



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



FUROATO DE FLUTICASONA/VILANTEROL en EPOC

No se conoce el beneficio de esta asociación donde las guías recomiendan el tratamiento con CSI/LABA: pacientes con FEV₁<50% y exacerbaciones frecuentes

Nombre comercial y presentación:

▼ **RELVAR® ELLIPTA®** (Glaxo Group Limited)

92/22 µg polvo para inhalación (unidosis) 30 dosis + inhalador (51,52 €)

Excipiente declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de comercialización: Septiembre 2014

Fecha de evaluación: Marzo 2015

Furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) es una combinación a dosis fijas de un corticosteroide inhalado (CSI) y un broncodilatador β₂ adrenérgico de larga duración (LABA), que se administra una vez al día vía inhalatoria, para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y con historia clínica de exacerbaciones. También se ha autorizado para el tratamiento de mantenimiento del asma.

Actualmente ninguno de los dos principios activos ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento de la EPOC. Además vilanterol es un nuevo principio activo del que se dispone de menos información y estudios a largo plazo respecto a otros LABA con mayor experiencia de uso.

FF/VI se ha comparado frente a distintas dosis de propionato de fluticasona/salmeterol en estudios de corta duración (12 semanas). FF/VI no ha demostrado una mejora de la función pulmonar y se desconoce su efecto sobre las exacerbaciones, respecto al tratamiento habitual.

Las guías de práctica clínica recomiendan tratar con CSI/LABA solo a pacientes con FEV₁<50% y exacerbaciones frecuentes. No se conoce el beneficio de FF/VI en este grupo de pacientes.

La seguridad de FF/VI a largo plazo no está bien definida. El perfil de efectos adversos observado hasta el momento es similar al de otras combinaciones CSI/LABA. La EMA ha solicitado en su plan de riesgos un estudio post autorización para ampliar la información sobre el riesgo de neumonía asociado al uso de FF/VI en pacientes con EPOC.

Se han comercializado dos presentaciones de FF/VI. La presentación de 184/22 µg no debe ser utilizada en el tratamiento de la EPOC, ya que no ha demostrado beneficio adicional y sí un aumento en el riesgo de desarrollar neumonía.

Furoato de fluticasona es 5 veces más potente que propionato de fluticasona (empleada en otras combinaciones). Cuando el manejo clínico del paciente requiera cambiar de corticoide inhalado existe el riesgo de error de dosificación.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

En esta evaluación han participado: Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA⁷

Tratamiento sintomático de adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con un FEV₁ < 70% del normal (post-broncodilatador) y una historia clínica de exacerbaciones a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

Este medicamento contiene lactosa. **Contraindicado** en pacientes con intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa.

La pauta recomendada en EPOC es de una inhalación de FF/VI 92/22 µg una vez al día a la misma hora cada día. La dosis de 184/22 µg no está indicada en el tratamiento de la EPOC, puesto que no supone un beneficio clínico adicional y sí un aumento en el riesgo de desarrollar neumonía y de reacciones adversas sistémicas debidas a los corticosteroides.

Se debe tener en cuenta que una dosis diaria de 100 µg de furoato de fluticasona es aproximadamente equivalente a 250 µg de propionato de fluticasona dos veces al día.

EFICACIA CLÍNICA

Dentro del desarrollo clínico de FF/VI su eficacia frente a otras asociaciones CSI/LABA en el tratamiento de la EPOC se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos de corta duración (12 semanas), en los que se comparó frente a propionato de fluticasona/salmeterol, si bien en uno de los ensayos las dosis no fueron equipotentes.

La variable primaria de eficacia fue el cambio respecto a los valores iniciales en la media ponderada de los FEV₁ seriados al final de las 12 semanas de tratamiento. Aunque no existe unanimidad, la mayoría de los autores coincide en reconocer como valor clínicamente relevante una diferencia en el FEV₁ de 100-120 ml.

En el estudio donde las dosis comparadas no fueron equipotentes, la combinación FF/VI consiguió frente a PF/salmeterol una mejora no estadísticamente significativa de 22 ml en dicha variable (IC95%: -18 a 63 ml; p=0,282).

En los estudios frente a propionato de fluticasona/salmeterol 250/50 µg dos veces al día, la mejora de la combinación frente a PF/salmeterol en la variable primaria fue de 80 ml (IC 95%: 37 a 124 ml; p<0,001) en el primer estudio; en los otros dos estudios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (29 ml; IC95%: -22 a 80; p=0,267 y 25 ml; IC95%: -8 a 59; p=0,137).

