80 µg QD* N = 398	MOM 200 µg QD* N = 404	<u>Principal</u> : FEV <sub>1</sub> vall a la set. 12  <u>Secundària clau</u> (ajustada per multiplicitat): ACQ-7 <sup>#</sup> a la set. 12 (canvi absolut)  <u>Secundàries</u> (no ajustades per multiplicitat): AQLQ <sup>†</sup> a la set. 12 ACQ-7 <sup>#</sup> a la set. 12 (anàlisi de responsius)
PALLADIUM	ACA (1:1:1:1:1), fase III, multicèntric, CD, simulació triple, grups paral·lels, controlat amb MOM, de superioritat i amb un braç control de SAL/FP  <i>Run-in</i> : 2 set. amb FP 100 µg BID Tractament: 52 set. Seguiment: 30 dies	N = 2.216 (12-17 anys: 107)  Edat 12-75 anys Diagnòstic d'asma ≥ 1 any. No MPOC Tractament habitual: CI dosi mitjana o alta, o CI dosi baixa + LABA Puntuació ACQ-7 ≥ 1,5 FEV <sub>1</sub> pre-BD ≥ 50% i < 85% Medicaments concomitants permesos: SABA a demanda	INDA/MOM 150/160 µg QD* N = 445  INDA/MOM 150/320 µg QD* N = 439	MOM 400 µg QD* N = 444  MOM 400 µg BID* N = 442  SAL/FP 50/500 µg BID N = 446	<u>Principal</u> : FEV <sub>1</sub> vall a la set. 26 INDA/MOM vs. MOM <sup>‡</sup>  <u>Secundària clau</u> (ajustada per multiplicitat): ACQ-7 <sup>#</sup> a la set. 26 INDA/MOM vs. MOM <sup>§</sup> (canvi absolut)  <u>Secundàries</u> (no ajustades per multiplicitat): FEV <sub>1</sub> vall a la set. 26 INDA/MOM vs. SAL/FP <sup>∞</sup> (marge de no inferioritat: -90 mL) ACQ-7 <sup>#</sup> a la set. 26 INDA/MOM vs. SAL/FP <sup>∞</sup> (canvi absolut) AQLQ <sup>†</sup> a la set. 26 Taxa anualitzada d'exacerbacions greus** a la set. 52 ACQ-7 <sup>#</sup> a la set. 26 (responsius)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ-7: Asthma Control Questionnaire de 7 ítems; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; BD: broncodilatador; BID: dos vegades al dia; CD: cegament doble; CI: corticoide inhalat; FEV<sub>1</sub>: volum expiratori forçat en el primer segon; FP: fluticasona propionat; INDA: indacaterol; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; MOM: mometasona; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; QD: una vegada al dia; SABA: agonista beta-2-adrenèrgic de curta durada; SAL: salmeterol; set.: setmana, setmanes.

\*80, 160 i 320 µg de MOM en INDA/MOM (dispositiu inhalador Breezhaler®) són equivalents a 200, 400 i 800 µg de MOM (dispositiu inhalador Twisthaler®), respectivament.<sup>10</sup>

#Asthma Control Questionnaire de 7 ítems (ACQ-7). Rang 0-6; les puntuacions més altes indiquen menys control (bon control: < 1; mal control: > 1).<sup>13</sup> Mínima diferència clínicament rellevant: 0,5 punts.<sup>14</sup>

†Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Rang: 1-7; les puntuacions més altes indiquen més qualitat de vida.<sup>15</sup> Mínima diferència clínicament rellevant: 0,5 punts.

‡INDA/MOM 150/160 µg QD vs. MOM 400 µg QD.

INDA/MOM 150/320 µg QD vs. MOM 400 µg BID.

§(INDA/MOM 150/160 µg QD i INDA/MOM 150/320 µg QD combinat) vs. (MOM 400 µg QD i MOM 400 µg BID combinat).

∞INDA/MOM 150/320 µg QD vs. SAL/FP 50/500 µg BID.

\*\*Una exacerbació asmàtica greu es defineix com un empitjorament de l'asma que requereix l'ús de corticoides sistèmics durant ≥ 3 dies i/o visita a urgències i/o hospitalització, o que causa la mort.

### 3.6. Quina eficàcia ha mostrat la CDF enfront dels comparadors? És clínicament rellevant?

#### Dades d'eficàcia

Taula 3. Característiques dels pacients inclosos en els ACA d'INDA/MOM en el tractament de l'asma

	QUARTZ N = 802	PALLADIUM N = 2.216
<b>Edat (anys), mitjana (DE)</b>	45,6 (16,3)	47,9 (14,8)
<b>Tractament habitual de l'asma, % pacients</b>		
CI dosi baixa	43%	-
LABA/CI dosi baixa	56%	69%
CI dosi mitjana	-	20%
CI dosi alta	-	7%
<b>Puntuació ACQ-7, mitjana (DE)</b>	2,3 (0,4)	2,3 (0,5)
<b>Nombre d'exacerbacions que van requerir corticoides sistèmics durant l'últim any, % pacients</b>		
0 exacerbacions	80%	69%
1 exacerbació	8%	24%
≥ 2 exacerbacions	2%	7%
<b>FEV<sub>1</sub> pre-BD (%), mitjana (DE)</b>	72,7% (7,6)	67,3% (8,6)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ-7: Asthma Control Questionnaire de 7 ítems; CI: corticoides inhalats; INDA: indacaterol; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; MOM: mometasona.

Les característiques basals demogràfiques i de la malaltia van ser comparables entre els grups d'un mateix estudi.

Les dosis de 80, 160 i 320 µg de MOM en INDA/MOM (dispositiu inhalador Breezhaler®) són equivalents a 200, 400 i 800 µg de MOM (dispositiu inhalador Twisthaler®), respectivament.<sup>10</sup> Per tant, les comparacions entre INDA/MOM i MOM realitzades en els estudis QUARTZ i PALLADIUM van avaluar l'aportació neta d'INDA a MOM. Així mateix, 320 µg de MOM administrats una vegada al dia amb la CDF INDA/MOM tenen una potència corticoide similar a 500 µg de FP administrats dues vegades al dia amb la CDF SAL/PF.

