



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 026-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BROMURO DE TIOTROPIO COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON EPOC DE LOS GRUPOS C Y D

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Julio, 2018



EQUIPO REDACTOR:

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

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de bromuro de tiotropio como monoterapia en el tratamiento de pacientes con EPOC de los grupos C y D. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 026-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDEC	Canadian Drug Expert Committee
CRQ	Chronic Respiratory Questionnaire
DM	Diferencia de media
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
GPC	Guía de práctica clínica
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IC	Intervalo de confianza
ICS	Corticosteroides inhalados
LABA	Agonistas β_2 de acción prolongada
LAMA	Antagonistas muscarínicos de acción prolongada
MA	Metaanálisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
RS	Revisión sistemática
SABA	Agonistas β_2 de acción corta
SABD	Broncodilatadores de acción corta
SAMA	Antagonistas muscarínicos de acción corta
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	7
A. <u>ANTECEDENTES</u>	7
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	8
C. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS</u>	10
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	12
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	13
<u>IV. RESULTADOS</u>	14
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	15
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	17
i. <u>GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	17
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	20
iii. <u>REVISIONES SISTEMÁTICAS CON O SIN METAANÁLISIS</u>	21
<u>V. DISCUSIÓN</u>	26
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	28
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	29
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	30

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una obstrucción de las vías aéreas con síntomas respiratorios persistentes que puede llevar a discapacidad y a una disminución de la calidad de vida. Los síntomas más comunes incluyen disnea, tos y/o producción de esputo. En la actualidad, el EPOC es una de las principales causas de morbilidad en el mundo, siendo la cuarta causa de muerte más frecuente, y por lo tanto un problema de salud pública de alta relevancia.
- Actualmente, EsSalud cuenta con corticosteroides inhalados (ICS), broncodilatadores agonistas de receptores β de acción corta (SABA) y de acción larga (LABA), y con agentes antagonistas de receptores muscarínicos de acción corta (SAMA). Sin embargo, existe una fracción de pacientes en quienes las exacerbaciones y síntomas persisten a pesar del tratamiento con dichos agentes, y en quienes se requiere la evaluación de otros esquemas terapéuticos.
- En este contexto, el IETSI recibió la solicitud del uso de bromuro de tiotropio como monoterapia, en su formulación de polvo para inhalación administrado como aerosol (Spivira Respimat). La acción del bromuro de tiotropio, también llamado únicamente tiotropio, se da a nivel de vías aéreas, donde inhibe los receptores muscarínicos de músculo liso, lo cual tiene como resultado la broncodilatación. A los medicamentos de su clase se les conoce como antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA).
- El presente dictamen preliminar expone un análisis de la evidencia encontrada a la fecha (mayo 2018) en relación al uso de bromuro de tiotropio como monoterapia en la población de pacientes con EPOC de los grupos C y D. Así, se han incluido como parte de los resultados dos guías de práctica clínica (GPC) (GOLD 2018 y NICE 2010), una evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) (CADTH 2015), y una revisión sistemática (RS) con metaanálisis (MA) del 2015.
- Las GPC emiten recomendaciones en relación al uso de LAMA en general, solo una menciona tiotropio en específico. Así, ambas recomiendan el uso de LAMA en el manejo de EPOC estable, pero dentro de un esquema con LABA/ICS o LABA, mas no contempla la alternativa de su uso como monoterapia en la población de interés (i.e. grupos C y D). Adicionalmente, las recomendaciones en ambos casos se basan en evidencia indirecta y opinión de expertos, es decir, evidencia de bajo nivel.

- En cuanto a la RS con MA, ésta muestra resultados inconsistentes entre las herramientas que evaluaron calidad de vida (i.e. SGRQ, EQ-5D y CRQ). Así, la evaluación del estatus de salud a través del cuestionario SGRQ (considerado como calidad de vida relacionada a la salud) mostró un beneficio modesto, y cierta heterogeneidad entre los estudios incluidos en la estimación, pero, esto no fue consistente con los demás resultados de los cuestionarios EQ-5D y CRQ, los cuales no mostraron diferencias entre tiotropio y placebo. De manera similar, muestra que el uso de tiotropio disminuye el riesgo de exacerbaciones en solo 22 % y que existe heterogeneidad moderada entre los estudios (>50 %); y no se observaron diferencias en las hospitalizaciones ni en la mortalidad entre tiotropio y placebo. Además, reporta que es necesario tratar 16 pacientes por un año para evitar 1 exacerbación. Si bien los resultados mencionados muestran cierto beneficio modesto del uso de tiotropio, estos dan cuenta de los efectos sobre la población general con EPOC, es decir, que incluye todos los grados de severidad, por lo que, es posible que para los casos más graves como son los incluidos en la pregunta PICO (grupos C y D), estos resultados sobreestimen el ya modesto e inconsistente efecto de tiotropio en comparación con placebo en dichos grupos específicos. Lo mencionado anteriormente está en línea con las recomendaciones de las GPC, las cuales no contemplan el uso de tiotropio como monoterapia para dichos grupos. En relación a los eventos adversos, no se observaron diferencias frente a placebo.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de bromuro de tiotropio como monoterapia en el tratamiento de pacientes con EPOC de los grupos C y D.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen presenta la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de bromuro de tiotropio en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica de los grupos C y D. De acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, el Dr. Marco Valladares Minaya, neumólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la solicitud de uso del producto farmacéutico bromuro de tiotropio no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO mostrada a continuación:

Red Prestacional Rebagliati

Población	Paciente mujer de 58 años con diagnóstico: EPOC Gold IV + bronquiectasias en pulmón único derecho
Intervención	Tiotropio Respimat 2.5 mg (aerosol)
Comparador	No hay comparador disponible en EsSalud
Outcomes	Reducir número de exacerbaciones de EPOC y bronquiectasias Disminuir hospitalizaciones Mejoría de la calidad de vida y función pulmonar

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

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de EPOC grupos C y D
Intervención	Bromuro de tiotropio
Comparador	Placebo o mejor terapia de soporte
Outcomes	Número de exacerbaciones Número de hospitalizaciones Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una obstrucción de las vías aéreas con síntomas respiratorios persistentes que puede llevar a discapacidad y disminuir la calidad de vida. Los síntomas más comunes incluyen disnea, tos y/o producción de esputo. Esta condición no es completamente reversible, pero si es prevenible y tratable.

De acuerdo con la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD, por sus siglas en inglés), la EPOC se sospecha en pacientes que presentan síntomas (i.e. disnea, tos crónica, producción de esputo, sibilancias y opresión en el pecho) y/o presentan historia de exposición a factores de riesgo para la enfermedad (i.e. consumo de cigarrillos, factores genéticos, edad avanzada (>40), exposición a partículas nocivas, asma, bronquitis, entre otras), en ellos se realiza una espirometría, donde un ratio $VEF_1/FVC < 0.7$ confirma la presencia de obstrucción y por lo tanto de EPOC (“Gold Reports 2018”). Entonces, a la fecha no se cuenta con una única prueba diagnóstica de EPOC, por lo cual el diagnóstico está dado por criterio clínico, basándose en una combinación de historia, examen físico y confirmación de la presencia de obstrucción de las vías a través de una espirometría.

