

# Indacaterol/bromur de glicopirroni/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 juny de 2022

**Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe, hi han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Albert Boada, Ana M. de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Dani Ferrández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, M Ángeles Hortelano, Susana Lastra, Rosa Madrudejos, Andrea Molina, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, 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/bromur de glicopirroni/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, glicopirroni, mometasona, asma, teràpia triple.

**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 la revisió de la seva eficàcia, la seva seguretat i el seu cost .....	7
3.1. L'estratègia de combinar indacaterol, bromur de glicopirroni 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/GLIC/MOM? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia? .....	15
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? .....	17
3.9. Hi ha evidència que la combinació millori la conveniència del tractament i que pugui induir o prevenir errors de medicació? .....	17
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? .....	17
Annex 1. Informació sobre els comparadors.....	20
Annex 2. Revisions sistemàtiques .....	21
Annex 3. Avaluació de fonts secundàries .....	23
Bibliografia .....	24

## 1. Punts clau

- Indacaterol/bromur de glicopirroni/mometasona (INDA/GLIC/MOM) és una combinació a dosis fixes (CDF) d'un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada (LABA), un antagonista muscarínic de llarga durada (LAMA) i un corticoide a dosi alta que es presenta en càpsula dura de pols seca per a inhalació. Està indicat en el tractament de manteniment de l'asma en adults que no estan adequadament controlats amb una combinació d'un corticoide inhalat (CI) a dosi alta i un LABA inhalat, i que han presentat almenys una exacerbació asmàtica durant l'últim any. La posologia és d'una inhalació una vegada al dia mitjançant un inhalador de pols seca unidosi, al qual es pot acoblar un sensor electrònic per monitorar l'adherència.
- INDA/GLIC/MOM és la primera CDF triple autoritzada en el tractament de l'asma. Abans de la seva aprovació, els seus tres principis actius ja estaven disponibles en monoteràpia o com a part d'altres CDF, tot i que només MOM estava autoritzada en el tractament de l'asma. Paral·lelament a l'aprovació d'INDA/GLIC/MOM, també s'ha autoritzat la CDF INDA/MOM en el tractament de manteniment de l'asma.
- En l'estudi pivot IRIDIUM, INDA/GLIC/MOM va mostrar millors resultats en la funció pulmonar que INDA/MOM en pacients amb asma moderada o greu no controlada amb antecedents d'exacerbacions. La diferència en el volum expiratori forçat en el primer segon (FEV<sub>1</sub>) va ser de 65 mL, la qual es considera una millora modesta. D'altra banda, no es van observar diferències entre INDA/GLIC/MOM i INDA/MOM en el control de l'asma mesurat amb l'*Asthma Control Questionnaire (ACQ)*.
- L'estudi ARGON, que també va incloure pacients amb asma moderada o greu no controlada amb antecedents d'exacerbacions, va mostrar que INDA/GLIC/MOM és no inferior a la CDF salmeterol/fluticasona propionat (SAL/FP) combinada amb bromur de tiotropi (TIO) en la millora de la qualitat de vida mesurada amb l'*Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* a la setmana 24.
- No es disposa d'estudis dissenyats específicament per avaluar l'eficàcia d'INDA/GLIC/MOM en la reducció de les exacerbacions asmàtiques. En l'IRIDIUM i en l'ARGON, no es van observar diferències estadísticament significatives en la variable no ajustada de taxa anualitzada d'exacerbacions greus entre INDA/GLIC/MOM i INDA/MOM o entre INDA/GLIC/MOM i SAL/FP+TIO, respectivament. En canvi, en l'IRIDIUM sí que hi va haver diferències, tot i que modestes, entre INDA/GLIC/MOM i SAL/FP a favor de la teràpia triple.
- El perfil de seguretat d'INDA/GLIC/MOM és consistent amb el dels seus monocomponents i aquests disposen d'experiència d'ús en el tractament de malalties respiratòries. Les reaccions adverses més freqüents són la rinofaringitis, l'exacerbació asmàtica, la infecció del tracte respiratori superior, la candidiasi, la infecció del tracte urinari, la hipersensibilitat, la cefalea, la taquicàrdia, el dolor orofaríngi, la tos, la disfonia, la gastroenteritis, el dolor musculoesquelètic, els espasmes musculars i la pirèxia.
- El cost de la CDF INDA/GLIC/MOM és inferior al de les alternatives, que consisteixen en una CDF de CI i LABA (dosis altes de CI) combinada amb TIO. Les diferències en el cost van des d'un 9,6% inferior a la CDF INDA/MOM + TIO a un 30,7% inferior a la CDF formoterol/fluticasona + TIO.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

Indacaterol/bromur de glicopirroni/mometasona

**MEDICAMENTS SENSE VALOR TERAPÈUTIC AFEGIT**

**(CATEGORIA D)**

## 2. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'indacaterol/bromur de glicopirroni/mometasona

<b>Principis actius<sup>1</sup></b>	Indacaterol/bromur de glicopirroni/mometasona (INDA/GLIC/MOM)
<b>Nom comercial<sup>1</sup></b>	Enerzair® Breezhaler® Zimbus® Breezhaler®
<b>Laboratori<sup>1</sup></b>	Novartis Europharm Limited
<b>Presentacions<sup>1</sup></b>	Indacaterol acetat/glicopirroni/mometasona furoat 114/46/136 µg, pols per a inhalació (càpsules dures). Dispositiu inhalador Breezhaler® (DPI unidosi) ± sensor electrònic*.
<b>Excipients de declaració obligatòria<sup>2</sup></b>	Lactosa monohidrat, carragenina i clorur potàssic
<b>Codi ATC<sup>1</sup></b>	R03AL12
<b>Procediment d'autorització<sup>3</sup></b>	Centralitzat
<b>Condicions de dispensació</b>	Recepta mèdica amb visat
<b>Indicació i data d'autorització EMA-AEMPS<sup>1-3</sup></b>	03/07/2020-10/08/2020 Tractament de manteniment de l'asma en adults que no estan adequadament controlats amb una combinació de manteniment d'un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada i un corticoide inhalat a dosi alta, i que han presentat almenys una exacerbació asmàtica durant l'últim any.
<b>Indicació finançada i data d'alta</b>	01/04/2022 En l'àmbit del Sistema Nacional de Salut, es limita la seva dispensació mitjançant visat als pacients adults amb asma greu en tractament amb teràpia triple inhalada (LABA+LAMA+CI) amb diferents dispositius inhaladors, en els que no es consideri adequada la reducció del tractament inhalat, després d'avaluar la seva situació clínica y el grau de control de l'asma.
<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); bromur de glicopirroni és un antagonista muscarínic d'acció llarga que bloca l'acció broncoconstrictora de l'acetilcolina a les cèl·lules del múscul llis de les vies respiratòries i en produeix la dilatació, i mometasona és un corticoide sintètic amb elevada afinitat pels receptors de glucocorticoides i amb propietats antiinflamatòries 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 predispensada és de 150/50/160 µg i l'alliberada de 114/46/136 µg.
<b>Poblacions especials que requereixen un ús diferent<sup>1</sup></b>	Insuficiència renal: s'ha de tenir precaució en pacients amb insuficiència renal greu o malaltia renal terminal que requereix diàlisi. 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 < 18 anys. L'EMA ha permès un ajornament per presentar les dades pediàtriques. Embaràs: només s'ha de fer servir si el benefici esperat per a la mare supera el possible risc per al fetus. Lactància: cal decidir si s'interromp la lactància o el tractament.