Taula 4. Resultats dels ACA d'INDA/MOM en el tractament de l'asma\*

	QUARTZ		PALLADIUM				
	INDA/MOM 150/80 µg QD	MOM 200 µg QD	INDA/MOM 150/160 µg QD	INDA/MOM 150/320 µg QD	MOM 400 µg QD	MOM 400 µg BID	SAL/FP 50/500 µg BID
	Funció pulmonar (set. 12)		Funció pulmonar (set. 26)				
FEV <sub>1</sub> vall (mL), canvi respecte al basal (LSM)	234 mL	51 mL	286 mL	281 mL	75 mL	149 mL	245 mL
Diferència intervenció vs. control (IC 95%); p	<b>182 mL</b> (148 a 217); < 0,001		INDA/MOM 150/160 µg QD vs. MOM 400 µg QD		<b>211 mL</b> (167 a 255); <0,001		
			INDA/MOM 150/320 µg QD vs. MOM 400 µg BID		<b>132 mL</b> (88 a 176); <0,001		
			INDA/MOM 150/320 µg QD vs. SAL/FP 50/500 µg BID		36 mL (-7 a 80); 0,101 <sup>#</sup>		
	Control de l'asma (set. 12)		Control de l'asma (set. 26)				
ACQ-7, canvi respecte al basal (LSM)	-0,947 punts	-0,730 punts	-1,036 punts	-1,030 punts	-0,786 punts	-0,859 punts	-0,974 punts
			-1,033 punts		-0,824 punts		
Diferència intervenció vs. control (IC 95%); p	<b>-0,218 punts</b> (-0,293 a -0,143); <0,001		INDA/MOM vs. MOM		<b>-0,209 punts</b> (-0,270 a -0,149); < 0,001		
			INDA/MOM 150/160 µg QD vs. MOM 400 µg QD		-0,248 punts (-0,334 a -0,162); < 0,001		
			INDA/MOM 150/320 µg QD vs. MOM 400 µg BID		-0,171 punts (-0,257 a -0,086); < 0,001		
			INDA/MOM 150/320 µg QD vs. SAL/FP 50/500 µg BID		-0,054 punts (-0,140 a 0,031); 0,214		
	Qualitat de vida (set. 12)		Qualitat de vida (set. 26)				
AQLQ, canvi respecte al basal (LSM)	0,720 punts	0,571 punts	0,765 punts	0,757 punts	0,609 punts	0,629 punts	0,667 punts
Diferència intervenció vs. control (IC 95%); p	0,149 punts (0,064 a 0,234); < 0,001		INDA/MOM 150/160 µg QD vs. MOM 400 µg QD		0,157 punts (0,053 a 0,260); 0,003		
			INDA/MOM 150/320 µg QD vs. MOM 400 µg BID		0,128 punts (0,025 a 0,231); 0,015		

	QUARTZ		PALLADIUM				
	INDA/MOM 150/80 µg QD	MOM 200 µg QD	INDA/MOM 150/160 µg QD	INDA/MOM 150/320 µg QD	MOM 400 µg QD	MOM 400 µg BID	SAL/FP 50/500 µg BID
			INDA/MOM 150/320 µg QD vs. SAL/FP 50/500 µg BID			0,090 punts (-0,013 a 0,193); 0,086	
<b>Exacerbacions greus</b>							
Taxa anualitzada d'exacerbacions greus	nd	nd	0,13	0,13	0,29	0,18	0,14
Raó de taxes intervenció/control (IC 95%); p	-		INDA/MOM 150/160 µg QD vs. MOM 400 µg QD			0,46 (0,31 a 0,67); < 0,001	
			INDA/MOM 150/320 µg QD vs. MOM 400 µg BID			0,71 (0,47 a 1,08); 0,108	
			INDA/MOM 150/320 µg QD vs. SAL/FP 50/500 µg BID			0,89 (0,58 a 1,37); 0,597	

ACQ-7: Asthma Control Questionnaire de 7 ítems; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; BID: dues vegades al dia; FP: fluticasona propionat; IC 95%: interval de confiança del 95%; INDA: indacaterol; LSM: mitjana de mínims quadrats; MOM: mometasona; nd: no disponible; QD: una vegada al dia; SAL: salmeterol; set.: setmana.

**Els resultats de les variables ajustades per multiplicitat es mostren en negreta.**

\*Les variables es van analitzar en la població de pacients aleatoritzats que van rebre almenys una dosi del tractament de l'estudi (FAS: *full analysis set*).

#Marge de no inferioritat: -90 mL.

Taula 5. Resultats de l'anàlisi de responsius en l'ACQ-7 d'INDA/MOM en el tractament de l'asma

	QUARTZ		PALLADIUM				
	INDA/MOM 150/80 µg QD	MOM 200 µg QD	INDA/MOM 150/160 µg QD	INDA/MOM 150/320 µg QD	MOM 400 µg QD	MOM 400 µg BID	SAL/FP 50/500 µg BID
	Control de l'asma (set. 12)		Control de l'asma (set. 26)				
Responsius <sup>#</sup> , % pacients	74,7%	64,9%	76,2%	76,4%	66,9%	72,3%	75,9%
			76,3%		69,7%		
Diferència intervenció vs. control (IC 95%)	OR: 1,69 (1,23 a 2,33)		INDA/MOM vs. MOM			OR: 1,51 (1,20 a 1,89)	
			INDA/MOM 150/160 µg QD vs. MOM 400 µg QD			OR: 1,73 (1,26 a 2,37)	
			INDA/MOM 150/320 µg QD vs. MOM 400 µg BID			OR: 1,31 (0,95 a 1,81)	
			INDA/MOM 150/320 µg QD vs. SAL/FP 50/500 µg BID			OR: 1,06 (0,76 a 1,46)	

ACQ-7: Asthma Control Questionnaire de 7 ítems; BID: dues vegades al dia; FP: fluticasona propionat; IC 95%: interval de confiança del 95%; INDA: indacaterol; MOM: mometasona; OR: *odds ratio*; QD: una vegada al dia; SAL: salmeterol; set.: setmana.

<sup>#</sup>Responsius en l'ACQ-7: disminució  $\geq 0,5$  punts respecte al basal.

\*Les variables es van analitzar en la població de pacients aleatoritzats que van rebre almenys una dosi del tractament de l'estudi (FAS: *full analysis set*).

En els pacients adolescents inclosos en els estudis QUARTZ (N = 64) i PALLADIUM (N = 107), es van observar diferències significatives en el volum expiratori forçat en el primer segon (FEV<sub>1</sub>) vall entre les dosis baixes d'INDA/MOM i MOM a la setmana 12 (251 mL; interval de confiança del 95% [IC 95%]: 130 a 371 mL) i entre les dosis mitjanes a la setmana 26 (390 mL; IC 95%: 195 a 599 mL).<sup>1</sup> Tanmateix, les diferències entre les dosis altes d'INDA/MOM i MOM no van assolir la significació estadística.