En el análisis integrado de los dos estudios pivotaes que estudiaron su eficacia frente a las exacerbaciones se mostró una reducción del 27% (IC95%: 16 a 37) en los pacientes tratados con FF/VI 92/22 µg con respecto a los pacientes que recibieron VI 22 µg. En términos absolutos dicha reducción fue de solo 0,3 exacerbaciones/año (IC 95%: 0,18 a 0,41).

SEGURIDAD

En general, el perfil de seguridad de FF/VI en las dos indicaciones, -asma y EPOC- fue similar, a excepción de la neumonía y las fracturas, que fueron observadas con mayor frecuencia en pacientes con EPOC.

Los efectos adversos notificados con más frecuencia fueron nasofaringitis, cefalea e infecciones del tracto respiratorio superior.

Otras reacciones frecuentes fueron: neumonía, bronquitis, gripe, candidiasis en boca y garganta, dolor orofaríngeo, sinusitis, faringitis, rinitis, tos, disfonía, dolor abdominal, artralgia, dolor de espalda, fracturas y pirexia. Con menos frecuencia, también se notificaron extrasístoles (más comunes en el grupo tratado con la dosis mayor de la combinación).

En un análisis integrado de dos estudios, el número de casos de neumonía por 1.000 pacientes/año fue 97,9 en los pacientes tratados con FF/VI 184/22 µg; 85,7 en el grupo tratado con FF/VI 92/22 µg y 42,3 en el grupo VI 22 µg.

Los casos de *neumonía grave* por 1.000 pacientes/año fueron 35,1 para FF/VI 184/22 µg; 42,9 con FF/VI 92/22 µg; 12,1 con VI 22 µg.

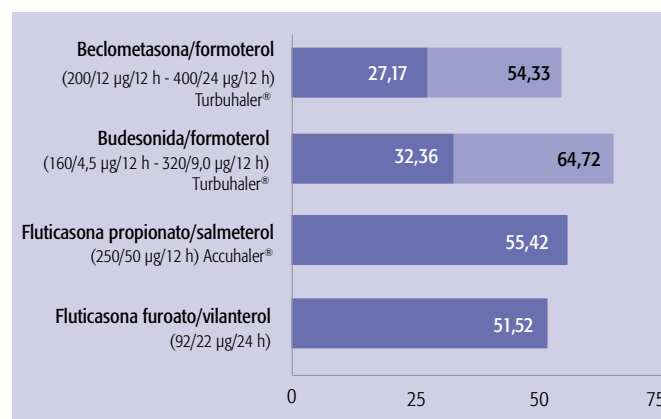
Los casos de *neumonía mortales* por 1.000 pacientes/año fueron 8,8 para FF/VI 184/22 µg; 1,5 para FF/VI 92/22 µg y 0 para VI 22 µg.

Esto motivó, entre otras razones, que la dosis 184/22 µg no fuese autorizada para el tratamiento de la EPOC.

En relación a su seguridad a largo plazo, los datos disponibles en la actualidad son insuficientes, precisándose de ensayos de mayor duración.

Ninguno de los componentes de la combinación está autorizado en monoterapia para el tratamiento de la EPOC. Esto implica un manejo clínico complicado de los pacientes, y posibles errores de medicación cuando sea necesario cambiar de principios activos (furoato de fluticasona es cinco veces más potente que propionato de fluticasona).

COSTE TRATAMIENTO/30 DÍAS(€)



Comparativa de coste de FF/VI 92/22 µg frente a las alternativas de CSI/LABA a dosis medias. Botplus Abril 2015.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La base del tratamiento farmacológico en la EPOC estable son los medicamentos broncodilatadores inhalados (principalmente agonistas β₂ o anticolinérgicos). En los pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con broncodilatadores de acción corta se utilizan los agonistas β₂ de larga duración (LABA) y los anticolinérgicos de larga duración (LAMA), junto con o sin corticoides inhalados (CSI) en aquellos pacientes que presenten exacerbaciones de forma frecuente.