DPI: inhalador de pols seca.

\*L'envàs pot contenir un sensor electrònic que es col·loca en la base del dispositiu inhalador i es connecta amb una aplicació, l'objectiu del qual és monitorar l'adherència.<sup>1,4</sup> No és necessari per a l'administració del medicament i no

afecta a l'alliberament dels fàrmacs ni a la robustesa del dispositiu inhalador.

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

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

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

D'acord amb la *Guía Española para el Manejo del Asma* (GEMA) i amb la *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* de la *Global Initiative for Asthma* (GINA), en els pacients asmàtics no controlats amb una combinació d'un corticoide inhalat (CI) a dosi mitjana o alta i un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada (LABA), es pot considerar afegir un antimuscarínic d'acció llarga (LAMA) al tractament de manteniment.<sup>5,6</sup> Per tant, la teràpia triple amb un CI a dosi mitjana o alta, un LABA i un LAMA està recomanada en el tractament de manteniment de l'asma.

En la combinació a dosis fixes (CDF) d'indacaterol (INDA), bromur de glicopirroni (GLIC) i mometasona (MOM), la dosi predispensada de MOM és de 160 µg, la qual és de potència alta i equivalent a la de 320 µg en la CDF INDA/MOM.<sup>4,7</sup> D'altra banda, cal tenir en compte que fins a l'aprovació de les CDF triples en el tractament de l'asma, l'únic LAMA autoritzat a Espanya per a aquesta malaltia era TIO en la presentació Spiriva® Respimat®.<sup>8</sup> Les presentacions d'INDA i GLIC com a monocomponents o en combinació amb un altre broncodilatador i/o un CI estaven indicades en el tractament de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), però no de l'asma.

#### **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, fet que inclou increments del tractament quan el pacient no està ben controlat i reduccions progressives quan ha estat controlat durant un temps.<sup>5</sup> L'algoritme de tractament de manteniment de l'asma de l'adult de la GEMA inclou sis esglaons, i la teràpia triple es recomana a partir del quart. 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 teràpia triple 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>5</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 combinat amb el LABA i, abans de passar a tractaments específics segons el fenotip o a corticoides orals, es pot valorar afegir-hi un LAMA. Per tant, en el tractament de l'asma, els CI s'utilitzen en monoteràpia o en combinació, i els broncodilatadors (LABA o LAMA) es fan servir sempre en combinació amb els CI.

Com s'ha comentat, fins ara INDA i GLIC no estaven aprovats per al tractament de l'asma, per la qual cosa de moment no havien estat avaluats 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.<sup>9</sup>

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

INDA/GLIC/MOM va ser la primera CDF d'un LABA, un LAMA i un CI autoritzada en el tractament de l'asma.<sup>8</sup> Es disposa d'una altra CDF triple que conté beclometasona, formoterol i bromur de glicopirroni (BECLLO/FOR/GLIC) que està indicada en el tractament de manteniment de l'asma en adults que no estan adequadament controlats amb una combinació de manteniment d'un LABA i un CI, i que han presentat almenys una exacerbació asmàtica durant l'últim any. Aquesta CDF té disponibles dues presentacions: una amb una dosi mitjana de CI, que està indicada en pacients no controlats amb un LABA i un CI a dosi mitjana, i una altra amb una dosi alta de CI, que està indicada en pacients no controlats amb un LABA i un CI a dosi alta. La CDF triple de fluticasona furoat/umeclidini/vilanterol (FF/UMEC/VI) va rebre al febrer de 2021 una opinió negativa en la indicació d'asma per part del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).<sup>10</sup>

### 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/GLIC/MOM per al tractament de l'asma prové de dos estudis fase III:

- **IRIDIUM** (CQVM149B2302; NCT02571777; EudraCT 2015-002899-25): assaig clínic aleatoritzat (ACA) pivot de fase III, amb cegament doble i de 52 setmanes de durada, que compara dues presentacions d'INDA/GLIC/MOM amb dues presentacions d'INDA/MOM amb una dosi equivalent de CI, respectivament, i la dosi alta d'INDA/GLIC/MOM amb una dosi alta de la CDF salmeterol/fluticasona propionat (SAL/FP), en la funció pulmonar i el control de l'asma, en pacients amb asma moderada o greu no controlada amb antecedents d'exacerbacions.<sup>4,11</sup>
- **ARGON** (CQVM149B2306; NCT03158311; EudraCT 2017-000136-34): ACA de fase III, obert, de 24 setmanes de durada i de no inferioritat, que compara dues presentacions d'INDA/GLIC/MOM amb la CDF SAL/FP a dosi alta combinada amb TIO, en la qualitat de vida, en pacients amb asma moderada o greu no controlada amb antecedents d'exacerbacions.<sup>7</sup>

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'IRIDIUM.



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

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió	Grups intervenció	Grups control	Variables avaluades en l'informe
IRIDIUM	ACA (1:1:1:1:1), fase III, multicèntric, CD, simulació doble, grups paral·lels, controlat amb INDA/MOM, de superioritat i amb un braç control de SAL/FP  Període de <i>run-in</i> : 2 set. amb SAL/FP 50/250 µg BID Tractament: 52 set. Seguiment: 30 dies	N = 3.092  Edat 18-75 anys Diagnòstic d'asma ≥ 1 any. No MPOC Tractament habitual: CI dosi mitjana o alta + LABA Puntuació ACQ-7 ≥ 1,5 FEV <sub>1</sub> pre-BD < 80% ≥ 1 exacerbació durant l'últim any que va requerir atenció mèdica, visita a urgències o hospitalització, i ús de corticoides orals Medicaments concomitants permesos: - SABA a demanda - ARLT - Teofil·lina - Corticoides orals (prednisona 5 mg/dia o 10 mg/2 dies o equivalent) - Anticossos monoclonals per al tractament de l'AGNC	INDA/GLIC/MOM 150/50/80 µg QD N = 620  INDA/GLIC/MOM 150/50/160 µg QD (presentació autoritzada) N = 619	INDA/MOM 150/160 µg QD N = 617  INDA/MOM 150/320 µg QD N = 618  SAL/FP 50/500 µg BID N = 618	<u>Principal</u> : FEV <sub>1</sub> vall a la set. 26 INDA/GLIC/MOM vs. INDA/MOM*  <u>Secundària clau</u> (ajustada per multiplicitat) : ACQ-7# a la set. 26 INDA/GLIC/MOM vs. INDA/MOM*  <u>Secundàries</u> (no ajustades per multiplicitat): FEV <sub>1</sub> vall a la set. 26 INDA/GLIC/MOM vs. SAL/FP† ACQ-7# a la set. 26 INDA/GLIC/MOM vs. SAL/FP† AQLQ‡ a la set. 52 Taxa anualitzada d'exacerbacions greus§
ARGON	ACA (1:1:1), fase IIIb, multicèntric, obert al tractament i cegament a la dosi d'INDA/GLIC/MOM, grups paral·lels, controlat amb SAL/FP+TIO i de no inferioritat  Període de <i>run-in</i> : 2 set. amb SAL/FP 50/250 µg BID o 50/500 µg BID	N = 1.426  Edat ≥ 18 anys Diagnòstic d'asma ≥ 6 mesos. No MPOC. Tractament habitual: CI dosi mitjana o alta + LABA	INDA/GLIC/MOM 150/50/80 µg QD N = 474  INDA/GLIC/MOM 150/50/160 µg QD (presentació autoritzada) N = 476	SAL/FP 50/500 µg BID + TIO 5 µg QD N = 475  Es va permetre augmentar el tractament de manteniment quan el pacient no responia i reduir-lo quan estava ben	<u>Principal</u> ∞: AQLQ‡ a la set. 24 (marge de no inferioritat: 0,25)  <u>Secundàries</u> (no ajustades per