En la actualidad, la EPOC es una de las principales causas de morbilidad en el mundo, siendo la cuarta causa de muerte más frecuente (“Gold Reports 2018”; “WHO | Noncommunicable Diseases Progress Monitor 2015”) y por lo tanto un problema de salud pública de alta relevancia. Los registros de prevalencias de EPOC muestran valores que varían grandemente entre sí, principalmente por diferencias en la metodología diagnóstica, que, como se mencionó, no cuenta aún con un estándar internacional (Mathers and Loncar 2006). En los Estados Unidos, la mayoría de los reportes muestran prevalencias alrededor del 6 % (Halbert et al. 2006), aunque se piensa que estas reflejan un sub-diagnóstico de la condición (Quach et al. 2015). Por otra parte, estudios en Latinoamérica muestran la prevalencia más baja, siendo en México está de 7.8 %, y la más alta en Uruguay, alrededor de 20 %. Reportan también que en todos los países estudiados (i.e. Brasil, Chile, México, Uruguay y Venezuela), la prevalencia de EPOC fue mayor en hombres que en mujeres (Menezes et al. 2005).

La EPOC puede presentarse en diferentes niveles de severidad de acuerdo al nivel de obstrucción, el impacto sobre la salud del paciente y el riesgo de eventos futuros como exacerbaciones, hospitalizaciones o muerte. La evaluación de la severidad tiene como objetivo guiar la elección de tratamiento para evitar los eventos mencionados. Para ello, GOLD ha propuesto una clasificación basada en cuatro aspectos de la enfermedad: 1) presencia y severidad de anomalías en los resultados de la espirometría, 2) magnitud y naturaleza de los síntomas presentes, 3) historia previa de exacerbaciones moderadas o severas y riesgo futuro de las mismas, y 4) presencia de comorbilidades.

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

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

GOLD 1	Leve	FEV ₁ ≥ 80 % del predicho
GOLD 2	Moderado	50 % ≤ FEV ₁ < 80 % del predicho
GOLD 3	Severo	30 % ≤ FEV ₁ < 50 % del predicho
GOLD 4	Muy severo	FEV ₁ < 30 % del predicho

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

Para la evaluación de los síntomas (i.e. segundo aspecto de la enfermedad), GOLD presenta dos tipos de mediciones, que son las usadas con mayor frecuencia en el mundo: 1) evaluación de disnea a través del *Modified British Medical Research Council* (mMRC), y 2) evaluación integral de síntomas a través de cuestionarios específicos para la condición como *COPD Assessment Test* (CAT™), *COPD Control Questionnaire* (CCQ©), *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) y *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ). Dado que se reconoce que la EPOC afecta a los pacientes más allá de la disnea, se recomienda la evaluación comprehensiva de los síntomas, en lugar de únicamente de la falta de aire.

En el contexto de EPOC, las exacerbaciones (i.e. tercer aspecto de la enfermedad) se definen como empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que resulta en terapia adicional. Así, las exacerbaciones se clasifican en tres categorías: leves, cuando requieren únicamente tratamiento con broncodilatadores de acción corta (SABD, por sus siglas en inglés); moderadas, cuando son tratadas con SABD y además con antibióticos y/o corticoesteroides orales; y severas, cuando requieren hospitalización o visitas a la sala de emergencias.

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

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

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

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

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

Como se mencionó, esta clasificación tiene como finalidad ayudar a los clínicos en la elección de tratamiento. Adicionalmente, en circunstancias en las que se requiere tratamiento urgente de un paciente con EPOC, la manera en la que se ha desarrollado la clasificación ayuda a elegir una terapia sin necesidad de la espirometría, es decir, únicamente con la sintomatología y el riesgo de exacerbaciones (i.e. clasificación A, B, C y D). Las recomendaciones de tratamiento de GOLD se encuentran descritas en la sección de resultados del presente dictamen.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Los aspectos generales del bromuro de tiotropio se encuentran descritas al detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 033-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Brevemente, la acción del bromuro de tiotropio también llamado únicamente tiotropio, se da a nivel de vías aéreas, donde inhibe los receptores muscarínicos de músculo liso (M_1 a M_5), lo cual tiene como resultado la broncodilatación. A los medicamentos de su clase se les conoce como antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA, por sus siglas en inglés).

Tiotropio, de nombre comercial Spiriva® Respimat® es fabricado y distribuido en el Perú por Boehringer Ingelheim. Desde el 2014, Spiriva® Respimat® cuenta con aprobación de la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), para su comercialización en Estados Unidos para el

tratamiento de mantenimiento, una vez al día, de largo plazo de bronco espasmo asociado a EPOC, y para reducir las exacerbaciones. Por otra parte, en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) no se ha encontrado registro de solicitud de comercialización de Spiriva® Respimat® en Europa. Únicamente se ha encontrado que existe una aprobación de un protocolo de investigación sobre el uso de Spiriva® Respimat® en la población pediátrica (entre 1 y 18 años).

La administración de bromuro de tiotropio es a través de inhalación oral. Por ello, el producto incluye la solución para inhalación (Spiriva) y un dispositivo dispensador (Respimat). El costo del producto según el observatorio de precios se encuentra en un rango entre S/ 215.00 y S/ 425.13. Dado que este incluye 30 dosis (60 puffs), el costo del tratamiento anual con Spiriva® Respimat® se encontraría entre S/ 2,580 y S/ 5,101.56 por paciente.

Tabla N° 03: Registro Sanitario del Compuesto activo bromuro de tiotropio - DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Composición	Forma Farmacéutica	Titular	Fabricante	Precio por Unidad¹
E21829	Spiriva Respimat	5µgr/dosis	Solución para inhalación	Boehringer Ingelheim Peru S.A.C.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG.	S/ 215.00 - S/ 425.13