La asociación evaluada es la tercera combinación de CSI/LABA a dosis fijas autorizada para el tratamiento de la EPOC, junto con propionato de fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol y beclometasona/formoterol. En los estudios donde se ha comparado frente a distintas dosis de propionato de fluticasona/salmeterol, furoato de fluticasona/vilanterol no ha conseguido demostrar diferencias clínicamente relevantes en la mejora de la función pulmonar. El perfil de seguridad es similar al del resto de combinaciones CSI/LABA. La administración de la combinación se realiza mediante un dispositivo inhalador de polvo seco, de utilización en tres pasos y con un contador multidosis, que se administra una vez al día, lo que podría suponer una mejora en la adherencia aunque ésta aún no ha sido demostrada. Ninguno de los componentes ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento de la EPOC, lo que dificulta el manejo clínico del paciente.

Por todo lo anterior, la comercialización de furoato de fluticasona/vilanterol no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la EPOC.

Las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO FLUTICASONA-VILANTEROL-PT/V1/18032015 en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime


FLUTIKASONA FUROATOA/BILANTEROLA BGBK tratatzeko

Ez da ezagutzen elkarketa horren onurarik gidek KSI/LABA bidezko tratamendua gomendatzen duten kasuetan: FEV₁ < % 50 eta ohiko exazerbazioak dituzten pazienteak

Merkataritza izena eta aurkezpena:	Nahitaez deklaratu beharreko eszipientek:	Laktosa
▼ RELVAR® ELLIPTA® (Glaxo Group Limited)	Medikamentua emateko baldintzak:	Medikuaren errezeta
92/22 µg inhalatzeko hauts (dosibakarra) 30 dosi + inhalagailua (51,52 µg)	Merkaturatze-data:	2014ko iraila
	Ebaluazio-data:	2015eko martxoa

Flutikasona furoatoa/bilanterola (FF/BI) kortikosteroide inhalatu (KSI) baten eta iraupen luzeko β2 bronkodilatadore adrenergiko (LABA) baten konbinazioa da, dosi finkokoa, egunean behin inhalazio bidez hartzekoa, biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa (BGBK) eta exazerbazioen historia klinikoa duten pazienteen mantentzeko bronkodilatadore-tratamendurako. Asma tratatzeko ere baimendu da.

Gaur egun, bi printzipio aktiboetako bat ere ez da baimendu BGBK tratatzeko monoterapiari. Gainera, bilanterola printzipio aktibo berri bat da, eta hari buruzko informazio eta epe luzeko azterlan gutxiago ditugu, gehiago erabili izan diren beste LABA batzuekin alderatuz gero.

FF/BI flutikasona propionato/salmeterolaren dosi ezberdinekin konparatu da iraupen txikiko azterlanetan (12 aste-koak). FF/BI-k ez du frogatu biriken funtzioa hobetzen duenik, eta ez dakigu exazerbazioetan zer eragin duen, ohiko tratamenduaren aldean.

Jardun klinikoko gidek gomendatzen dutenez, FEV₁ < % 50 eta ohiko exazerbazioak dituzten pazienteak baino ez dira tratatu behar KSI/LABA-rekin. Ez dakigu FF/BI-k zer onura duen paziente-talde horretarako.

FF/BI-ren epe luzeko segurtasuna ez dago ondo definituta. Orain arte ikusitako kontrako efektuen profila beste KSI/LABA konbinazio batzuen profilen antzekoa da. EMAK baimendu osteko azterlan bat eskatu du bere arrisku-planeari, FF/BI BGBK duten pazienteetan erabiltzeari lotutako pneumonia-arriskuari buruzko informazio gehiago lortzeko.

FF/BI-ren bi aurkezpen merkaturatu dira. 184/22 µg-ko aurkezpena ez da erabili behar BGBK tratatzeko, ez baitu onura gehigarrik frogatu; bai, ordea, pneumonia garatzeko arrisku handiagoa.

Flutikasona furoatoa flutikasona propionatoa (beste konbinazio batzuetan erabiltzen da) baino bost aldiz indartsuagoa da. Pazientearen maneiuko klinikoak kortikoide inhalatua aldatzea eskatzen badu, dosifikazioan akatsa egiteko arriskua dago.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaram.es>

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

**EZ DAKAR
HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Inigo Aizpurua, Maria Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Kalifikazioa Andaluziako, Aragoiko, Euskal Herriko, Gaztela eta Leongo eta Kataluniako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldatetako gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA⁷

Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa (BGBK) duten helduen tratamendu sintomatikoa, baldin eta FEV₁<% 70 (bronkodilatadorearen ondoren) eta, terapia bronkodilatadorea erregulartasunez erabiliagatik ere, exazerbazioen historia klinikoa badute.