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió	Grups intervenció	Grups control	Variables avaluades en l'informe
	Tractament: 24 set. Seguiment: 7 dies	Puntuació ACQ-7 $\geq 1,5$ FEV <sub>1</sub> pre-BD < 85% $\geq 1$ exacerbació durant l'últim any que va requerir atenció mèdica, visita a urgències o hospitalització, i ús de corticoides sistèmics Medicaments concomitants permesos: - SABA a demanda - ARLT - Teofil·lina - Corticoides orals - Anticossos monoclonals per al tractament de l'AGNC	Es va permetre augmentar el tractament de manteniment quan el pacient no responia i reduir-lo quan estava ben controlat	controlat	multiplicitat) <sup>∞</sup> : FEV <sub>1</sub> vall a la set. 24 ACQ-7 <sup>#</sup> a la set. 24  <u>Exploratòries</u> <sup>∞</sup> : SGRQ <sup>**</sup> a la set. 24 Taxa anualitzada d'exacerbacions greus <sup>§</sup>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire* de 7 ítems; AGNC: asma greu no controlada; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; ARLT: antagonista dels receptors de leucotriens; BD: broncodilatador; BID: dues vegades al dia; CD: cegament doble; CI: corticoide inhalat; FEV<sub>1</sub>: volum expiratori forçat en el primer segon; FP: fluticasona propionat; GLIC: bromur de glicopirroni; 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; SGRQ: *Saint George Respiratory Questionnaire*; set.: setmana, setmanes; TIO: bromur de tiotropi.

\*INDA/GLIC/MOM 150/50/160 µg QD vs. INDA/MOM 150/320 µg QD.

<sup>#</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>

<sup>†</sup>INDA/GLIC/MOM 150/50/160 µg QD vs. SAL/FP 50/500 µg BID.

<sup>‡</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.

<sup>§</sup>Una exacerbació asmàtica greu es defineix com un empitjorament de l'asma que requereix l'ús de corticoides sistèmics durant  $\geq 3$  dies i/o visita a urgències i/o hospitalització, o que causa la mort.<sup>16</sup>

<sup>∞</sup>INDA/GLIC/MOM 150/50/160 µg QD vs. SAL/FP 50/500 µg BID + TIO 5 µg QD.

<sup>\*\*</sup>*Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Mesura la qualitat de vida en pacients amb malalties respiratòries.<sup>17</sup> Rang: 0-100; les puntuacions més altes indiquen més limitació. Mínima diferència clínicament rellevant: 4 punts.<sup>18</sup>

### 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/GLIC/MOM en el tractament de l'asma

	<b>IRIDIUM</b> N = 3.092	<b>ARGON</b> N = 1.426
<b>Edat (anys), mitjana (DE)</b>	52,2 (12,7)	52,5 (13,33)
<b>Tractament habitual de l'asma, % pacients</b>		
LABA/CI dosi mitjana	62,6%	49,1%
LABA/CI dosi alta	36,7%	50,0%
<b>Puntuació ACQ-7, mitjana (DE)</b>	2,5 (0,6)	2,6 (0,5)
<b>Nombre d'exacerbacions durant l'últim any, % pacients</b>		
1 exacerbació	80,3%	79,7%
≥ 2 exacerbacions	19,7%	20,2%
<b>FEV<sub>1</sub> pre-BD (%), mitjana (DE)</b>	54,8% (13,7)	62,9% (13,9)

ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire* de 7 ítems; CI: corticoides inhalats; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada.

Les característiques basals demogràfiques i de la malaltia van ser comparables en els cinc grups de l'estudi IRIDIUM, i en els tres grups de l'estudi ARGON. En l'ARGON no es van produir augments o reduccions del tractament durant l'estudi, tot i que estaven permeses.

Vuitanta µg i 160 µg de MOM en INDA/GLIC/MOM són equivalents a 160 µg i 320 µg de MOM en INDA/MOM, respectivament, de manera que les comparacions entre INDA/GLIC/MOM i INDA/MOM van avaluar l'aportació neta de GLIC.<sup>4</sup> Tot i que les dosis de MOM són diferents, es consideren equivalents en tenir la mateixa massa de partícules fines. Així mateix, 160 µg de MOM administrats una vegada al dia amb la CDF INDA/GLIC/MOM tenen una potència corticoide similar a 500 µg de FP administrats dues vegades al dia amb la CDF SAL/FP.

A continuació, es mostren els resultats d'INDA/GLIC/MOM 150/50/160 µg, que és la presentació autoritzada, davant d'INDA/MOM 150/320 µg, de SAL/FP i de SAL/FP+TIO.

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

	INDA/GLIC/MOM 150/50/160 µg QD	INDA/MOM 150/320 µg QD	SAL/FP 50/500 µg BID	SAL/FP 50/500 µg BID + TIO 5 µg QD	Diferència (IC 95%); p
<b>Funció pulmonar</b>					
FEV <sub>1</sub> vall a la set. 26 (mL), canvi respecte al basal (LSM) IRIDIUM vs. INDA/MOM (1) vs. SAL/FP (2)	320 mL	255 mL	-	-	<b>65 mL</b> (27 a 103); < 0,001
		-	201 mL	-	119 mL (81 a 157); < 0,001
FEV <sub>1</sub> vall a la set. 24 (mL), canvi respecte al basal (LSM) ARGON (2)	334 mL	-		238 mL	96 mL (46 a 146); < 0,001
<b>Qualitat de vida</b>					
AQLQ a la set. 52, canvi respecte al basal (LSM) IRIDIUM (2)	0,87 punts	0,85 punts	-	-	0,02 punts (-0,08 a 0,12); 0,690
		-	0,81 punts	-	0,06 punts (-0,04 a 0,16); 0,232
AQLQ a la set. 24, canvi respecte al basal (LSM) ARGON (1)	0,827 punts	-	-	0,753 punts	<b>0,073 punts</b> (-0,027 a 0,173); < 0,001 (no inferioritat) #
SGRQ a la set. 24, canvi respecte al basal (LSM) ARGON (3)	-13,29 punts	-	-	-11,3 punts	-2,00 punts (-3,90 a -0,09); 0,040
<b>Control de l'asma</b>					
ACQ-7 a la set. 26, canvi respecte al basal (LSM) IRIDIUM vs. INDA/MOM (4) vs. SAL/FP (2)	-0,977 punts	-0,997 punts	-	-	<b>0,020 punts</b> (-0,064 a 0,104); 0,647
		-	-0,889 punts	-	-0,089 punts (-0,173 a -0,004); 0,039
ACQ-7 a la set. 24, canvi respecte al basal (LSM) ARGON (2)	-1,172 punts	-	-	-1,048 punts	-0,124 punts (-0,216 a -0,032); 0,004