### Rellevància clínica dels resultats en eficàcia

L'estudi QUARTZ permet establir si hi ha diferències estadísticament significatives quan s'afegeix INDA a una dosi baixa de MOM en pacients amb asma lleu o moderada no controlada, quant a la funció pulmonar (FEV<sub>1</sub> vall) i el control de l'asma (Asthma Control Questionnaire [ACQ]) a la setmana 12. Així mateix, l'estudi PALLADIUM avalua l'efecte d'afegir INDA a una dosi mitjana o alta de MOM quant a la funció pulmonar (FEV<sub>1</sub> vall) i el control de l'asma (ACQ) a la setmana 26, al mateix temps que avalua la no inferioritat en funció pulmonar de la dosi alta d'INDA/MOM respecte a una dosi alta de SAL/FP, en pacients amb asma moderada no controlada. Cal tenir en compte que les anàlisis de les diferències entre INDA/MOM i SAL/FP no estaven ajustades per multiplicitat.

L'addició d'INDA a dosis baixes, mitjanes i altes de MOM en pacients amb asma lleu o moderada no controlada va mostrar millorar la funció pulmonar de forma clínicament rellevant. La mínima diferència clínicament rellevant (MCID) del FEV<sub>1</sub> en l'asma no s'ha determinat de forma rigorosa, però s'ha suggerit que podria ser de 100 a 200 mL.<sup>16</sup> Així mateix, INDA/MOM va mostrar ser no inferior a SAL/FP en funció pulmonar.

Es van observar diferències estadísticament significatives entre INDA/MOM i MOM en el control de l'asma mesurat amb l'ACQ. Tanmateix, la magnitud de la diferència en la millora va ser inferior als 0,5 punts considerats com la MCID en tots els casos. En l'estudi PALLADIUM, el resultat en aquesta variable de les dues dosis combinades d'INDA/MOM davant de les dues dosis combinades de MOM és consistent amb el resultat de cada comparació individual. D'altra banda, no es van observar diferències entre INDA/MOM i SAL/FP. L'anàlisi dels responsius en l'ACQ és coherent amb les diferències absolutes, excepte per a la comparació d'INDA/MOM amb MOM a dosis altes.

Pel que fa a la qualitat de vida, hi va haver diferències entre INDA/MOM i MOM, però no entre INDA/MOM i SAL/FP. No obstant això, les diferències entre INDA/MOM i MOM van ser inferiors a la MCID de l'Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), que està establerta en 0,5 punts.

Les exacerbacions són una variable rellevant en l'avaluació dels tractaments de manteniment de l'asma.<sup>17</sup> Tanmateix, INDA/MOM no disposa d'estudis dissenyats per avaluar la seva eficàcia en la reducció d'aquests esdeveniments. La taxa anualitzada d'exacerbacions greus només es va avaluar en l'estudi PALLADIUM i va ser molt baixa en tots els grups de tractament. Solament es van trobar diferències estadísticament significatives entre INDA/MOM i MOM a dosis mitjanes, on INDA/MOM va aconseguir una reducció relativa de les exacerbacions greus del 54% i una reducció absoluta de 0,16 esdeveniments per pacient i any. El CHMP va considerar que aquesta reducció relativa era clínicament rellevant.<sup>10</sup>

Respecte als pacients adolescents, el CHMP va valorar que la indicació d'INDA/MOM en aquesta població estava suficientment justificada amb les dades proporcionades pels estudis QUARTZ i PALLADIUM.<sup>10</sup>

Cal destacar que als estudis es van incloure pacients amb asma de gravetats diferents, d'acord amb el tractament de manteniment que duïen en el moment de la inclusió. Al QUARTZ trobem pacients amb asma lleu o moderada (esglaons 2 o 3 de la GEMA) i al PALLADIUM pacients amb asma moderada (esglaó 3).<sup>6</sup> Tot i així, en el període de *run-in* tots els pacients van rebre un CI a dosi baixa durant 2 o 3 setmanes, la qual cosa va significar reduir el tractament en molts d'ells, i en el moment de l'aleatorització tots havien de tenir asma no controlada ( $ACQ-7 \geq 1,5$ ). D'altra banda, es considera que els pacients aleatoritzats als braços INDA/MOM a dosi alta i SAL/FP de l'estudi PALLADIUM van rebre un tractament més intens que el que calia per la gravetat de la seva malaltia.<sup>10</sup> Aquest fet podria explicar que la magnitud de les diferències entre les dosis altes d'INDA/MOM i de MOM sigui menor que entre les dosis mitjanes o, fins i tot, que entre les dosis baixes. En relació amb això, el CHMP va demanar una anàlisi comparativa entre les dosis mitjanes i altes de la CDF per tal d'establir el benefici addicional de la dosi alta, els resultats de la qual van mostrar que la millora era molt petita. No obstant això, la dosi alta d'INDA/MOM es va autoritzar perquè es va considerar que les combinacions d'un LABA i un CI a dosi alta tenen un ús establert en el tractament de manteniment de l'asma.

Quant a les comparacions amb altres CDF LABA/CI, solament es disposa de la comparació directa entre la dosi alta d'INDA/MOM i una dosi equivalent de SAL/FP. Hauria estat desitjable disposar també de comparacions amb les CDF més utilitzades en el nostre entorn, com són les que contenen FOR. A més, només es pot considerar com a exploratòria perquè no es va ajustar per multiplicitat. No s'han realitzat comparacions entre les dosis mitjana i baixa d'INDA/MOM i altres CDF LABA/CI.

Com ja s'ha comentat, a banda d'INDA/MOM hi ha cinc CDF LABA/CI més autoritzades en el tractament de l'asma. FOR/BECLO, FOR/BUD, FOR/FP i SAL/FP són les que disposen de més experiència d'ús. La CDF VI/FF ha estat avaluada prèviament pel PHF i la seva evidència en el tractament de l'asma es pot consultar en l'annex 1, Informació sobre els comparadors.<sup>18</sup>

### **3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF INDA/MOM? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia?**

Abans de l'autorització d'INDA/MOM, els dos principis actius de la combinació ja estaven disponibles en monoteràpia o com a part d'altres CDF, tot i que només MOM estava aprovat en el tractament de l'asma.<sup>10</sup> Per tant, el seu perfil de seguretat en monoteràpia i com a part d'una CDF és conegut.