¹ Fuente: Observatorio de precios

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

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

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

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

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

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

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

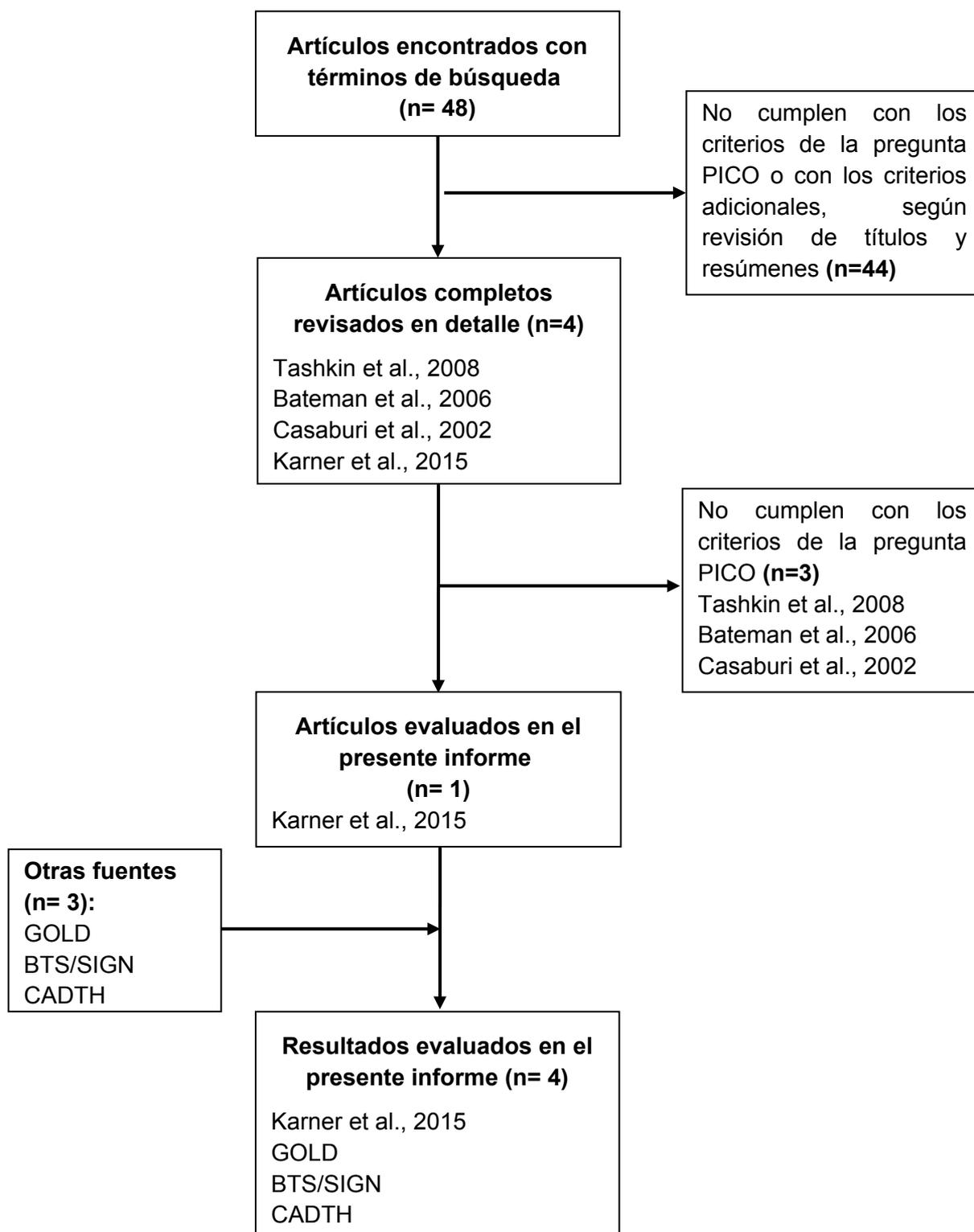
Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

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

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

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

Guías de Práctica Clínica:

Incluidas:

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) “*Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management*” 2010.

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias:

Incluidas:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health “*Common Drug Review – tiotropium bromide (Spivira Respimat)*” 2015.

No incluidas:

- Scottish Medicines Consortium: Tiotropium, 2.5 microgram, solution for inhalation (Spivira®/Respimat®) 2015. Se ha evaluado únicamente para asma, no para EPOC.

Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis:

Incluidas:

- Karner C., Chong J., Poole P. “*Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease (Review)*” 2015 (Karner, Chong, and Poole 2014).

Ensayos Clínicos Aleatorizados:

No incluidos:

- Anzueto et al., 2015 “*The Tiotropium Safety and Performance in Respimat® (TIOSPIR®) Trial: Spirometry Outcomes*” (Anzueto et al. 2015). No fue incluido por evaluar la comparación entre dos tipos de inhaladores que emplean tiotropio, que no es la comparación de interés del dictamen.
- Troosters et al., 2014 “*Tiotropium in patients with moderate COPD naive to maintenance therapy: a randomised placebo-controlled trial*” (Troosters

et al. 2014). No fue incluido por evaluar el uso de tiotropio en una población que no ha recibido tratamiento de mantenimiento antes, que no es el caso de la población de interés de la pregunta PICO.

- **Tashkin et al., 2012 “Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV1 \geq 60% participating in the UPLIFT® trial”** (Tashkin et al. 2012). No fue incluido por tratarse de un análisis *post-hoc* por subgrupos, cuando se cuenta con un MA en la población de interés.
- **Decramer et al., 2009 “Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial”** (M. Decramer et al. 2009). No fue incluido por tratarse de un análisis *post-hoc* por subgrupos, cuando se cuenta con un MA en la población de interés.
- **Li et al., 2014 “Early intervention with tiotropium in Chinese patients with GOLD stages I-II chronic obstructive pulmonary disease (Tie-COPD): study protocol for a multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial”** (Li et al. 2014). No fue incluido por evaluar a una población de pacientes asintomáticos, que no es el caso de la población de interés de la pregunta PICO.
- **Tashkin et al 2008 “A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease”** (Tashkin et al. 2008). Esta y todas las publicaciones que han surgido de los ensayos clínicos que le dieron origen han sido incluido en la RS con MA que forma parte de los resultados del dictamen.
- **Bateman et al., 2010 “A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients”** (E. D. Bateman et al. 2010). Este ensayo se encuentra incluido en la RS con MA que forma parte de los resultados del dictamen.
- **Bateman et al., 2012 “Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies”** (E. Bateman et al. 2010). Este ensayo se encuentra incluido en la RS con MA que forma parte de los resultados del dictamen.
- **Casaburi et al., 2002 “A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease”** (Casaburi et al. 2002). Esta y todas las publicaciones que han surgido de los ensayos clínicos que le dieron origen han sido incluido en la RS con MA que forma parte de los resultados del dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

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

Con respecto a los agentes LAMA en general (dentro de los cuales se encuentra tiotropio), la GPC de GOLD menciona que estos: mejoran significativamente la función pulmonar, disnea, estado de salud y reducen la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC estable (Evidencia A¹). De relevancia para la pregunta PICO del dictamen cabe mencionar que esta recomendación es para el tratamiento general de EPOC estable, la GPC no especifica la población a la cual hace referencia la recomendación, es decir, a que grupos pertenecen dentro de la clasificación propuesta por los mismos elaboradores de la GPC (i.e. GOLD 1, 2, 3, 4 y A, B, C, D); mientras que la pregunta PICO del presente dictamen especifica que se trata de pacientes en los grupos C y D que han fracasado a tratamiento con broncodilatadores. En relación a tiotropio específicamente, la GPC menciona que éste mejora la efectividad de la rehabilitación pulmonar en el ejercicio incremental (Evidencia B²), nuevamente rescatando que no hace referencia a una población específica. En cuanto a la población de pacientes con disnea persistente a pesar de tratamiento con un broncodilatador, se debe adicionar un segundo broncodilatador (Evidencia A¹), sin hacer referencia a un tipo específico.