	INDA/GLIC/MOM 150/50/160 µg QD	INDA/MOM 150/320 µg QD	SAL/FP 50/500 µg BID	SAL/FP 50/500 µg BID + TIO 5 µg QD	Diferència (IC 95%); p
<b>Exacerbacions greus</b>					
Taxa anualitzada d'exacerbacions greus IRIDIUM (2)	0,26	0,33	-	-	0,78 <sup>†</sup> (0,61 a 1,00); 0,05
		-	0,45	-	0,58 <sup>†</sup> (0,45 a 0,73); <0,001
Taxa anualitzada d'exacerbacions greus ARGON (3)	0,36	-		0,32	1,14 <sup>†</sup> (0,79 a 1,64); 0,494

ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire* de 7 ítems; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; BID: dues vegades al dia; FEV<sub>1</sub>: volum expiratori forçat en el primer segon; FP: fluticasona propionat; GLIC: bromur de glicopirroni; IC 95%: interval de confiança del 95%; INDA: indacaterol; LSM: mitjana de mínims quadrats; MOM: mometasona; QD: una vegada al dia; SAL: salmeterol; SGRQ: *Saint George Respiratory Questionnaire*.

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

(1) Variable principal; (2) variable secundària; (3) variable exploratòria; (4) variable secundària clau.

\*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: 0,25.

<sup>†</sup>Raó de taxes: (INDA/GLIC/MOM)/comparador.

## Rellevància clínica dels resultats en eficàcia

L'assaig IRIDIUM permet establir si hi ha diferències significatives quan s'afegeix GLIC a la combinació INDA/MOM en pacients amb asma moderada o greu no controlada amb antecedents d'exacerbacions, quant a la funció pulmonar (volum expiratori forçat en el primer segon [FEV<sub>1</sub>] vall) i el control de l'asma (*Asthma Control Questionnaire* [ACQ]) a la setmana 26. En aquest estudi INDA/GLIC/MOM també es va comparar amb SAL/FP, tot i que aquestes comparacions no estaven ajustades per multiplicitat. D'altra banda, l'assaig ARGON es va dissenyar per estudiar la no inferioritat d'INDA/GLIC/MOM enfront d'una teràpia triple estàndard (SAL/FP+TIO) en pacients amb asma moderada o greu no controlada amb antecedents d'exacerbacions, quant a la qualitat de vida (*Asthma Quality of Life Questionnaire* [AQLQ]), a la setmana 24.

INDA/GLIC/MOM va mostrar millorar la funció pulmonar davant d'INDA/MOM en pacients amb asma moderada o greu no controlada amb antecedents d'exacerbacions. La magnitud de la diferència en el FEV<sub>1</sub> vall a la setmana 26 va ser de 65 mL, inferior a la que es va considerar per calcular la grandària de la mostra (90 mL). 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>4</sup> Tanmateix, en pacients que ja reben tractament amb un broncodilatador es podria acceptar una millora més petita. Per tant, d'acord amb aquesta aproximació, el CHMP va considerar que les diferències en funció pulmonar entre INDA/GLIC/MOM i INDA/MOM estaven al límit de la rellevància clínica. En les comparacions amb SAL/FP (IRIDIUM) i amb SAL/FP+TIO (ARGON) els resultats també van ser favorables per a INDA/GLIC/MOM, tot i que en ambdós casos es tracta d'anàlisis secundàries.

Pel que fa al control de l'asma, no hi va haver diferències entre INDA/GLIC/MOM i INDA/MOM a la setmana 26. Per tant, l'objectiu secundari clau d'eficàcia de l'IRIDIUM no es va complir. Per contra, sí que es van observar diferències estadísticament significatives a favor de la CDF triple entre INDA/GLIC/MOM i SAL/FP a la setmana 26, i entre INDA/GLIC/MOM i SAL/FP+TIO a la setmana 24, tot i que aquestes van ser variables secundàries. Tanmateix, la magnitud de diferència va ser inferior als 0,5 punts considerats com la MCID de l'ACQ.

La CDF triple va demostrar ser no inferior a SAL/FP+TIO en la qualitat de vida mesurada amb l'AQLQ després de 24 setmanes de tractament. D'altra banda, la qualitat de vida mesurada amb el *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) va millorar més amb INDA/GLIC/MOM que amb SAL/FP+TIO a la setmana 24, tot i que la diferència va ser inferior a la MCID de 4 punts. En l'estudi IRIDIUM no es van observar diferències entre INDA/GLIC/MOM i els comparadors considerats en l'avaluació en la qualitat de vida mesurada amb l'AQLQ.

Les exacerbacions són una variable rellevant en l'avaluació dels tractaments de manteniment de l'asma.<sup>16</sup> Tanmateix, INDA/GLIC/MOM no disposa d'estudis dissenyats per avaluar la seva eficàcia en la reducció d'aquests esdeveniments. En l'IRIDIUM i en l'ARGON, no es van observar diferències estadísticament significatives en la taxa anualitzada d'exacerbacions greus entre INDA/GLIC/MOM i INDA/MOM o entre INDA/GLIC/MOM i SAL/FP+TIO, respectivament. Cal destacar que la taxa anualitzada d'exacerbacions greus va ser molt baixa si es considera que els pacients inclosos en l'estudi havien presentat almenys una exacerbació durant l'últim any i que havien estat tractats de forma habitual amb un CI a dosis mitjanes o altes i un LABA. Aquesta diferència podria ser conseqüència de l'efecte Hawthorne (modificació en la conducta del pacient com a conseqüència del fet de saber que està sent estudiat), que en aquest cas produiria una major adherència al tractament de manteniment en el context de l'estudi que en la vida real. D'altra banda, INDA/GLIC/MOM va mostrar reduir les exacerbacions greus un 42% en termes relatius davant de SAL/FP, cosa que el CHMP va considerar clínicament rellevant.<sup>4</sup>