#### **Esdeveniments adversos**

Les reaccions adverses (RA) d'INDA/MOM descrites a la fitxa tècnica són, com a molt freqüents ( $\geq 1/10$ ), la rinofaringitis i l'exacerbació asmàtica; i com a freqüents ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), la infecció del tracte respiratori superior, la hipersensibilitat, la cefalea, el dolor orofaringi, la disfonia i el dolor musculoesquelètic.<sup>1</sup> A les 52 setmanes, les RA més freqüents van ser l'exacerbació asmàtica (26,9%), la rinofaringitis (12,9%), la infecció del tracte respiratori superior (5,9%) i la cefalea (5,8%).

Les dades de seguretat d'INDA/MOM analitzades a l'EPAR provenen dels estudis pivots i dels grups control de l'estudi IRIDIUM, que és l'estudi pivot de la CDF INDA/GLIC/MOM.<sup>10</sup> La taxa d'esdeveniments adversos greus (SAE) d'INDA/MOM va ser més baixa que la de MOM, però més alta que la de SAL/PF. La diferència entre les taxes d'INDA/MOM i SAL/PF és conseqüència de les hospitalitzacions per asma, tot i que aquests esdeveniments es van analitzar posteriorment a petició del CHMP i es va concloure que no hi havia diferències significatives entre els grups.



Respecte a les morts, se'n van notificar quatre en els grups INDA/MOM i dos en els grups MOM, cap de les quals es va relacionar amb el tractament.

Hi va haver menys discontinuacions permanents del tractament degudes a esdeveniments adversos (EA) entre els pacients tractats amb INDA/MOM (2,4/100 pacients-any) que entre els tractats amb MOM (5,6/100 pacients-any) o amb SAL/PF (4,7/100 pacients-any).<sup>10</sup> L'EA que va produir discontinuacions amb més freqüència va ser l'exacerbació asmàtica, que va ser menys freqüent en els grups INDA/MOM. La taxa de discontinuacions deguda a altres EA va ser molt baixa en tots els grups i no hi va haver diferències entre ells.

### Precaucions i interaccions<sup>19</sup>

- INDA/MOM no s'ha d'utilitzar per tractar els síntomes aguts de l'asma i tampoc s'ha de discontinuar bruscament.
- Si es produeix una reacció d'hipersensibilitat o broncoespasme paradoxal, s'ha de suspendre immediatament INDA/MOM i iniciar un tractament alternatiu.
- Igual que altres medicaments que contenen agonistes beta-2-adrenèrgics, INDA/MOM pot produir esdeveniments cardiovasculars significatius en alguns pacients.
  - S'ha de fer servir amb precaució en pacients amb alteracions cardiovasculars (malaltia arterial coronària, infart agut de miocardi, arrítmies cardíques, hipertensió), trastorns convulsius, tirotoxicosi, sensibilitat als agonistes beta-2-adrenèrgics o prolongació de l'interval QT, i en pacients en tractament concomitant amb medicaments que afectin l'interval QT.
  - Els pacients amb les característiques següents es van excloure del programa de desenvolupament clínic d'INDA/MOM i, per tant, no se'n disposa de dades: cardiopatia isquèmica inestable, antecedents d'infart de miocardi en els últims 12 mesos, insuficiència ventricular esquerra classe III o IV de la New York Heart Association (NYHA), arrítmia, hipertensió no controlada, malaltia cerebrovascular, antecedents de la síndrome de QT llarg i tractament concomitant amb medicaments per allargar l'interval QTc.
- Els agonistes beta-2-adrenèrgics poden produir hipopotassèmia. En pacients amb asma greu, la hipopotassèmia es pot accentuar per la hipòxia i pel tractament concomitant, cosa que pot augmentar la susceptibilitat a arrítmies cardíques. En els estudis d'INDA/MOM no s'ha observat hipopotassèmia clínicament rellevant amb les dosis recomanades.
- Els agonistes beta-2-adrenèrgics i els corticoides poden produir un augment de la glucèmia quan s'administren per via inhalatòria.
- Els pacients han d'esbandir-se la boca, fer gàrgares i/o rentar-se les dents després de cada presa de medicació per reduir els riscos d'infecció orofaríngia per càndida.
- Els corticoides inhalats poden tenir efectes sistèmics, especialment si s'han administrat a dosis elevades durant períodes de temps llargs. INDA/MOM s'ha de fer servir amb precaució en pacients amb tuberculosi pulmonar o amb infeccions cròniques no tractades.
- INDA/MOM conté lactosa com a excipient, per la qual cosa no s'ha d'usar en pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, deficiència total de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa.
- L'administració concomitant d'inhibidors potents del CYP3A4 (per exemple, ketoconazole, itraconazole, nelfinavir, ritonavir, cobicistat, entre d'altres) amb MOM pot augmentar l'exposició sistèmica de MOM.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest medicament.

### 3.8. És possible ajustar la dosi amb les presentacions disponibles? L'augment en la dosi d'un dels fàrmacs implicaria un increment innecessari dels altres fàrmacs?

Es disposa de tres presentacions de la CDF INDA/MOM, que contenen la mateixa dosi d'INDA (125 µg) i possibiliten administrar dosis diferents de MOM (potència baixa: 62,5 µg, mitjana: 127,5 µg i alta: 260 µg).<sup>1</sup> Per tant, és possible ajustar la dosi de MOM amb les presentacions disponibles sense modificar la dosi d'INDA. Així mateix, si es vol retirar INDA es podria fer servir MOM en monoteràpia, el qual està disponible en el dispositiu inhalador Twisthaler®.<sup>8</sup> Breezhaler®, que és el dispositiu inhalador d'INDA/MOM, és un inhalador de pols seca (DPI, de l'anglès *dry powder inhaler*) unidosi i Twisthaler® un DPI multidosis de dipòsit.<sup>20</sup>

### 3.9. Hi ha evidència que la combinació millori la conveniència del tractament i que pugui induir o prevenir errors de medicació?

