

**Evaluación de efectividad clínica y seguridad
de furoato de fluticasona / umeclidinio /
vilanterol para el tratamiento de la
enfermedad pulmonar obstructiva crónica
(EPOC) en Colombia (protocolo)**

Versión 1

Octubre de 2019

Efectividad y seguridad de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Autores

Metodólogos

Laura van der Werf Cuadros. MD, MSc en Política en Salud, Innovación y Gerencia. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Nathaly Garzón Orjuela. ND, MSc Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Laura Catalina Prieto Pinto. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología Clínica. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Pieralessandro Lasalvia. Médico. Estudiante de Doctorado de Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix

Diego Rosselli. MD. Neurólogo. Director general – NeuroEconomix

Expertos temáticos

Carlos Celis. MD, especialista en Neumología, Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Olga Milena García. MD, en Neumología, Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Glaxosmithkline Colombia, S.A., en el marco de la actualización integral del Plan de Beneficios en Salud para el año 2019.

Fuentes de financiación

Glaxosmithkline Colombia, S.A.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del presente reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Efectividad y seguridad de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

Correspondencia

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403

<http://www.neuroeconomix.com/> - lauravdw@neuroeconomix.com

Efectividad y seguridad de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

1. Objetivo y Alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa.

1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol, frente a su(s) comparador(es), en pacientes adultos (mayores de 18 años) con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados (continúan con exacerbaciones) con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada (ICS/LABA) o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada (LABA/LAMA).

Esta evaluación es relevante para informar la toma de decisiones en salud en el marco de la Actualización Integral del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC) que busca determinar las tecnologías en salud que harán parte del mecanismo de protección colectiva.

2. Pregunta de evaluación

La presente evaluación se desarrollará siguiendo los lineamientos del *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

En pacientes adultos (mayores de 18 años) con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados (continúan con exacerbaciones) con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada (ICS/LABA) o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada (LABA/LAMA), ¿cuál es la efectividad y seguridad de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol comparado con otras terapias triples en cuanto a exacerbaciones, calidad de vida, cambio en el VEF1, eventos adversos serios, interrupción de la terapia por eventos adversos y neumonía?

Para formular la pregunta de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

La población, comparadores y desenlaces se delimitaron a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:

Efectividad y seguridad de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (GIN)
- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

Además, se complementó la consulta con una rápida búsqueda de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios y se verificó la vigencia del registro sanitario, mediante consulta en la página web del instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA). Se identificaron en la literatura las diferencias mínimas clínicamente importantes (DMCI) de los desenlaces incluidos en la pregunta PICOT.

Esta pregunta fue validada por dos especialistas en neumología y dos metodólogos expertos en evaluación y síntesis de evidencia. Las definiciones de los desenlaces incluidos también fueron validadas durante esta consulta. Así mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes y sus cuidadores en relación con desenlaces de interés; para este grupo, los desenlaces más relevantes fueron: exacerbaciones, calidad de vida, cambio en el VEF1, eventos adversos serios, interrupción de la terapia por eventos adversos y neumonía.

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”. Aunque los expertos consideraron que la terapia triple está indicada principalmente en pacientes con EPOC severa, la población considerada en la pregunta de investigación incluyó además pacientes con EPOC moderada que reciben terapia doble y continúan con exacerbaciones, acorde con la indicación de la intervención aprobada por el INVIMA.