En la sol·licitud inicial d'INDA/GLIC/MOM per al tractament de l'asma, el laboratori va demanar l'autorització de dues presentacions amb dosis de MOM diferents (80 i 160 µg). Finalment, només es va aprovar la CDF amb la dosi alta de MOM perquè la CDF amb la dosi mitjana no va mostrar diferències en la taxa anualitzada d'exacerbacions greus davant d'INDA/MOM (0,38 vs. 0,41; raó de taxes 0,93; interval de confiança del 95% [IC 95%] 0,74 a 1,17; p 0,531).<sup>4</sup> Tot i que amb la dosi alta tampoc no es van observar diferències estadísticament significatives en les exacerbacions greus, la significació estadística estava al límit i la diferència relativa entre ambdós grups de tractament va ser d'un 22%, xifra que el CHMP va considerar prou rellevant.<sup>4</sup>

Quant a les comparacions amb altres teràpies triples, solament es disposa de la comparació directa entre INDA/GLIC/MOM i SAL/FP+TIO. No s'han realitzat estudis davant d'altres CDF LABA/CI en combinació amb TIO o davant de BECLO/FOR/GLIC. No obstant això, hi ha més estudis que avaluen l'eficàcia d'afegir un LAMA a una combinació LABA/CI en el tractament de l'asma (vegeu l'annex 1, Informació sobre els comparadors i l'informe tècnic del PHF de BECLO/FOR/GLIC per al tractament de manteniment de l'asma).<sup>19,20</sup> El disseny de l'IRIDIUM és similar al dels assaigs clínics pivots de la indicació de TIO en asma i, tot i que no és possible fer una comparació estricta, es considera que els resultats de l'IRIDIUM estan en línia amb els d'aquests estudis.

Es disposa de dues revisions sistemàtiques amb metaanàlisi independents publicades recentment que aporten dades comparatives entre la teràpia triple i la teràpia doble amb LABA/CI per al tractament de l'asma (vegeu l'annex 2, Revisions sistemàtiques).<sup>14,15</sup>

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

Abans de l'autorització d'INDA/GLIC/MOM, els tres 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>8</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/GLIC/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 candidiasi, la infecció del tracte urinari, la hipersensibilitat, la cefalea, la taquicàrdia, el dolor orofaringi, la tos, la disfonia, la gastroenteritis, el dolor musculoesquelètic, els espasmes musculars i la pirèxia.<sup>1</sup> Les freqüències es basen en l'estudi IRIDIUM. D'altra banda, en l'estudi ARGON, els esdeveniments adversos (EA) més freqüents ( $> 2\%$ ) amb la presentació autoritzada d'INDA/GLIC/MOM van ser l'exacerbació asmàtica, la rinofaringitis, la bronquitis, la faringitis, la cefalea i les infeccions del tracte respiratori superior.<sup>7</sup>

La taxa d'esdeveniments adversos greus (SAE) en l'estudi IRIDIUM va ser baixa i equivalent entre els grups (7-9%).<sup>11</sup> En general, els SAE que es van observar en els grups de teràpia triple van ser comparables als dels grups de teràpia doble.<sup>4</sup> En l'estudi ARGON els SAE van ser poc freqüents (3-4%) i similars entre els grups.<sup>7</sup> Respecte a les morts, n'hi va haver set durant l'IRIDIUM i una durant l'ARGON, cap de les quals es va relacionar amb el tractament.<sup>4,7</sup>

Hi va haver menys discontinuacions permanents del tractament degudes a esdeveniments adversos (EA) entre els pacients tractats amb INDA/GLIC/MOM (3,9/100 pacients-any) que entre els tractats amb INDA/MOM (4,3/100 pacients-any) o amb SAL/PF (6,1/100 pacients-any).<sup>4</sup> L'EA

que va produir discontinuacions permanents amb més freqüència va ser l'exacerbació asmàtica.

### Precaucions i interaccions<sup>1</sup>

- INDA/GLIC/MOM no s'ha d'utilitzar per tractar els símtomes 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/GLIC/MOM i iniciar un tractament alternatiu.
- Igual que altres medicaments que contenen agonistes beta-2-adrenèrgics, INDA/GLIC/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/GLIC/MOM i, per tant, no es 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/GLIC/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.
- Igual que altres medicaments que contenen anticolinèrgics, INDA/GLIC/MOM s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb glaucoma d'angle estret o retenció urinària.
- S'ha de tenir precaució en pacients amb insuficiència renal greu o malaltia renal terminal que requereix diàlisi.
- 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 orofaríngea per cànida.
- Els corticoides inhalats poden tenir efectes sistèmics, especialment si s'han administrat a dosis elevades durant períodes de temps llargs. INDA/GLIC/MOM s'ha de fer servir amb precaució en pacients amb tuberculosi pulmonar o amb infeccions cròniques no tractades.
- INDA/GLIC/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?

Només hi ha autoritzada una presentació d'INDA/GLIC/MOM, la qual conté una dosi alta de MOM.<sup>4</sup> En un pacient amb asma en tractament amb aquesta CDF que hagi estat controlat durant un temps, es podria plantejar retirar el LAMA i/o reduir la dosi de MOM.<sup>5</sup> Per retirar el LAMA, es disposa de la CDF INDA/MOM en el mateix dispositiu que la combinació triple, amb tres dosis de MOM (alta, mitjana i baixa). En canvi, per reduir la dosi de MOM i mantenir els mateixos principis actius broncodilatadors s'haurien d'emprar la CDF INDA/GLIC o GLIC en monoteràpia, els quals no estan autoritzats en el tractament de l'asma.<sup>8</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 tres principis actius en un únic dispositiu inhalador tindria l'avantatge potencial d'associar-se a una millor adherència que l'ús de dos o més. No obstant això, tots els dispositius inhaladors són efectius si es fan servir de forma correcta i no ha estat clarament demostrat que utilitzar un únic dispositiu millori l'adherència. En el cas de l'asma, atès que el tractament de manteniment és dinàmic i s'ha d'anar ajustant segons el grau de control de la malaltia, es considera que afegir-hi el LAMA per separat facilita el maneig i la reavaluació periòdica del tractament.

Una de les presentacions autoritzades d'INDA/GLIC/MOM inclou un sensor electrònic que es connecta amb una aplicació, l'objectiu del qual és monitorar l'adherència al tractament. Tot i que no hi ha dades sobre l'ús d'aquest sensor en la població en qui està indicat INDA/GLIC/MOM, el CHMP va emetre'n una opinió positiva perquè no afecta l'alliberament dels fàrmacs ni la robustesa del dispositiu inhalador, i perquè és una estratègia que pot millorar l'adherència.<sup>4</sup>

### 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 5. Cost d'INDA/GLIC/MOM i dels seus comparadors<sup>8,24</sup>

Combinació triple*	Posologia <sup>#</sup>	Presentacions	Cost tractament anual <sup>†</sup>	Cost incremental anual <sup>‡</sup>
INDA/GLIC/MOM	114/46/136 µg/24 h	114/46/136 µg/inh.	852,03 €	Referència
INDA/MOM + TIO	125/260 µg/24 h + 5 µg/24 h	INDA/MOM: 125/260 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	942,07 €	-90,03 €