El principal inconvenient de la via inhalatòria és la dificultat d'utilització dels dispositius d'administració, l'ús incorrecte dels quals s'ha relacionat amb un control subòptim de l'asma i amb un increment del risc d'exacerbacions.<sup>21</sup> Una revisió sistemàtica que va incloure estudis realitzats en infants i adults que rebien teràpia inhalada va mostrar que la tècnica d'administració només era correcta en un terç dels pacients.<sup>22</sup> D'altra banda, l'adherència als corticoides inhalats s'ha associat amb una reducció de les exacerbacions asmàtiques.<sup>23</sup>

Actualment, no hi ha criteris establerts per valorar la usabilitat dels dispositius inhaladors ni per comparar-los entre ells. La combinació de dos principis actius en un únic dispositiu inhalador tindria l'avantatge d'associar-se a una millor adherència que l'ús de dos dispositius, encara que aquest fet no ha estat clarament demostrat.

### 3.10. La combinació té un cost inferior als monocomponents administrats per separat? La combinació té un cost inferior a altres alternatives? Quin impacte pressupostari s'estima amb la seva comercialització?

#### Cost incremental

Taula 6. Cost d'INDA/MOM 125/260 µg/24 h (dosi alta de CI) i dels seus comparadors<sup>8,24</sup>

Combinació de LABA i CI*	Posologia#	Presentacions	Cost tractament anual†	Cost incremental anual‡
INDA/MOM	125/260 µg/24 h	125/260 µg/inh.	464,57 €	Referència
SAL/FP	50/500 µg/12 h	50/500 µg/inh.	502,24 €	-37,67 €
FOR/FP	20/500 µg/12 h	10/250 µg/inh.	751,55 €	-286,98 €
FOR/BECLO	12/400 µg/12 h	6/200 µg/inh.	539,19 €	-74,62 €
FOR/BUD	18/640 µg/12 h	9/320 µg/inh.	1.069,21 €	-604,63 €
VI/FF	22/184 µg/24 h	22/184 µg/inh.	539,19 €	-74,62 €

BECLO: beclometasona; BUD: budesonida; CI: corticoide inhalat; FOR: formoterol; FF: fluticasona furoat; FP: fluticasona propionat; INDA: indacaterol; inh.: inhalació; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; MOM: mometasona; SAL: salmeterol; VI: vilanterol.

\*La barra (/) significa que els fàrmacs es combinen en dispositius a dosis fixes.

#Dosi alta de CI (equivalent a MOM 260 µg/24 h en INDA/MOM).<sup>6</sup>

†PVP + IVA – RDL 8/2010.

‡Cost referència – cost comparador.

**Taula 7. Cost d'INDA/MOM 125/127,5 µg/24 h (dosi mitjana de CI) i dels seus comparadors**<sup>8,24</sup>

Combinació de LABA i CI*	Posologia <sup>#</sup>	Presentacions	Cost tractament anual <sup>†</sup>	Cost incremental anual <sup>‡</sup>
INDA/MOM	125/127,5 µg/24 h	125/127,5 µg/inh.	464,57 €	Referència
SAL/FP	50/250 µg/12 h	50/250 µg/inh.	502,24 €	-37,67 €
	25/250 µg/12 h	25/250 µg/inh.	251,12 €	213,45 €
FOR/FP	10/250 µg/12 h	10/250 µg/inh.	375,78 €	88,80 €
FOR/BECLO	6/200 µg/12 h	6/200 µg/inh.	269,59 €	194,98 €
FOR/BUD	9/320 µg/12 h	9/320 µg/inh.	534,60 €	-70,03 €
VI/FF	22/92 µg/24 h	22/92 µg/inh.	539,19 €	-74,62 €

BECLO: beclometasona; BUD: budesonida; CI: corticoide inhalat; FOR: formoterol; FF: fluticasona furoat; FP: fluticasona propionat; INDA: indacaterol; inh.: inhalació; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; MOM: mometasona; SAL: salmeterol; VI: vilanterol

\*La barra (/) significa que els fàrmacs es combinen en dispositius a dosis fixes.

<sup>#</sup>Dosi mitjana de CI (equivalent a MOM 127,5 µg/24 h en INDA/MOM).<sup>6</sup>

<sup>†</sup>PVP + IVA – RDL 8/2010.

<sup>‡</sup>Cost referència – cost comparador.

**Taula 8. Cost d'INDA/MOM 125/62,5 µg/24 h (dosi baixa de CI) i dels seus comparadors**<sup>8,24</sup>

Combinació de LABA i CI*	Posologia <sup>#</sup>	Presentacions	Cost tractament anual <sup>†</sup>	Cost incremental anual <sup>‡</sup>
INDA/MOM	125/62,5 µg/24 h	125/62,5 µg/inh.	464,57 €	Referència
SAL/FP	25/125 µg/12 h	25/125 µg/inh.	251,12 €	213,45 €
	50/100 µg/12 h	50/100 µg/inh.	251,12 €	213,45 €
FOR/FP	5/125 µg/12 h	5/125 µg/inh.	257,66 €	206,91 €
FOR/BECLO	6/100 µg/12 h	6/100 µg/inh.	269,59 €	194,98 €
FOR/BUD	4,5/160 µg/12 h	4,5/160 µg/inh.	267,30 €	197,27 €
	9/160 µg/12 h	4,5/80 µg/inh.	534,60 €	-70,03 €

BECLO: beclometasona; BUD: budesonida; CI: corticoide inhalat; FOR: formoterol; FF: fluticasona furoat; FP: fluticasona propionat; INDA: indacaterol; inh.: inhalació; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; MOM: mometasona; SAL: salmeterol.

\*La barra (/) significa que els fàrmacs es combinen en dispositius a dosis fixes.

<sup>#</sup>Dosi baixa de CI (equivalent a MOM 62,5 µg/24 h en INDA/MOM).<sup>6</sup>

<sup>†</sup>PVP + IVA – RDL 8/2010.

<sup>‡</sup>Cost referència – cost comparador.

### Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

D'acord amb dades del registre de prestació farmacèutica sobre la població que rep actualment una CDF LABA/CI a Catalunya i la proporció estimada d'aquests pacients que tindrien asma com a diagnòstic, es calcula una nombre total de pacients anuals susceptibles de rebre tractament amb INDA/MOM de 128.032 pacients.

Per al càlcul de l'impacte pressupostari s'ha considerat el nombre de pacients candidats al tractament, les quotes de mercat estimades per la companyia farmacèutica per a INDA/MOM (2%, 4,3% i 5,5% els propers tres anys), el preu mig del tractament LABA/CI en l'àmbit del SISCAT, la durada mitjana dels tractaments i assumint que INDA/MOM desplaçarà la resta de

LABA/CI ja finançats en la mateixa proporció.