Cabe resaltar que, la GPC no indica qué estudios respaldan dichas recomendaciones específicamente, por lo que solo se puede tomar la evidencia presentada de manera general en la sección de descripción de la evidencia, es decir, sin encontrarse ligada a una recomendación específica. Así, como evidencia que respalda el uso de LAMA, la GPC cita siete estudios del uso de tiotropio: 1) un review del 2015 sobre la eficacia y seguridad de LAMA en pacientes con EPOC (Melani 2015); 2) una revisión sistemática de Cochrane del 2014 que ha sido incluida como parte de los resultados del presente dictamen (Karner, Chong, and Poole 2014); 3) un ECA doble ciego, placebo controlado del efecto de tiotropio más terapia de rehabilitación pulmonar, sobre la participación en actividades físicas reportada a través de un cuestionario (Kesten et al. 2008); 4) un ECA doble ciego, placebo controlado del efecto de tiotropio más terapia de rehabilitación pulmonar sobre la resistencia al ejercicio, y sobre la disnea y el estado

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

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

de salud, en comparación con solo terapia de rehabilitación pulmonar (Kesten et al. 2008); 5) un ECA doble ciego de la comparación entre tiotropio y salmeterol sobre la incidencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC moderado a muy severo e historia de exacerbaciones en el año anterior (Vogelmeier et al. 2011); 6) un ECA doble ciego de la comparación de VEF₁ y tasa de exacerbaciones entre tiotropio e indacaterol en pacientes con EPOC severo y por lo menos una exacerbación en el año previo (M. L. Decramer et al. 2013); 7) un ECA doble ciego por cuatro años de la comparación entre tiotropio y placebo sobre la función pulmonar, la tasa de exacerbaciones, la calidad de vida, VEF₁ y la mortalidad en pacientes con EPOC, el cual está incluido dentro de la revisión de Cochrane descrita en los resultados del dictamen. En este punto es importante recalcar que ninguno de estos estudios ha sido realizado en una población de pacientes que, en su totalidad, hayan recibido tratamiento previo con broncodilatadores, ni que pertenezcan únicamente a los grupos C y D de la clasificación GOLD o hayan sido clasificados empleando dicha herramienta (Tashkin et al. 2008). Asimismo, no todos los pacientes habían recibido LABA y SAMA, como el paciente que inspiró la pregunta PICO.

Adicionalmente, la GPC presenta un algoritmo de tratamiento farmacológico en base a la clasificación GOLD descrita en los aspectos generales del presente dictamen (i.e. A, B, C y D), aunque dicho algoritmo no presenta recomendaciones graduadas. Así, de relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen, para los pacientes del grupo C que sufren exacerbaciones a pesar de haber recibido tratamiento con broncodilatadores, la recomendación es adicionar un segundo broncodilatador de acción prolongada (LABA/LAMA) o utilizar una combinación de LABA con un corticosteroide inhalado (ICS, por sus siglas en inglés). De estas alternativas, los elaboradores de la GPC recomiendan como primera opción la combinación de dos broncodilatadores de acción prolongada, dado que los ICS se encuentran asociados a un mayor riesgo de neumonía. Sin embargo, no especifica los estudios que respaldan el algoritmo.

En cuanto al grupo D, para pacientes que presentan exacerbaciones a pesar de haber recibido tratamiento con broncodilatadores (i.e. LABA/LAMA), la GPC recomienda pasar a LABA/LAMA/ICS o cambiar a LABA/ICS. En cuanto a la primera alternativa (i.e. LABA/LAMA/ICS), los elaboradores de la GPC mencionan que aún se están llevando a cabo estudios que comparen la eficacia en prevención de exacerbaciones entre LABA/LAMA y LABA/LAMA/ICS. En cuanto a la segunda alternativa (i.e. LABA/ICS), los elaboradores mencionan que no existe evidencia de que cambiar de LABA/LAMA a LABA/ICS mejore la prevención de exacerbaciones. Esto quiere decir que, ninguna de las recomendaciones de tratamiento del algoritmo para pacientes del grupo D con tratamiento previo con broncodilatadores, ha sido evaluado a través de ensayos clínicos.

Entonces, de relevancia para la pregunta PICO, la GPC recomienda como tratamiento de preferencia en pacientes de los grupos C y D que presentan exacerbaciones, el uso de LAMA (dentro de los cuales se encuentra tiotropio) dentro de esquemas que contengan también LABA y/o ICS. Aunque los elaboradores resaltan la ausencia de evidencia científica que respalde dichos algoritmos.

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

La GPC no emite recomendaciones específicas sobre bromuro de tiotropio, pero sí sobre LAMA en general (dentro de los cuales se encuentra tiotropio). Así, los elaboradores de la GPC recomiendan que, en pacientes con EPOC con falta de aire o exacerbaciones a pesar de tratamiento con LABA/ICS, recomienda utilizar LAMA en adición a LABA/ICS, independientemente del valor de VEF₁ (recomendación de grado D³).

Con respecto a la evidencia que respalda estas recomendaciones, los estudios no se encuentran ligados específicamente a una recomendación. Más bien la evidencia se presenta de manera general para el manejo de EPOC estable con LAMA. De estas, las que ayudan a responder a la pregunta PICO se encuentran incluidas en la revisión de Cochrane descrita en los resultados del presente dictamen. Brevemente, la GPC hace las siguientes afirmaciones graduadas con respecto a la evidencia del uso de LAMA en comparación con placebo en el tratamiento de EPOC estable (se menciona a los desenlaces de relevancia para la pregunta PICO):

1) Tres estudios utilizaron diferentes métodos para evaluar síntomas. Casaburi et al., (Casaburi et al. 2002) encontró que los puntajes de síntomas para sibilancias y falta de aire mejoraron con el uso de LAMA en comparación con placebo ($p < 0.01$ y $p < 0.05$, respectivamente). Dos estudios (Brusasco et al. 2003; Casaburi et al. 2002) evaluaron disnea con el *Transition Dyspnoea index* (TDI) y encontraron que LAMA fue mejor que placebo ($p < 0.001$). Brusasco et al., y Casaburi et al., encontraron que la proporción de pacientes que lograron cambios en al menos 1 unidad del puntaje TDI fue significativamente mayor para LAMA, en comparación con placebo ($p \leq 0.01$). Dos estudios evaluaron calidad de vida utilizando SGRQ y encontraron mejorías estadísticamente significativas con LAMA, en comparación con placebo ($p < 0.05$ y $p < 0.01$, respectivamente). Brusasco et al., encontró también que la proporción de pacientes con una mejoría clínicamente relevante en el puntaje SGRQ (4 puntos) fue mayor en los pacientes con LAMA (48.9 %), en comparación con placebo (39.3 %), $p < 0.05$). Todas estas afirmaciones han sido graduadas bajo la categoría Ib⁴.

2) Dos estudios evaluaron las tasas de exacerbaciones. Casaburi et al., reportó que la proporción de pacientes que presentaron exacerbaciones fue menor en el grupo con LAMA (36 %), en comparación con el grupo placebo (42 %), $p < 0.05$. Brusasco et al.,

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

⁴ La evidencia de nivel Ib corresponde a por lo menos un ECA controlado.

encontró que los pacientes tratados con LAMA presentaron menos exacerbaciones por paciente año, en comparación con placebo ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que sufrieron al menos una exacerbación entre los grupos de estudio. Estas afirmaciones han sido graduadas como evidencia de grado Ib⁴.

De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, la GPC recomienda el uso de LAMA (dentro de los cuales se encuentra tiotropio) en adición a LABA/ICS en los pacientes con falta de aire o exacerbaciones a pesar de tratamiento con LABA/ICS, independientemente del valor de VEF₁, mas no la monoterapia como ha sido solicitado a través de la pregunta PICO. Adicionalmente, la población de la recomendación coincide con la población de la pregunta PICO en la medida en que se refiere a los pacientes que se encuentran sintomáticos a pesar de tratamiento, aunque no especifica a qué grupo de severidad de síntomas se refiere (A, B, C o D). Cabe mencionar también que la recomendación ha sido graduada como de categoría D, lo cual en este caso correspondería a extrapolación de evidencia de nivel IIb. Esta evidencia, descrita en párrafos anteriores, reporta mejorías modestas en las escalas de síntomas y calidad de vida, y resultados inconsistentes en cuanto a la frecuencia de exacerbaciones, ya que los estudios mencionados presentan resultados opuestos.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) “Common Drug Review – tiotropium bromide (Spivira Respimat)” 2015

El reporte consiste de una descripción y análisis de la evidencia publicada y no-publicada relacionada al uso de bromuro de tiotropio en su forma de administración Spivira Respimat para pacientes con EPOC, realizado por el Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC, por sus siglas en ingles).