Tabla 1 Pregunta de evaluación en estructura PICOT

<p>Población</p> <p>Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio</p>	<p>Pacientes adultos (mayores de 18 años) con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados (continúan con exacerbaciones) con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada (ICS/LABA) o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada (LABA/LAMA).</p>
<p>Intervención</p> <p>La tecnología en salud de interés</p>	<p>Furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol</p>
<p>Comparación</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Propionato de fluticasona / salmeterol + tiotropio - Budesonida / formoterol + tiotropio

Efectividad y seguridad de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

<p>Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Propionato de fluticasona / salmeterol + glicopirronio - Propionato de fluticasona / salmeterol + umeclidinio - Budesonida / formoterol + tiotropio - Budesonida / formoterol + glicopirronio - Budesonida / formoterol+ umeclidinio - Mometasona / formoterol + tiotropio - Mometasona / formoterol + glicopirronio - Mometasona / formoterol + umeclidinio - Budesonida / formoterol + glicopirronio - Budesonida / formoterol + umeclidinio
<p>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>)</p> <p>Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)</p>	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia de exacerbaciones. Las exacerbaciones se definen como el empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que resulta en el requerimiento de terapia adicional (2). - Frecuencia de exacerbaciones moderadas. Las exacerbaciones moderadas se definen como exacerbaciones que son tratadas con broncodilatadores de acción corta más antibióticos y / o corticosteroides orales (2). - Frecuencia de exacerbaciones severas. Las exacerbaciones severas se definen exacerbaciones por las cuales el paciente requiere atención en urgencias o requiere hospitalización debido a una exacerbación (2). - Calidad de vida (Cuestionario Respiratorio Saint George - SGRQ) - Cambio en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) - Disnea <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cualquier evento adverso - Eventos adversos serios - Interrupción de la terapia por eventos adversos - Neumonía
<p>Subgrupos de interés</p>	<p>Ninguno</p>
<p>Tipo de estudio</p> <p>Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación</p>	<p>Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (<i>overviews</i>, <i>umbrella</i> o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés.</p>
<p>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta</p>	
<p>Ninguna</p>	

Efectividad y seguridad de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de expertos clínicos y pacientes o cuidadores respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

La importancia relativa de los desenlaces fue valorada de manera independiente por expertos clínicos y pacientes. Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (3).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia).			Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Se contó con la participación de especialistas en neumología y un paciente con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Cinco de los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como desenlaces críticos (exacerbaciones, exacerbaciones moderadas, exacerbaciones severas, calidad de vida y disnea) mientras el cambio en el VEF1, interrupción de la terapia por eventos adversos, eventos adversos graves, neumonía, y cualquier evento adverso fueron clasificados como importantes, pero no críticos. Ningún desenlace fue calificado como de importancia limitada para la toma de decisiones. La calificación de cada desenlace se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2 Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace

Exacerbaciones severas	9- CRÍTICO
Exacerbaciones	8.8- CRÍTICO
Exacerbaciones moderadas	8.5- CRÍTICO
Calidad de vida (cuestionario SGRQ)	7.8- CRÍTICO
Disnea	7.5- CRITICO
Eventos adversos graves	6.8- IMPORTANTE

Efectividad y seguridad de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Neumonía	6.8- IMPORTANTE
Interrupción de la terapia por eventos adversos	5- IMPORTANTE
Cualquier evento adverso	4.3- IMPORTANTE
Cambio en el VEF1	4.8- IMPORTANTE

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos para la toma de decisiones y los desenlaces importantes, pero no críticos para la toma de decisiones.

4. Criterios de elegibilidad

4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.
- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción.
- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.

- Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia

Efectividad y seguridad de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas (4).

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

4.2. Criterios de exclusión

Ninguno

4.3. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

4.3.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update* (plataforma *Ovid*)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Wiley*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Wiley*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz *iAHx*)
- Health Technology Assessment Database (*Wiley*)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultarán las bases de datos sugeridas por el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1) de acuerdo con la fecha de realización de la revisión más recientemente publicada.

Se realizará una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA) y Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA).

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

Efectividad y seguridad de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

4.3.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.
- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

5. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

Nota: la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

Efectividad y seguridad de furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Referencias

1. Díaz M, Peña E, Mejía A FI. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Bogotá D.C.; 2014. 1–64 p.
2. Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *Eur Respir J*. 2018 Nov;52(5).
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395–400.
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.