**Taula 6. Estimació de l'impacte pressupostari d'INDA/MOM en el tractament de l'asma**

	Escenari sense INDA/MOM			Escenari amb INDA/MOM		
	2022	2023	2024	2022	2023	2024
<b>Pacients Altres LABA/CI</b>	128.032	128.032	128.032	125.471	122.527	120.990
<b>Pacients INDA/MOM</b>	0	0	0	2.561	5.505	7.042
<b>Cost Altres LABA/CI</b>	27.721.489 €	27.721.489 €	27.721.489 €	27.167.059 €	26.529.465 €	26.196.807 €
<b>Cost INDA/MOM</b>	- €	- €	- €	452.356 €	972.565 €	1.243.979 €
<b>Cost Total</b>	27.721.489 €	27.721.489 €	27.721.489 €	27.619.415 €	27.502.030 €	27.440.785 €
<b>Impacte Pressupostari</b>				-102.074 €	-219.459 €	-280.703 €

CI: corticoide inhalat; INDA: indacaterol; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; MOM: mometasona.

## Annex 1. Informació sobre els comparadors

Taula 9. Evidència de VI/FF en el tractament de l'asma

Estudi	Disseny	Població N ITT Criteris d'inclusió	Grup intervenció	Grup control	Variable(s) principal(s)	Resultat Grup intervenció vs. grup control	Variables secundàries rellevants	Resultat Grup intervenció vs. grup control
<b>HZA106837</b> <sup>25</sup> Estudi pivot	ACA (1:1), fase III, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb FF i de superioritat  <i>Run-in</i> : 2 set. amb tractament habitual  Tractament: 24-78 set. (mitjana: 52 set.)	N = 2.019  Edat ≥ 12 anys Diagnòstic d'asma ≥ 1 any Tractament habitual: CI dosi baixa, moderada o alta (FP ≥ 200 µg/24 h), o CI dosi baixa o mitjana (FP 200-500 µg/24h) + LABA Ús de BD d'acció curta o presència de símptomes d'asma 3 dies/set. FEV <sub>1</sub> pre-BD 50%-90% ≥ 1 exacerbació durant l'últim any que va requerir corticoides sistèmics i/o visita a urgències o hospitalització  Medicaments concomitants permesos: salbutamol a demanda	VI/FF 25/100 µg QD N = 1.009	FF 100 µg QD N = 1.010	Temps fins a la primera exacerbació greu*	HR 0,795 (IC 95% 0,642 a 0,985); p 0,036	Taxa anualitzada d'exacerbacions greus*	0,14 vs. 0,19 Raó de taxes: 0,75 (IC 95% 0,60 a 0,95); p 0,014
<b>HZA106827</b> <sup>26</sup> Estudi pivot	ACA (1:1:1), fase III, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat  <i>Run-in</i> : 4 set. amb un CI en monoteràpia Tractament: 12 set. Seguiment: 2 set.	N = 609  Edat ≥ 12 anys Diagnòstic d'asma Tractament habitual: CI dosi baixa o mitjana, o CI dosi baixa + LABA FEV <sub>1</sub> pre-BD 40%-90% Medicaments concomitants permesos: salbutamol a demanda	VI/FF 25/100 µg QD N = 201  FF 100 µg QD N = 205	PBO N = 203	Canvi FEV <sub>1</sub> vall basal-set. 12	VI/FF vs. PBO 172 mL (IC 95% 87 a 528); p < 0,001  VI/FF vs. FF 36 mL (IC 95% -48 a 120); p 0,405  FF vs. PBO 136 mL (IC 95% 51 a 222); p 0,002	Canvi AQLQ basal-set. 12	VI/FF vs. PBO 0,30 (IC 95% 0,13 a 0,46); p ND  VI/FF vs. FF 0,15 (IC 95% -0,01 a 0,30); p ND  FF vs. PBO 0,15 (IC 95% -0,01 a 0,31); p ND

Estudi	Disseny	Població N ITT Criteris d'inclusió	Grup intervenció	Grup control	Variable(s) principal(s)	Resultat Grup intervenció vs. grup control	Variabls secundàries rellevants	Resultat Grup intervenció vs. grup control
					Canvi FEV <sub>1</sub> 0-24 h <sup>#</sup> basal-set. 12	VI/FF vs. PBO 302 mL (IC 95% 178 a 426); p < 0,001  VI/FF vs. FF 116 mL (IC 95% -5 a 236); p 0,060  FF vs. PBO 186 mL (IC 95% 62 a 310); p 0,003		
<b>HZA106829</b> <sup>27</sup> Estudi pivot	ACA (1:1:1), fase III, multicèntric, CD, doble simulació, grups paral·lels, controlat amb FF i de superioritat  <i>Run-in</i> : 4 set. amb un CI en monoteràpia Tractament: 24 set.	N = 586  Edat ≥ 12 anys Diagnòstic d'asma ≥ 10 anys Tractament habitual: CI dosi alta, o CI dosi mitjana + LABA FEV <sub>1</sub> pre-BD 40%-90% ≥ 1 exacerbació durant els últims 6 mesos que va requerir visita a urgències o hospitalització, o ≥ 1 exacerbació durant les últimes 12 set. que va requerir corticoides orals  Medicaments concomitants permesos: salbutamol a demanda	VI/FF 25/200 µg QD N = 197	FF 200 µg QD N = 205  FP 500 µg BID N = 203	Canvi FEV <sub>1</sub> vall basal-set. 24	VI/FF vs. FF 193 mL (IC 95% 108 a 277); p < 0,001  VI/FF vs. FP 210 mL (IC 95% 127 a 294); p < 0,001  FF vs. FP 18 mL (IC 95% -66 a 102); p ND <sup>†</sup>	Canvi AQLQ basal-set. 24	VI/FF vs. FF 0,05 (IC 95% -0,14 a 0,24); p 0,587  VI/FF vs. FP 0,03 (IC 95% -0,16 a 0,21); p 0,786
					Canvi FEV <sub>1</sub> 0-24 h <sup>#</sup> basal-set. 24	VI/FF vs. FF 136 mL (IC 95% 1 a 270); p 0,048  VI/FF vs. FP 206 mL (IC 95% 73 a 339); p 0,003	ACT <sup>‡</sup> a la set. 24	VI/FF vs. FF 0,3 (IC 95% -0,5 a 1,1); p ND  VI/FF vs. FP 0,7 (IC 95% -0,1 a 1,5); p ND