Los elaboradores del reporte recomiendan bromuro de tiotropio (Spivira Respimat) en el tratamiento broncodilatador diario de mantenimiento a largo plazo de la obstrucción de las vías aéreas en pacientes con EPOC, incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para la reducción de exacerbaciones si se cumple con las mismas condiciones que la recomendación de Spivira HandiHaler (no se especifica cuáles son y ya no está disponible la evaluación de esa presentación en la página web).

La recomendación se respaldó en ocho ECA de la eficacia y seguridad de tiotropio vía Respimat (aerosol) en comparación con placebo y en comparación con HandiHaler (polvo seco). Adicionalmente, otra de las razones para la recomendación fue que el precio de Respimat ofertado por la compañía comercializadora, fue menor que el de HandiHaler y de otros agentes LAMA. Dado un acuerdo con la compañía comercializadora, los precios ofertados se mantienen confidenciales.

La recomendación del uso de Respimat por parte del CDEC responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar en la medida en que lo recomienda para todos los pacientes con EPOC, dentro de los cuales se encontraría los grupos C y D. Sin

embargo, es importante precisar que dicha recomendación se basa no solo en evidencia de la eficacia y seguridad de Spivira Respimat (i.e. tiotropio) sino también en un acuerdo económico confidencial con la compañía comercializadora que resulta en un análisis de costo-efectividad a favor de Spivira Respimat. Por ello, dicha recomendación no es directamente aplicable a la pregunta PICO del dictamen. Se toma únicamente la evidencia de eficacia y seguridad de tiotropio, la cual ha sido incluida en la RS descrita más adelante en la sección resultados.

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS CON O SIN METAANÁLISIS

No se encontraron RS que evaluaran específicamente a la población de interés de la pregunta PICO (i.e. Pacientes con EPOC grupos C y D). Sin embargo, se identificó una RS con MA de buena calidad realizada por *The Cochrane Collaboration*, en la cual se evalúa la eficacia y seguridad del uso de tiotropio, en comparación con placebo, en el tratamiento de pacientes con EPOC en general. Esta es evaluada como evidencia indirecta que ayude a responder a la pregunta PICO.

Karner C., Chong J., Poole P. “Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease (Review)” 2014 (Karner, Chong, and Poole 2014)

Se trata de una revisión sistemática (RS) con metaanálisis (MA) de ECAS doble-ciego, controlados por placebo, de 3 o más meses de duración que evaluaron la eficacia y seguridad del uso de tiotropio en pacientes con EPOC. La revisión incluyó 22 estudios de buena calidad metodológica, de acuerdo con la evaluación de los autores, los cuales sumaron un total de 23,309 pacientes con EPOC de diferentes grados de severidad y tratamientos previos. Con respecto a la población incluida en la revisión, cabe mencionar que esta se diferencia de la población de interés del dictamen en que la del dictamen incluye únicamente a pacientes con EPOC de los grupos C y D de severidad, mientras que la RS incluye a todos los grupos. Asimismo, la población de estudio ha recibido ya LABA/ICS y SAMA, mientras que los tratamientos previos de los pacientes de los ECA son variables. Adicionalmente, las intervenciones consideradas en la revisión incluyen tiotropio 18 µg una vez al día vía inhalador de polvo seco Handihaler, y tiotropio 5 o 10 mcg una vez al día vía inhalador de aerosol Respimat, mientras que el dictamen preliminar se centra en la evaluación de tiotropio 5mcg vía Respimat. Por lo mencionado, la RS se toma como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen.

La RS evaluó como desenlaces principales la calidad de vida, medida a través de escalas validadas como SGRQ y CRQ; la frecuencia de exacerbaciones que requieran corticosteroides orales y/o antibióticos; mortalidad por cualquier causa; y hospitalizaciones por cualquier causa y debido a exacerbaciones. Los desenlaces secundarios evaluados fueron VEF₁, eventos adversos serios no-fatales por cualquier causa y por causas cardiovasculares y retiros del estudio. De estos, los desenlaces de relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen preliminar son calidad de vida, frecuencia de exacerbaciones, frecuencia de hospitalizaciones y eventos adversos.

Los elaboradores de la RS graduaron el riesgo de sesgo de los estudios incluidos de acuerdo a las recomendaciones de *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, donde el riesgo puede ser alto, bajo o incierto. Adicionalmente, graduaron la calidad de la evidencia para cada desenlace, utilizando el sistema de graduación estándar GRADE, donde la calidad puede ser alta⁵, moderada⁶, baja⁷ o muy baja⁸.

Los desenlaces dicotómicos se analizaron utilizando *odds ratios* (OR) de Mantel-Haenzsel y modelos de efectos fijos. Cuando los eventos eran poco frecuentes se utilizó el Peto OR. Para los desenlaces continuos se calcularon las diferencias de medias (DM) con intervalo de confianza (IC) al 95 % utilizando modelos de efectos fijos. Se evaluó la variabilidad estadística entre los resultados de los estudios con I² (heterogeneidad). Se utilizó un análisis por intención a tratar para los desenlaces primarios siempre que fuese posible. Se calculó también el número necesario a tratar (NNT) de los desenlaces principales utilizando el OR agregado y el IC. Adicionalmente, se llevó a cabo una estimación del efecto por sub-grupos de acuerdo a: 1) severidad de la enfermedad al inicio del tratamiento, evaluada a través de la severidad de la obstrucción de las vías aéreas (GOLD I, II, III y IV); 2) vía de administración de tiotropio (inhalador de polvo seco, inhalador de aerosol); 3) tratamiento concomitante (con o sin LABA, con o sin ICS); y 4) duración del estudio (< 1 año, ≥ 1 año). Finalmente, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad que comparó los resultados globales con los resultados de los ensayos clasificados como de bajo riesgo de sesgo, para los desenlaces principales.

Calidad de vida (Cuestionario SGRQ)

Nueve estudios sumando un total de 13,034 participantes utilizaron la herramienta SGRQ para evaluar la calidad de vida. Una disminución en el puntaje de SGRQ indica una mejoría en la calidad de vida, y una diferencia de por lo menos 4 unidades se considera clínicamente significativo. El análisis de estos estudios reporta una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida en el grupo que utilizó tiotropio en comparación con placebo (DM: -2.89, IC95 % -3.34 a -2.44, p<0.00001). Por otra parte, el MA reporta que un número mayor de pacientes lograron una mejoría clínicamente significativa (≥4 puntos) en la calidad de vida en el grupo que recibió tiotropio, en comparación con placebo (OR 1.52; IC95 %: 1.38-1.68, p<0.00001), aunque la magnitud del efecto es modesta. La heterogeneidad entre los estudios para este desenlace fue baja (26 %).

Adicionalmente, un análisis por subgrupo no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de los grupos GOLD I y II (VFE1 ≥ 50 %) y de los grupos GOLD III y IV (p=0.07). Sin embargo, dado que se trata de un análisis por subgrupo, estos resultados deben ser interpretados con cautela. Los análisis por subgrupo presentan principalmente dos limitaciones; por un lado, se rompe la

⁵Es muy poco probable que investigaciones posteriores cambien la confianza sobre el estimado de efecto.