Combinació triple*	Posologia#	Presentacions	Cost tractament anual†	Cost incremental anual‡
SAL/FP + TIO	50/500 µg/12 h + 5 µg/24 h	SAL/PF: 50/500 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	979,78 €	-127,75 €
FOR/FP + TIO	20/500 µg/12 h + 5 µg/24 h	FOR/FP: 10/250 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	1.229,09 €	-377,05 €
FOR/BECCLO + TIO	12/400 µg/12 h + 5 µg/24 h	FOR/BECCLO: 6/200 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	1.016,73 €	-164,74 €
FOR/BUD + TIO	18/640 µg/12 h + 5 µg/24 h	FOR/BUD: 9/320 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	958,86 €	-106,82 €
VI/FF + TIO	22/184 µg/24 h + 5 µg/24 h	VI/FF: 22/184 µg/inh. TIO: 2,5 µg/inh.	1.016,73 €	-164,74 €

BECCLO: beclometasona; BUD: budesonida; FOR: formoterol; FF: fluticasona furoat; FP: fluticasona propionat; GLIC: bromur de glicopirroni; INDA: indacaterol; inh.: inhalació; MOM: mometasona; SAL: salmeterol; TIO: bromur de tiotropi; VI: vilanterol.

\*El signe de sumar (+) significa que els fàrmacs es combinen en dispositius separats i la barra (/) que es combinen en dispositius a dosis fixes.

#Dosi alta de CI (equivalent a MOM 136 µg/24 h en INDA/GLIC/MOM).<sup>5</sup>

†PVP + IVA – RDL 8/2010.

‡Cost referència – cost comparador.

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

S'estima el nombre de pacients que actualment serien candidats al tractament d'acord amb les dades poblacionals actuals de l'Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT)<sup>26</sup> i les dades epidemiològiques públicament disponibles a data del mes d'abril del 2021.

Taula 6. Estimació de la població diana

Estimació de pacients adults amb asma no controlada amb una combinació de CI a dosi alta/LABA		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any		
<b>0. Població diana actual</b>		
A. Població de referència (habitants)		7.722.203
B. Població adulta	82% (a)	6.324.069
C. Prevalença de l'asma	4,9% (b)	309.879
D. Tractats amb CI/LABA	38,4%(c)	118.994
G. CI a dosis altes/LABA	43,1%(c)	51.286
<b>H. No controlats amb CI a dosi alta/LABA</b>	<b>45,7%(d)</b>	<b>23.438</b>

<sup>a</sup> IDESCAT, 2021.<sup>26</sup>  
<sup>b</sup> GEMA 5.0, 2020.<sup>8</sup>  
<sup>c</sup> Sicras-Mainar A *et al*, 2018.<sup>27</sup>  
<sup>d</sup> Buhl R *et al*, 2020.<sup>28</sup>

CI: corticoide inhalat; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada.

Es determina l'impacte pressupostari per un període de tres anys, que considera la perspectiva del sistema públic de salut (CatSalut). La població diana dels pròxims anys es calcula aplicant els mateixos percentatges de la taula 6 a la població projectada per l'IDESCAT per als anys 2022 i 2023.

Per a aquesta anàlisi, s'inclouen els costos dels tractaments farmacològics. No s'han considerat altres costos directes mèdics que tenen impacte vinculant amb el tractament farmacològic, degut a la incertesa i la dificultat de poder valorar-los quantitativament.

Així mateix, per a l'escenari base de l'impacte pressupostari s'han considerat els supòsits següents:

- Es calcula el cost anual de les alternatives segons els seu PVL i es fa una mitjana.
- S'assumeix que els pacients estaran 6 mesos amb el mateix tractament abans d'incrementar-lo o reduir-lo.
- S'assumeix que la taxa de prescripció d'INDA/GLIC/MOM serà la mateixa que la de BECLO/FOR/GLIC en asma estimada pel laboratori.

**Taula 7. Impacte pressupostari incremental**

	Escenari sense INDA/GLIC/MOM			Escenari amb INDA/GLIC/MOM		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
<b>Població susceptible a tractament</b> (no controlats amb CI a dosi alta/LABA)	<b>23.438</b>	<b>23.755</b>	<b>23.966</b>	<b>23.438</b>	<b>23.755</b>	<b>23.966</b>
Alternatives (%)	23.438 (100%)	23.755 (100%)	23.966 (100%)	21.108 (90%)	19.172 (81%)	17.280 (72%)
INDA/GLIC/MOM (%)	0	0	0	2.330 (10%)	4.582 (19%)	6.687 (28%)
Alternatives	11.998.918 €	12.161.204 €	12.269.224 €	10.806.091 €	9.814.970 €	8.846.374 €
INDA/GLIC/MOM	- €	- €	- €	992.617 €	1.952.005 €	2.848.768 €
	11.998.918 €	12.161.204 €	12.269.224 €	11.798.708 €	11.766.974 €	11.695.141 €
<b>Impacte pressupostari incremental</b>				<b>-200.210 €</b>	<b>-394.230 €</b>	<b>-574.082 €</b>

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

La incorporació de INDA/GLIC/MOM suposaria un estalvi d'aproximadament -1.168.522 € en els pròxims tres anys.

## Annex 1. Informació sobre els comparadors

Taula 8. Evidència de bromur de tiotropi en el tractament de l'asma en pacients adults

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió	Grup intervenció N pacients aleatoritzats	Grup control N pacients aleatoritzats	Variable(s) principal(s)	Resultat Grup intervenció vs. grup control	Variabls secundàries rellevants	Resultat Grup intervenció vs. grup control
<b>PrimoTinA- asthma 1 i PrimoTinA- asthma 2</b> <sup>18,28</sup> Estudis pivots per a la indicació de TIO en asma	2 ACA (1:1), fase III, multicèntrics, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO i de superioritat  Tractament: 48 set.	N = 912  Edat 18-75 anys Diagnòstic d'asma ≥ 5 anys. No MPOC Tractament habitual: CI dosi mitjana o alta + LABA  Puntuació ACQ-7 ≥ 1,5 FEV <sub>1</sub> post-BD < 80% ≥ 1 exacerbació durant l'últim any que va requerir corticoides sistèmics Medicaments concomitants permesos: - SABA a demanda - ARLT - Teofil·lina - Corticoides orals (≤ 5 mg/dia) - Anticossos monoclonals anti-IgE	Tractament habitual (CI dosi mitjana o alta* + LABA) + TIO 5 µg QD N = 456	Tractament habitual (CI dosi mitjana o alta* + LABA) + PBO N = 456	FEV <sub>1</sub> pic 0-3 h set. 24	ACA 1: 86 mL (IC 95% 20 a 152); p < 0,05  ACA 2: 154 mL (IC 95% 91 a 217); p < 0,001	Taxa anualitzada d'exacerbacio ns greus <sup>#</sup>	ACA 1 i 2: 0,530 vs. 0,663 HR 0,80; p 0,046
					FEV <sub>1</sub> vall set. 24	ACA 1 i 2: 93 mL (IC 95% 50 a 137); p ND	ACQ-7 set. 24	ACA 1: -0,13 (IC 95% -0,26 a 0,01); p = 0,06  ACA 2: -0,20 (IC 95% -0,3 a -0,07); p < 0,01
					Temps fins a la 1a exacerbació greu <sup>#</sup>	ACA 1 i 2: 282 vs. 226 dies HR 0,79 (IC 95% 0,62 a 1,00); p 0,03	AQLQ set. 24	ACA 1: 0,04 (IC 95% -0,10 a 0,19); p > 0,06  ACA 2: 0,18 (IC 95% 0,03 a 0,33); p 0,04

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire* de 7 ítems; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; ARLT: antagonista dels receptors de leucotriens; BD: broncodilatador; CD: cegament doble; CI: corticoide inhalat; FEV<sub>1</sub>: volum expiratori forçat en el primer segon; h: hores; HR: quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); IC 95%: interval de confiança del 95%; IgE: immunoglobulina E; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; ND: no disponible; PBO: placebo; QD: una vegada al dia; set.: setmana/setmanes; SABA: agonista beta-2-adrenèrgic de curta durada; TIO: bromur de tiotropi.