Estudi	Disseny	Població N ITT Criteris d'inclusió	Grup intervenció	Grup control	Variable(s) principal(s)	Resultat Grup intervenció vs. grup control	Variabls secundàries rellevants	Resultat Grup intervenció vs. grup control
<b>Bernstein et al. 2018</b> <sup>28</sup> Estudi de suport	ACA (1:1:1), fase IIIa, multicèntric, CD, doble simulació, grups paral·lels, controlat amb SAL/FP i de no inferioritat  <i>Run-in</i> : 4 set. amb SAL/FP Tractament: 24 set. Seguiment: 1 set.	N = 1.504  Edat ≥ 12 anys Diagnòstic d'asma ≥ 12 set. Tractament habitual: CI dosi mitjana + LABA FEV <sub>1</sub> ≥ 80% Medicaments concomitants permesos: salbutamol a demanda	VI/FF 25/100 µg QD N = 504	SAL/FP 50/250 µg BID N = 501  FP 250 µg BID N = 499	Canvi FEV <sub>1</sub> vall basal-set. 24	VI/FF vs. SAL/FP (ITT) 19 mL (IC 95% -11 a 49); p ND <sup>§</sup>  VI/FF vs. FP (ITT) 123 mL (IC 95% 93 a 153); p <0,001	Canvi AQLQ basal-set. 24	VI/FF vs. SAL/FP 0,03 (IC 95% -0,04 a 0,11); p ND  VI/FF vs. FP 0,07 (IC 95% -0,01 a 0,14); p ND
							Canvi ACT <sup>+</sup> basal-set. 24	VI/FF vs. SAL/FP 0,2 (IC 95% -0,1 a 0,5); p ND  VI/FF vs. FP 0,4 (IC 95% -0,2 a 0,7); p ND
<b>Devillier et al. 2018</b> <sup>29</sup>	ACA (1:1), fase IIIb, multicèntric, obert, grups paral·lels, controlat amb SAL/PF-SAL/BUD i de no inferioritat  Tractament: 24 set.	N = 420  Diagnòstic d'asma ≥ 1 any. No MPOC Tractament habitual: CI en monoteràpia o ARLT o teofil·lina Puntuació ACT ≥ 15 i < 20	VI/FF 25/100 µg QD N = 210  Es va permetre augmentar la dosi a 25/200 µg QD en funció de la resposta	SAL/FP 50/250 µg BID o FOR/BUD 6/200 µg BID N = 210  Es va permetre augmentar la dosi a SAL/FP 50/500 µg BID o FOR/BUD 12/400 µg BID en funció de la resposta	Canvi ACT <sup>+</sup> basal-set. 12	0,8 (IC 95% 0,1 a 1,5); p 0,033 <sup>∞</sup>	Canvi ACT <sup>+</sup> basal-set. 24	0,4 (IC 95% -0,3 a 1,1); p 0,224 <sup>∞</sup>

Estudi	Disseny	Població N ITT Criteris d'inclusió	Grup intervenció	Grup control	Variable(s) principal(s)	Resultat Grup intervenció vs. grup control	Variàbles secundàries rellevants	Resultat Grup intervenció vs. grup control
<b>Salford Lung Study on asthma</b> <sup>30</sup>	ACA (1:1), multicèntric, obert, grups paral·lels, controlat amb el tractament habitual i de superioritat  Tractament: 12 mesos	N = 4.233  Edat ≥ 18 anys Diagnòstic d'asma. No MPOC Tractament habitual: CI en monoteràpia o CI + LABA	VI/FF 25/100 µg QD o 25/200 µg QD N = 2.114	Tractament habitual N = 2.119	% pacients responsius en ACT <sup>‡</sup> a la set. 24 en els pacients amb ACT < 20 punts	71% vs. 56% OR:2,00 (IC 95% 1,70 a 2,34); p < 0,0001	ACT <sup>‡</sup> a la set. 24	1,6 (IC 95% 1,3 a 2,0); p < 0,0001
			VI/FF 25/100 µg: 65% VI/FF 25/200 µg: 35%	CI: 36% CI+LABA: 64%			Taxa anual d'exacerbacions greus**	0,40 vs. 0,41 Raó de taxes: 0,98 (IC 95% -0,91 a 0,88); p 0,6969

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACT: Asthma Control Test; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; ARLT: antagonista dels receptors de leucotriens; BID: dues vegades al dia; CD: cegament doble; CI: corticoide inhalat; FF: fluticasona furoat; FP: fluticasona propionat; HR: hazard ratio; IC: interval de confiança; ITT: intenció de tractar; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; ND: no disponible; OR: odds ratio; PBO: placebo; QD: un vegada al dia; set.: setmana, setmanes; VI: vilanterol.

\*Una exacerbació asmàtica greu es defineix com un empitjorament de l'asma que requereix l'ús de corticoides sistèmics durant ≥ 3 dies, o hospitalització o visita a urgències amb ús de corticoides sistèmics.

#FEV<sub>1</sub> 0-24 h: mitjana ponderada del FEV<sub>1</sub> en 24 h.

†Marge de no inferioritat: -125 mL.

‡Asthma Control Test (ACT). Rang 5-25; les puntuacions més altes indiquen més control (bon control > 20).<sup>31</sup> Mínima diferència clínicament rellevant: 3 punts.

Pacient responsiu Salford Lung Study on asthma: puntuació ≥ 20 o increment ≥ 3 punts respecte al basal.

§Marge de no inferioritat: -100 mL.

∞Marge de no inferioritat: -1,5 punts.

\*\*Una exacerbació asmàtica greu es defineix com un empitjorament de l'asma que requereix corticoides sistèmics, antibiòtics o atenció hospitalària.



## Annex 2. Avaluació de fonts secundàries

Avaluacions d'altres organismes

Taula 10. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre INDA/MOM en el tractament de l'asma

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	09.04.2021 <sup>32</sup> S'accepta l'ús d'INDA/GLIC per al tractament de l'asma al NHS escocès. Es considera que ofereix una opció de tractament addicional amb un CI i un LABA en un únic dispositiu. El SMC ha acceptat prèviament l'ús d'altres combinacions LABA/CI per al tractament de l'asma.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	11.2020 <sup>33</sup> El CDEC del CADTH recomana finançar INDA/MOM per al tractament de manteniment una vegada al dia de l'asma en pacients amb $\geq 12$ anys i amb obstrucció reversible del flux aeri, si es compleixen les condicions següents: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es finança de forma similar a altres CDF LABA/CI indicades en el tractament de l'asma.</li> <li>- El cost del tractament amb INDA/MOM no supera el cost del tractament amb la CDF LABA/CI amb una dosi equivalent més econòmica.</li> </ul>
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	01.2021 <sup>34</sup> El benefici clínic ( <i>service médical rendu</i> , SMR) d'INDA/MOM per al tractament de l'asma és important. Taxa de reemborsament recomanada: 65%. El valor clínic afegit ( <i>amélioration du service médical rendu</i> , ASMR) d'INDA/MOM per al tractament de l'asma és inexistent (V) en comparació amb altres combinacions d'un LABA i un CI.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	No avaluat.