⁶Es probable que investigaciones posteriores tengan un impacto importante sobre la confianza en el estimado de efecto y podrían cambiar el estimado.

⁷Es muy probable que investigaciones posteriores tengan un impacto importante sobre la confianza en el estimado de efecto y es probable que cambien el estimado.

⁸Se tiene muy poca certeza con respecto al estimado.

aleatorización por lo que se encuentran sujetos a sesgo e incrementa el riesgo de error tipo I; y, por otro lado, se llevan a cabo en un tamaño muestral inferior al calculado para encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo intervención y el control, por lo que se pierde poder estadístico y aumenta el riesgo de error tipo II.

Calidad de vida (Cuestionario EQ-5D)

Tres estudios utilizaron la herramienta EQ-5D para evaluar la calidad de vida. Un mayor puntaje de EQ-5D indica una mejor calidad de vida. De los tres estudios, el de Covelli et al., 2005, reportó una mejoría pequeña en la calidad de vida, en comparación con placebo (DM: 0.06, IC95 %: 0.02-0.10), aunque los autores mencionan que es estadísticamente significativa, en el artículo no se reporta el valor p y se puede observar que el límite inferior del intervalo de confianza se encuentra muy cerca al cero de no diferencia. Por otra parte, los estudios por Johansson et al., 2008 y Moita et al., 2008 no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación (Johansson: DM: -0.02, IC95 %: -0.05 a 0.01, no reporta valor p; Moita: DM no disponible por análisis no-paramétrico, p=0.86).

Calidad de vida (Cuestionario CRQ)

Un estudio evaluó la calidad de vida utilizando la herramienta CRQ. Un mayor puntaje de CRQ indica una mejor calidad de vida. El estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación (DM: -2.5, IC95 %: -56.35 a 51.35).

Exacerbaciones y hospitalizaciones

Los 22 estudios incluidos en la RS reportaron resultados de exacerbaciones de EPOC, sumando un total de 23,309 participantes. El análisis de estos estudios reporta una menor cantidad de pacientes con una o más exacerbaciones entre aquellos que recibieron tiotropio (38 %), en comparación con placebo (44 %), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, aunque de magnitud bastante modesta (OR: 0.78, IC95 %: 0.7-0.87, p=0.00001). Asimismo, se encontró una heterogeneidad moderada entre estudios ($I^2=51$ %). Además, se calculó un número necesario a tratar de 16 pacientes por 1 año (IC95 %: 10-36), para evitar 1 episodio de exacerbaciones.

El análisis por sub-grupo reportó una ausencia de diferencias en los resultados entre los estudios que duraron un año y los que duraron más de un año; los que utilizaron inhalador de polvo seco y los que utilizaron inhalador en aerosol; los que tuvieron terapia concomitante con ICS y los que no; ni entre los diferentes grados de obstrucción aérea (GOLD II, III o IV).

De los 22 estudios identificados, 21 presentaron resultados sobre exacerbaciones que requirieron hospitalización, sumando un total de 22,852 participantes. El análisis de los estudios no mostró diferencias significativas en la proporción de pacientes hospitalizados por exacerbaciones en el grupo que recibió tiotropio (10.4 %), en comparación con los que recibieron placebo (13.1 %) (OR 0.85; IC95 %: 0.72-1.00). La

heterogeneidad entre los estudios fue moderada (I^2 : 37 %). Asimismo, no se encontraron diferencias entre los grupos para las hospitalizaciones por cualquier causa (OR 1.00; IC95 %: 0.88-1.13; $I^2=37$ %).

Mortalidad

Todos los estudios incluidos en el MA reportaron el número de muertes durante el periodo de tratamiento, siendo un total de 22 estudios y 23,309 participantes. Sin embargo, solo un estudio (5993 participantes) tuvo mortalidad como desenlace específico, contando con un comité evaluador de las causas de muerte a partir de data codificada para mantener el ciego. En el análisis de data agregada no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tiotropio y el grupo placebo para la frecuencia de muertes (OR 0.98, IC95 %: 0.86-1.11, I^2 :27%). Sin embargo, el análisis por sub-grupo reportó diferencias estadísticamente significativas entre los que recibieron tiotropio a través del inhalador en polvo y los que utilizaron el inhalador en aerosol ($p=0.01$). En el grupo con el inhalador de aerosol se observa mayor mortalidad en el grupo de tiotropio (2.4 %) que en el grupo placebo (1.7 %) (OR Peto: 1.47, IC95 %: 1.04-2.08); mientras que con el inhalador en polvo seco se observaron menos muertes en el grupo con tiotropio (4.9 %) que en el control (6.1 %) (OR Peto: 0.92; IC95 %: 0.80-1.05). La asociación entre la forma farmacéutica de tiotropio y la mortalidad ha sido evaluada posteriormente en un estudio que se describe en la discusión del presente dictamen preliminar.

Eventos adversos serios por todas las causas (excepto mortalidad)

Todos los ensayos incluidos en la RS reportaron eventos adversos serios, sumando un total de 23,309 participantes. El análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas en el número de participantes con uno o más eventos adversos serios entre los grupos tiotropio y placebo (OR: 1.03, IC95 %: 0.97-1.10, $p=0.35$).

Los resultados del MA en cuanto a la calidad de vida no son consistentes, ya que las diferencias de medias entre los grupos de estudio mostraron significancia estadística para algunas escalas y para otras no. Se rescata únicamente que, la comparación de la proporción de pacientes que presentó una mejoría clínicamente relevante empleando la escala SGRQ (una escala exhaustiva), mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron tiotropio y los que recibieron placebo. En relación a las exacerbaciones y las hospitalizaciones, el MA muestra una protección de magnitud bastante modesta conferida por el uso de tiotropio, en comparación con placebo, donde el riesgo de exacerbaciones disminuye en tan solo 22 % (con heterogeneidad entre los estudios >50 %) y no se observaron diferencias en las hospitalizaciones. En cuanto a la mortalidad, el MA no encontró diferencias entre los que recibieron tiotropio y los que recibieron placebo. De manera similar no se observaron diferencias en eventos adversos serios.

Finalmente, cabe mencionar que el MA descrito corresponde a evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO ya que incluye a todos los pacientes con EPOC,

independientemente del grado de severidad, mientras que la pregunta PICO incluye únicamente a aquellos categorizados dentro de los grupos C y D de acuerdo a la guía GOLD. Los análisis por sub-grupo del MA no reportan diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces de calidad de vida ni exacerbaciones de acuerdo al grado de severidad de la obstrucción aérea (GOLD I, II, III o IV); sin embargo, es importante resaltar que, como se mencionó, el análisis por sub-grupo presenta un alto riesgo de sesgo principalmente por la ruptura de la aleatorización y la disminución del poder estadístico. A pesar de lo descrito, sería esperable que los resultados del MA en la población total con EPOC estén sobreestimando el efecto que se esperaría en el grupo con mayor grado de severidad de la enfermedad (ya sea de la obstrucción respiratoria o de los síntomas), dado que incluyen también a los pacientes menos graves. Adicionalmente, el MA incluyó estudios que utilizaron tiotropio administrado tanto como aerosol (Respimat) como polvo seco (HandiHaler), donde alrededor de un tercio de los participantes usó Respimat, mientras que la pregunta PICO considera solo Respimat. Con respecto a ello, un análisis por sub-grupos del MA ha reportado diferencias estadísticamente significativas en mortalidad por cualquier causa entre las formas farmacéuticas mencionadas. Sin embargo, un estudio diseñado específicamente para responder a esa hipótesis no ha encontrado diferencias entre los inhaladores (Wise et al. 2013), el cual, a pesar de haber sido financiado por la industria, cuenta con un menor riesgo de sesgo por factores metodológicos que un análisis por sub-grupo.