\*Dosi mediana de budesonida equivalent: 800 µg/24 h (rang interquartílic: 800-1600).

<sup>#</sup>Una exacerbació asmàtica greu es defineix com un empitjorament de l'asma que requereix l'ús de corticoides sistèmics durant ≥ 3 dies o, en pacients en tractament de manteniment amb corticoides orals, doblar la dosi durant ≥ 3 dies.

## Annex 2. Revisions sistemàtiques

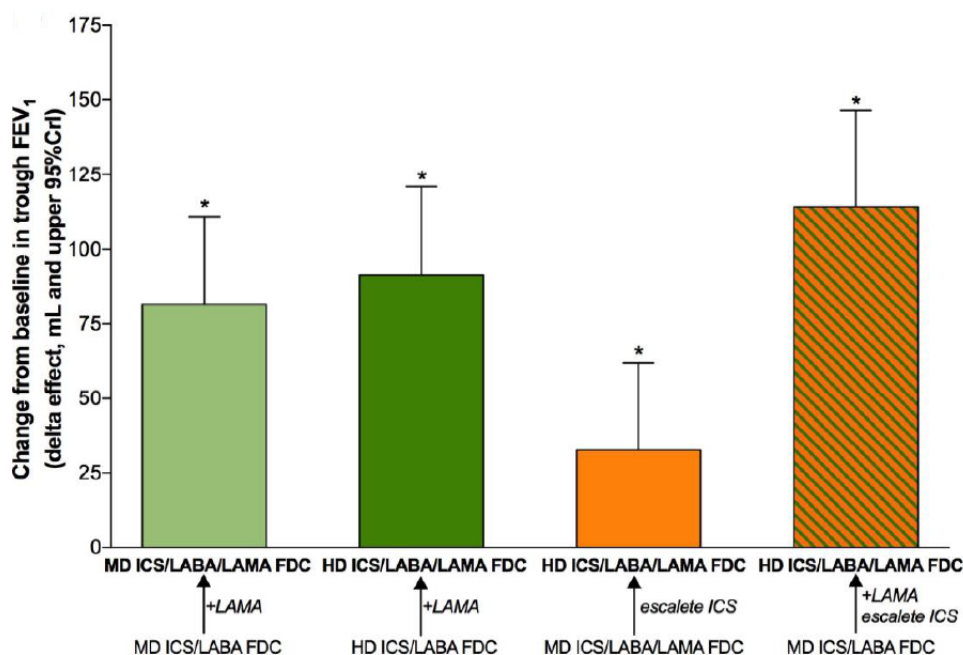
Rogliani et al. 2021<sup>14</sup>

La revisió sistemàtica amb metaanàlisi en xarxa de Rogliani *et al.* 2021 va incloure 9.535 pacients de cinc assaigs clínics fase III que avaluaven l'eficàcia i la seguretat de les CDF triples en l'asma: els estudis IRIDIUM i ARGON d'INDA/GLIC/MOM, els estudis TRIMARAN i TRIGGER de BECLO/FOR/GLIC i l'estudi CAPTAIN de fluticasona furoat/umeclidini/vilanterol (FF/UMEC/VI). L'objectiu de la revisió va ser comparar l'eficàcia i la seguretat de les teràpies triples (CDF LAMA/LABA/CI a dosi alta i mitjana, i CDF LABA/CI a dosi alta + TIO) entre si i davant de les CDF LABA/CI a dosi alta i mitjana, en el tractament de l'asma no controlada.

Els resultats dels rànquing de l'eficàcia en les variables coprimàries de la revisió van ser els següents:

- Reducció de les exacerbacions moderades o greus: CDF LABA/CI dosi alta + TIO = CDF LAMA/LABA/CI dosi alta > CDF LABA/CI dosi alta > CDF LAMA/LABA/CI dosi mitjana > CDF LABA/CI dosi mitjana.
- Millora del FEV<sub>1</sub> vall: CDF LAMA/LABA/CI dosi alta > CDF LABA/CI dosi alta + TIO > CDF LAMA/LABA/CI dosi mitjana > CDF LABA/CI dosi mitjana > CDF LABA/CI dosi alta > CDF LABA/CI dosi mitjana.

**Figura 1. Millora del FEV<sub>1</sub> vall amb diferents estratègies d'increment del tractament de manteniment de l'asma**<sup>14</sup>

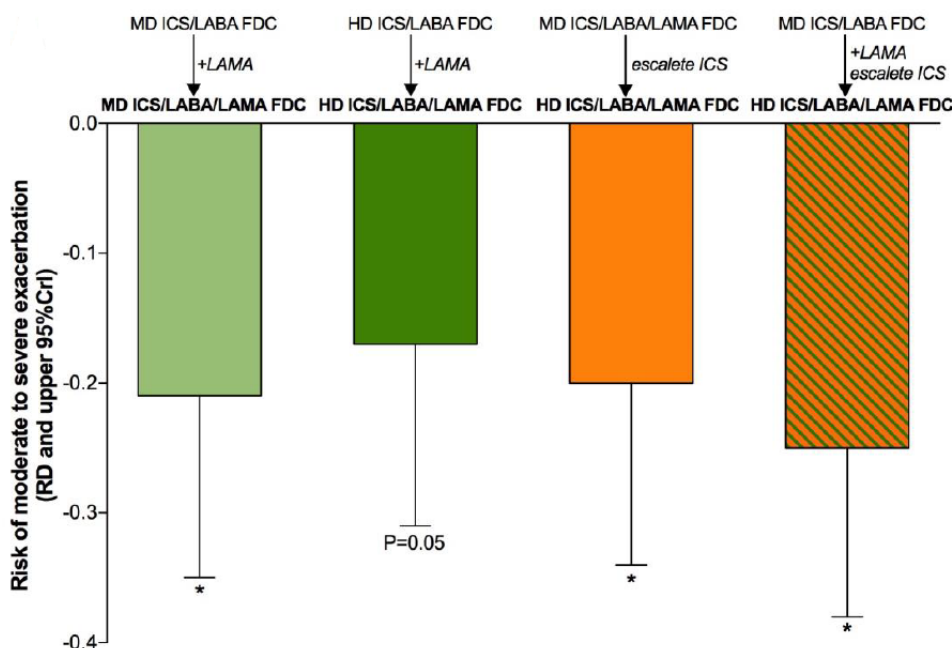


95% CrI: interval de confiança del 95%; FDC: combinació a dosis fixes; FEV<sub>1</sub>: volum expiratori forçat en el primer segon; HD: dosi alta; ICS: corticoide inhalat; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; LAMA: antagonista muscarínic de llarga durada; MD: dosi mitjana; RD: diferència de risc.