CDEC: Canadian Drug Expert Committee; CDF: combinació a dosis fixes; CI: corticoide inhalat; INDA: indacaterol; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; MOM: mometasona.

**Bibliografia**

1. Fitxa tècnica d'Aectura® Breezhaler® (indacaterol/mometasona). Novartis Europharm Limited. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); juny 2020. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/atectura-breezhaler-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/atectura-breezhaler-epar-product-information_es.pdf)
2. Aectura® Breezhaler®. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. [citado 26 octubre 2020]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1201439002>
3. European Medicines Agency - Find medicine - Aectura Breezhaler [Internet]. [citado 26 octubre 2020]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/atectura-breezhaler>
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS [Internet]. [citado 1 diciembre 2021]. Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
5. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Nomenclátor de diciembre de 2021. Madrid (España): Ministerio de Sanidad. Disponible a: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
6. Guía española para el manejo del asma (GEMA) 5.1; 2021. Disponible a: <https://www.gemasma.com/>
7. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2021. Disponible a: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/04/GINA-2021-Main-Report\\_FINAL\\_21\\_04\\_28-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/04/GINA-2021-Main-Report_FINAL_21_04_28-WMS.pdf)
8. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador para profesionales sanitarios. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. [citado 16 juny 2021]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
9. Mometasona. Tractament habitual per controlar l'asma persistent. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Aectura® Breezhaler® (indacaterol/mometasone). EMEA/H/C/005067/0000. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); abril 2020. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atectura-breezhaler-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atectura-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf)
11. Kornmann O, Mucsi J, Kolosa N, Bandelli L, Sen B, Satlin LC, et al. Efficacy and safety of inhaled once-daily low-dose indacaterol acetate/mometasone furoate in patients with inadequately controlled asthma: Phase III randomised QUARTZ study findings. *Respir Med.* 2020;161(November 2019):105809. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105809
12. van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, Gon Y, Noga O, Richard A, et al. Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):987-99. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30178-8

13. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying «well-controlled» and «not well-controlled» asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006;100(4):616-21. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.08.012
14. Juniper EF, Svensson K, Mörk A-C, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* maig 2005;99(5):553-8. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.10.008
15. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol.* gener 1994;47(1):81-7.
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Enerzair® Breezhaler® (indacaterol/glycopyrronium bromide/mometasone). EMEA/H/C/005061/0000. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); abril 2020. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enerzair-breezhaler-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enerzair-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf)
17. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2015. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf)
18. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Furoat de fluticasona/vilanterol per al tractament regular de l'asma. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/furoat-fluticasona-vilanterol/informe-fluticasona-vilanterol-asma.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/furoat-fluticasona-vilanterol/informe-fluticasona-vilanterol-asma.pdf)
19. Fitxa tècnica d'Enerzair® Breezhaler® (indacaterol/bromur de glicopirroni/mometasona). Novartis Europharm Limited. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); juliol 2020. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_es.pdf)
20. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/pautes/malaltia-pulmonar-obstructiva-cronica/pauta\\_MPOC.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/malaltia-pulmonar-obstructiva-cronica/pauta_MPOC.pdf)
21. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105(6):930-8. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.005
22. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest.* 2016;150(2):394-406. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.041
23. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol.* desembre 2011;128(6):1185-1191.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.011
24. Guia dispensació i preus. Col·legi de Farmacèutics de Barcelona (COFB).

25. Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, Lötval J, Bleecker ER, Andersen L, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax*. 2014;69(4):312-9. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203600
26. Bleecker ER, Lötval J, O'Byrne PM, Woodcock A, Busse WW, Kerwin EM, et al. Fluticasone Furoate-Vilanterol 100-25 mcg Compared with Fluticasone Furoate 100 mcg in Asthma: A Randomized Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2014;2(5):553-61. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.010> DOI: 10.1016/j.jaip.2014.02.010
27. O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Forth R, et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(3):773-82. DOI: 10.1183/09031936.00064513
28. Bernstein D, Andersen L, Forth R, Jacques L, Yates L. Once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in patients with asthma well controlled on ICS/LABA. *J Asthma* [Internet]. 2018;55(9):984-93. Disponible a: <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1386214> DOI: 10.1080/02770903.2017.1386214
29. Devillier P, Humbert M, Boye A, Zachgo W, Jacques L, Nunn C, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) versus twice-daily inhaled corticosteroids/long-acting  $\beta$ 2-agonists (ICS/LABA) in patients with uncontrolled asthma: An open-label, randomized, controlled trial. *Respir Med* [Internet]. 2018;141(May 2018):111-20. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.009> DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.009
30. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10109):2247-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32397-8
31. Schatz M, Kosinski M, Yarlus AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009;124(4):719-723.e1. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.053> DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.053
32. Indacaterol / mometasone furoate 125 mcg / 62.5 mcg and 125 mcg / 127.5 mcg and 125 mcg / 260 mcg (Aectura Breezhaler®). SMC2356. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); abril 2021. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5940/indacaterol-mometasone-atectura-breezhaler-abb-final-april-2021docx-for-website.pdf>
33. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Indacaterol /mometasone furoate. SR0583-000. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); novembre 2020. Disponible a: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0646\\_Atectura\\_Breezhaler\\_CDEC\\_Final\\_CDEC\\_Recommendation\\_November\\_26%2C\\_2020\\_for\\_posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0646_Atectura_Breezhaler_CDEC_Final_CDEC_Recommendation_November_26%2C_2020_for_posting.pdf)
34. Aectura Breezhaler. CT18842. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); gener 2021. [citat 19 novembre 2020]; Disponible a: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/ordre\\_du\\_jour\\_ct\\_18\\_11\\_2020.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/ordre_du_jour_ct_18_11_2020.pdf)