V.

I. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar expone un análisis de la evidencia encontrada a la fecha (mayo 2018) en relación al uso de bromuro de tiotropio como monoterapia en la población de pacientes con EPOC de los grupos C y D. Dado que, tanto los ensayos identificados como las recomendaciones de la GPC (excepto GOLD) incluyen pacientes de todos los grupos de distintos grados de severidad de síntomas (A, B, C y D), estos se toman como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, la cual, como se mencionó, solo incluye a pacientes de los grupos C y D. Así, se han incluido como parte de los resultados dos GPC (GOLD 2018 y NICE 2010), una ETS (CADTH 2015) y una RS con MA del 2015.

La GPC de GOLD recomienda como tratamiento de preferencia en pacientes de los grupos C y D que presentan exacerbaciones, el uso de LAMA (dentro de los cuales se encuentra tiotropio) dentro de esquemas que contengan también LABA y/o ICS. Aunque los elaboradores resaltan la ausencia de evidencia científica que respalde dichos algoritmos. En cuanto a NICE, la GPC recomienda el uso de LAMA (dentro de los cuales se encuentra tiotropio) en adición a LABA/ICS en los pacientes con falta de aire o exacerbaciones a pesar de tratamiento con LABA/ICS. Sin embargo, la evidencia que respalda la recomendación es de categoría D, la cual corresponde a opinión de expertos o extrapolación de RS o ECA. De estas recomendaciones se desprende que, para la población de interés las GPC no recomiendan el uso de tiotropio como monoterapia, tal como ha sido solicitado a través de la pregunta PICO. Entonces, si bien las GPC recomiendan el uso de tiotropio, esto es en un esquema con LABA/ICS y no como monoterapia como lo plantea la pregunta PICO, y aun esta recomendación se da basándose en evidencia indirecta y opinión de expertos, es decir, evidencia de bajo nivel.

En cuanto al MA, los resultados de calidad de vida no son consistentes, ya que las diferencias de medias entre los grupos de estudio mostraron significancia estadística para algunas escalas y para otras no. Se rescata únicamente que, la comparación de la proporción de pacientes que presentó una mejoría clínicamente relevante empleando la escala SGRQ (una escala exhaustiva), mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron tiotropio y los que recibieron placebo. En relación a las exacerbaciones y las hospitalizaciones, el MA muestra una protección de magnitud bastante modesta conferida por el uso de tiotropio, en comparación con placebo, donde el riesgo de exacerbaciones disminuye en tan solo 22 % (con alta heterogeneidad entre los estudios) y no se observaron diferencias en las hospitalizaciones. En cuanto a la mortalidad, el MA no encontró diferencias entre los que recibieron tiotropio y los que recibieron placebo. De manera similar no se observaron diferencias en eventos adversos serios.

Finalmente, cabe mencionar que el MA descrito corresponde a evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO ya que incluye a todos los pacientes con EPOC,

independientemente del grado de severidad, mientras que la pregunta PICO incluye únicamente a aquellos categorizados dentro de los grupos C y D de acuerdo a la guía GOLD. Los análisis por sub-grupo del MA no reportan diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces de calidad de vida ni exacerbaciones; sin embargo, es importante resaltar que, como se mencionó, el análisis por sub-grupo presenta un alto riesgo de sesgo principalmente por la ruptura de la aleatorización y la disminución del poder estadístico. A pesar de lo descrito, sería esperable que los resultados del MA en la población total con EPOC estén sobreestimando el efecto que se esperaría en el grupo con mayor grado de severidad de la enfermedad (ya sea de la obstrucción respiratoria o de los síntomas), dado que incluyen también a los pacientes menos graves. Adicionalmente, el MA incluyó estudios que utilizaron tiotropio administrado tanto como aerosol (Respimat) como polvo seco (HandiHaler), donde alrededor de un tercio de los participantes usó Respimat, mientras que la pregunta PICO considera solo Respimat. Con respecto a ello, un análisis por sub-grupos del MA ha reportado diferencias estadísticamente significativas en mortalidad por cualquier causa entre las formas farmacéuticas mencionadas. Sin embargo, un estudio diseñado específicamente para responder a esa hipótesis no ha encontrado diferencias entre los inhaladores (Wise et al. 2013), el cual, a pesar de haber sido financiado por la industria, cuenta con un menor riesgo de sesgo por factores metodológicos que un análisis por sub-grupo.

En conclusión, la evidencia identificada del MA muestra un beneficio modesto e inconsistente del uso de tiotropio sobre los desenlaces de eficacia, el cual además ha sido evaluado para la población general con EPOC, es decir, con cualquier grado de severidad de la enfermedad, mientras que la pregunta PICO se centra en los pacientes de los grupos C y D que corresponden a los casos más severos en términos de sintomatología. Esto quiere decir que los resultados se aplican indirectamente a la población de interés de la pregunta PICO, y que estos podrían estar sobreestimando el efecto sobre esta población con mayor grado de severidad de la enfermedad. Por lo mencionado, existe incertidumbre aun con respecto al beneficio de tiotropio como monoterapia en la población de pacientes con EPOC de los grupos C y D. En línea con esto, las GPC recomiendan el uso de LAMA (i.e. tiotropio) en terapia combinada con LABA o con LABA+ICS, mas no como monoterapia en la población de pacientes en los grupos C y D.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar expone un análisis de la evidencia encontrada a la fecha (mayo 2018) en relación al uso de bromuro de tiotropio como monoterapia en la población de pacientes con EPOC de los grupos C y D. Así, se han incluido como parte de los resultados dos GPC (GOLD 2018 y NICE 2010), una ETS (CADTH 2015) y una RS con MA del 2015.
- Las GPC emiten recomendaciones en relación al uso de LAMA en general, solo una menciona tiotropio en específico. Así, ambas recomiendan el uso de LAMA en el manejo de EPOC estable, pero dentro de un esquema con LABA/ICS o LABA, mas no como monoterapia en la población de interés (i.e. grupos C y D). Adicionalmente, las recomendaciones en ambos casos se basan en evidencia indirecta y opinión de expertos, es decir, evidencia de bajo nivel.
- En cuanto a la RS con MA, ésta muestra resultados inconsistentes entre las herramientas que evaluaron calidad de vida (i.e. SGRQ, EQ-5D y CRQ), donde para SGRQ el beneficio es estadísticamente significativo, aunque modesto, mientras que para EQ-5D y CRQ las diferencias no son estadísticamente significativas. Por otra parte, muestra que el uso de tiotropio disminuye el riesgo de exacerbaciones en solo 22 % y que existe heterogeneidad moderada entre los estudios (>50 %); y no se observaron diferencias en las hospitalizaciones ni en la mortalidad entre tiotropio y placebo.
- Si bien los resultados mencionados muestran cierto beneficio modesto del uso de tiotropio, estos dan cuenta de los efectos sobre la población general con EPOC, es decir, que incluye todos los grados de severidad, es posible que para los casos más graves como son los incluidos en la pregunta PICO (grupos C y D), estos resultados sobreestimen el ya modesto e inconsistente efecto de tiotropio en comparación con placebo en dichos grupos específicos. Esto está en línea con las recomendaciones de las GPC, las cuales no contemplan el uso de tiotropio como monoterapia para dichos grupos. En relación a los eventos adversos, no se observaron diferencias frente a placebo.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de bromuro de tiotropio como monoterapia en pacientes con EPOC de los grupos C y D.