\*p < 0,05.

**Figura 2. Reducció del risc d'exacerbacions moderades o greus amb diferents estratègies d'increment del**

tractament de manteniment de l'asma<sup>14</sup>



95% CrI: interval de confiança del 95%; FDC: combinació a dosis fixes; HD: dosi alta; ICS: corticoide inhalat; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; LAMA: antagonista muscarínic de llarga durada; MD: dosi mitjana; RD: diferència de risc.

\*p < 0,05.

Kim *et al.* 2021<sup>15</sup>

La revisió sistemàtica amb metaanàlisi de Kim *et al.* 2021 va incloure 11.894 pacients adults i pediàtrics amb asma procedents de 20 assaigs clínics aleatoritzats que comparaven la teràpia triple davant de la teràpia doble LABA/CI. Es van incloure els estudis pivots de TIO en asma (PrimoTinA-asthma 1 i PrimoTinA-asthma 2), l'estudi IRIDIUM d'INDA/GLIC/MOM, els estudis TRIMARAN i TRIGGER de BECLO/FOR/GLIC i l'estudi CAPTAIN de FF/UMEC/VI, entre altres. L'objectiu de la revisió va ser comparar l'eficàcia i la seguretat de la teràpia triple davant de la teràpia doble LABA/CI en el tractament de l'asma de moderada a greu no controlada.

Taula 9. Resultats en eficàcia de la metaanàlisi de Kim *et al.* 2021

	Teràpia triple LAMA+LABA+CI	Teràpia doble LABA+CI	Diferència
<b>Exacerbacions greus</b> , taxa anual 7 ACA, 10.109 pacients	0,35	0,41	Raó de taxes: 0,8 IC 95%: 0,78 a 0,92
<b>Control de l'asma</b> , mitjana del canvi respecte al basal en l'ACQ-7 14 ACA, 11.230 pacients	ND	ND	-0,04 IC 95%: -0,07 a -0,01
<b>Qualitat de vida</b> , mitjana del canvi respecte al basal en l'AQLQ 7 ACA, 5.247 pacients	ND	ND	0,05 IC 95%: -0,03 a 0,13
<b>Funció pulmonar</b> , mitjana del canvi respecte al basal en el FEV <sub>1</sub> 18 ACA, 11.715 pacients	ND	ND	80 mL IC 95%: 7 a 100

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire* de 7 ítems; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; CI: corticoide inhalat; IC: interval de confiança; FEV<sub>1</sub>: volum expiratori forçat en el primer segon; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada; LAMA: antimuscarínic d'acció llarga; ND: no disponible.

### Annex 3. Avaluació de fonts secundàries

#### Avaluacions d'altres organismes

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

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Escòcia	No avaluat
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Canadà	11.2020 <sup>26</sup> El CDEC del CADTH recomana finançar INDA/GLIC/MOM per al tractament de l'asma en pacients adults que no estan adequadament controlats amb una combinació de manteniment d'un LABA i un CI a dosi mitjana o alta, i que han presentat almenys una exacerbació asmàtica durant l'últim any, si es compleixen les condicions següents: - El cost del tractament amb INDA/GLIC/MOM no supera el cost del tractament amb la teràpia triple (LABA + LAMA + CI a dosi mitjana o alta) més econòmica.
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	França	11.2020 <sup>27</sup> El benefici clínic (service médical rendu, SMR) d'INDA/GLIC/MOM per al tractament de l'asma és important. Taxa de reemborsament recomanada: 65%. El valor clínic afegit (amélioration du service médical rendu, ASMR) d'INDA/GLIC/MOM per al tractament de l'asma és inexistent (V) en comparació amb altres combinacions d'un LABA, un LAMA i un CI.
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	Anglaterra	No avaluat

CDEC: Canadian Drug Expert Committee; CI: corticoide inhalat; GLIC: bromur de glicopirroni; INDA: indacaterol; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; LAMA: antagonista muscarínic d'acció llarga; MOM: mometasona.

**Bibliografia**

1. Fitxa tècnica d'Energair® 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/energair-breezhaler-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/energair-breezhaler-epar-product-information_es.pdf)
2. Energair® Breezhaler®. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. [consulta: 19 agost 2020]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1201438002>
3. European Medicines Agency - Find medicine - Energair Breezhaler [Internet]. [consulta: 20 agost 2020]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/energair-breezhaler>
4. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Energair® 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/energair-breezhaler-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/energair-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf)
5. Guía española para el manejo del asma (GEMA) 5.1; 2021. Disponible a: <https://www.gemasma.com/>
6. Global Initiative for Ashtma (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)
7. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med.* 2020;170(March):106021.
8. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador avanzado. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. [consulta: 26 març 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. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/mometasona-furoat/Informe-MOMETASONA\\_PHFAPC\\_2015.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/mometasona-furoat/Informe-MOMETASONA_PHFAPC_2015.pdf)
10. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22-25 February 2021 | European Medicines Agency [Internet]. [consulta: 16 abril 2021]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-february-2021>
11. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone–indacaterol–glycopyrronium versus mometasone–indacaterol or twice-daily fluticasone–salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase



- 3 study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;2600(20). Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30190-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9)
12. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. *Eur Respir J*. 2021;2004233.
  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.
  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*. 2005 May;99(5):553–8.
  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*. 1994 Jan;47(1):81–7.
  16. 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)
  17. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George’s Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85:25–31.
  18. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2002 Mar;19(3):398–404.
  19. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1198–207.
  20. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10210):1737–49.
  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.
  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.
  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*. 2011 Dec;128(6):1185–1191.e2.
  24. Guia dispensació i preus. Col·legi de Farmacèutics de Barcelona (COFB).
  25. PAR. Tiotropium bromide monohydrate. NL/H/0718/001/DC. Utrecht (The Netherlands): Medicines Evaluation Board (MEB); agost 2015. Disponible a: [https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL\\_H\\_0718\\_001\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_0718_001_PAR.pdf)
  26. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Indacaterol glycopyrronium mometasone furoate. SR0645-000. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); novembre 2020. Disponible a: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0645\\_Energair\\_Breezhaler - CDEC](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0645_Energair_Breezhaler_-_CDEC)

Final Recommendation November 26%2C 2020\_for posting.pdf

27. Enerzair Breezhaler. CT18899. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); novembre 2020. Disponible a: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3215558/fr/enerzair-breezhaler](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3215558/fr/enerzair-breezhaler)