VII. RECOMENDACIONES

En caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes incluidos en el dictamen, los médicos especialistas pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anzuetto, Antonio, Robert Wise, Peter Calverley, Daniel Dusser, Wenbo Tang, Norbert Metzdorf, and Ronald Dahl. 2015. "The Tiotropium Safety and Performance in Respimat® (TIOSPIR®) Trial: Spirometry Outcomes." *Respiratory Research* 16 (September): 107. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0269-4>.

Bateman, E. D., D. Tashkin, N. Siafakas, R. Dahl, L. Towse, D. Massey, D. Pavia, and N. S. Zhong. 2010. "A One-Year Trial of Tiotropium Respimat plus Usual Therapy in COPD Patients." *Respiratory Medicine* 104 (10): 1460–72. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.06.004>.

Bateman, Eric, Dave Singh, David Smith, Bernd Disse, Lesley Towse, Dan Massey, Jon Blatchford, Demetri Pavia, and Rick Hodder. 2010. "Efficacy and Safety of Tiotropium Respimat SMI in COPD in Two 1-Year Randomized Studies." *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 5 (August): 197–208.

Brusasco, V., R. Hodder, M. Miravittles, L. Korducki, L. Towse, and S. Kesten. 2003. "Health Outcomes Following Treatment for Six Months with Once Daily Tiotropium Compared with Twice Daily Salmeterol in Patients with COPD." *Thorax* 58 (5): 399–404.

Casaburi, R., D. A. Mahler, P. W. Jones, A. Wanner, Pedro G. San, R. L. ZuWallack, S. S. Menjoge, C. W. Serby, and T. Witek. 2002. "A Long-Term Evaluation of Once-Daily Inhaled Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *The European Respiratory Journal* 19 (2): 217–24.

Decramer, Marc, Bartolome Celli, Steven Kesten, Theodore Lystig, Sunil Mehra, Donald P. Tashkin, and UPLIFT investigators. 2009. "Effect of Tiotropium on Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (UPLIFT): A Prespecified Subgroup Analysis of a Randomised Controlled Trial." *Lancet (London, England)* 374 (9696): 1171–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61298-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61298-8).

Decramer, Marc L., Kenneth R. Chapman, Ronald Dahl, Peter Frith, Gilles Devouassoux, Carlos Fritscher, Ray Cameron, et al. 2013. "Once-Daily Indacaterol versus Tiotropium for Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (INVIGORATE): A Randomised, Blinded, Parallel-Group Study." *The Lancet. Respiratory Medicine* 1 (7): 524–33. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70158-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70158-9).

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

Halbert, R. J., J. L. Natoli, A. Gano, E. Badamgarav, A. S. Buist, and D. M. Mannino. 2006. "Global Burden of COPD: Systematic Review and Meta-Analysis." *The European Respiratory Journal* 28 (3): 523–32. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00124605>.

Karner, Charlotta, Jimmy Chong, and Phillippa Poole. 2014. "Tiotropium versus Placebo for Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 7 (July): CD009285. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009285.pub3>.

Kesten, Steven, Richard Casaburi, David Kukafka, and Christopher B. Cooper. 2008. "Improvement in Self-Reported Exercise Participation with the Combination of Tiotropium and Rehabilitative Exercise Training in COPD Patients." *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 3 (1): 127–36.

Li, Xiaochen, Yumin Zhou, Shuyun Chen, Jinping Zheng, Nanshan Zhong, and Pixian Ran. 2014. "Early Intervention with Tiotropium in Chinese Patients with GOLD Stages I-II Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Tie-COPD): Study Protocol for a Multicentre, Double-Blinded, Randomised, Controlled Trial." *BMJ Open* 4 (2): e003991. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003991>.

Mathers, Colin D., and Dejan Loncar. 2006. "Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030." *PLoS Medicine* 3 (11): e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>.

Melani, Andrea S. 2015. "Long-Acting Muscarinic Antagonists." *Expert Review of Clinical Pharmacology* 8 (4): 479–501. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1058154>.

Menezes, Ana Maria B., Rogelio Perez-Padilla, José Roberto B. Jardim, Adriana Muiño, Maria Victorina Lopez, Gonzalo Valdivia, Maria Montes de Oca, et al. 2005. "Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Five Latin American Cities (the PLATINO Study): A Prevalence Study." *Lancet (London, England)* 366 (9500): 1875–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5).

Quach, Alexandre, Jonathan Giovannelli, Natalie Chérot-Kornobis, Alina Ciuchete, Guillaume Clément, Régis Matran, Philippe Amouyel, Jean-Louis Edmé, and Luc Dauchet. 2015. "Prevalence and Underdiagnosis of Airway Obstruction among Middle-Aged Adults in Northern France: The ELISABET Study 2011-2013." *Respiratory Medicine* 109 (12): 1553–61. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.10.012>.

Tashkin, Donald P., Bartolome R. Celli, Marc Decramer, Theodore Lystig, Dacheng Liu, and Steven Kesten. 2012. "Efficacy of Tiotropium in COPD Patients with FEV1 ≥ 60% Participating in the UPLIFT® Trial." *COPD* 9 (3): 289–96. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.656211>.

Tashkin, Donald P., Bartolome Celli, Stephen Senn, Deborah Burkhart, Steven Kesten, Shailendra Menjoge, Marc Decramer, and UPLIFT Study Investigators. 2008. "A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *The New England Journal of Medicine* 359 (15): 1543–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>.

Troosters, Thierry, Frank C. Sciurba, Marc Decramer, Nikos M. Siafakas, Solomon S. Klioze, Santosh C. Sutradhar, Idelle M. Weisman, and Carla Yunis. 2014. "Tiotropium in Patients with Moderate COPD Naive to Maintenance Therapy: A Randomised Placebo-Controlled Trial." *NPJ Primary Care Respiratory Medicine* 24: 14003. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2014.3>.

Vogelmeier, Claus, Bettina Hederer, Thomas Glaab, Hendrik Schmidt, Maureen P. M. H. Rutten-van Mölken, Kai M. Beeh, Klaus F. Rabe, Leonardo M. Fabbri, and POET-COPD Investigators. 2011. "Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD." *The New England Journal of Medicine* 364 (12): 1093–1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008378>.

“WHO | Noncommunicable Diseases Progress Monitor 2015.” n.d. WHO. Accessed July 10, 2018. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-progress-monitor-2015/en/>.

Wise, Robert A., Antonio Anzueto, Daniel Cotton, Ronald Dahl, Theresa Devins, Bernd Disse, Daniel Dusser, et al. 2013. “Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD.” *The New England Journal of Medicine* 369 (16): 1491–1501. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303342>.