Sendagai honek laktosa du. **Kontraindikatura** dago galaktosarekiko jasanezintasuna, Lapp laktasaren eskasia edo glukosa nahiz galaktosaren xurgatze desegokia duten pazienteetan.

BGBK tratatzeko gomendatutako dosia: **FF/BI 92/22 µg-ren inhalazio bat egunean behin**, beti ordu berean. 184/22 µg-ko dosia ez da erabili behar BGBK tratatzeko, ez baitu onura gehigarri frogatu; bai, ordea, pneumonia garatzeko arrisku handiagoa, eta kortikosteroideek eragindako kontrako ondorio sistemikoak izatekoa.

Kontuan izan behar da flutikasona furoatoren 100 µg-ko eguneko dosi bat flutikasona propionatoaren 250 µg-ko eguneko bi dosiren baliokide dela.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA

FF/BI-ren garapen klinikoan, iraupen txikiko lau saiakuntza klinikotan (12 astekoak) ebaluatu da horrek BGBK tratatzeko zer eraginkortasun duen KSI/LABA-ren beste elkarketa batzuen aurrean. Saiakuntzotan, flutikasona propionato/salmeterolarekin alderatu zen, baina saiakuntzetako batean dosiak ez ziren ekipotenteak izan.

Eraginkortasunaren aldagai primarioa tratamenduaren 12 asteen amaieran seriean jarritako FEV₁-en batezbesteko haztatuan izandako hasierako balioekiko aldaketa izan zen. Egile guztiak bat ez badatoz ere, gehienek FEV₁-en 100-120 ml-ko diferentzia jotzen dute klinikoki esanguratsua den baliotzat.

Konparatutako dosiak ekipotenteak izan ez ziren azterlanean, FF/BI konbinazioak 22 ml-ko hobekuntza –ez da estatistikoki esanguratsua– lortu zuen FP/salmeterolaren aurrean, aipatu aldagaian (KT % 95: -18 eta 63 ml artean; p=0,282).

Flutikasona propionato/salmeterolaren 250/50 µg egunean bitan hartzearekin alderatutako azterlanetan, konbinazioak FP/salmeterolaren aurrean izandako hobekuntza 80 ml-koa izan zen aldagai primarioan (KT % 95: 37 eta 124 ml artean; p<0,001), lehen azterlanean. Beste bi azterlanetan, aldiz, ez zen estatistikoki esanguratsua den diferentziarik ikusi (29 ml; KT % 95: -22 eta 80 artean; p=0,267 eta 25 ml; KT % 95: -8 eta 59 artean; p=0,137).

Exazerbazioen aurrean duen eraginkortasuna aztertu zuten bi azterlanen analisi bateratuan, % 27ko murrizketa (KT % 95: 16 eta 37 artean) frogatu zen FF/BI 92/22 µg-rekin tratatutako pazienteetan, BI 22 µg jaso zuten pazienteen aldean. Termino absolutuetan, murrizketa hori urteko 0,3 exazerbaziokoa baino ez zen izan (KT % 95: 0,18 eta 0,41 artean).

SEGURTASUNA

Oro har, FF/BI-ren segurtasun-profila antzekoa izan zen bi indikazioetan –asma eta BGBK–, pneumonia eta hausturak salbu; horiek gehiago ikusi dira BGBK duten pazienteetan.

Kontrako ondorio hauek jakinarazi ziren gehien: nasofaringitisa, zefalea eta goiko arnas traktuaren infekzioak.

Eta hauek izan ziren ohiko beste ondorio batzuk: pneumonia, bronkitisa, gripea, ahoko eta eztarriko kandidiasia, ahoko eta faringeko mina, sinusitisa, faringitisa, errinitisa, eztula, disfonia, min abdominala, artralgia, bizkarreko mina, hausturak eta pirexia. Es-trasistoleak ere jakinarazi ziren, baina gutxiago (ohikoagoak izan ziren konbinazioaren dosi handiagoarekin tratatutako taldean).

Bi azterlanen analisi bateratu batean, 1.000 paziente/urte-ko **pneumonia** kasuen kopurua 97,9 izan zen FF/BI 184/22 µg-rekin tratatutako pazienteetan; 85,7 FF/BI 92/22 µg-rekin tratatutako taldean, eta 42,3 BI 22 µg-rekin tratatutakoan.

1.000 paziente/urte-ko **pneumonia larriaren kasuak** 35,1 izan

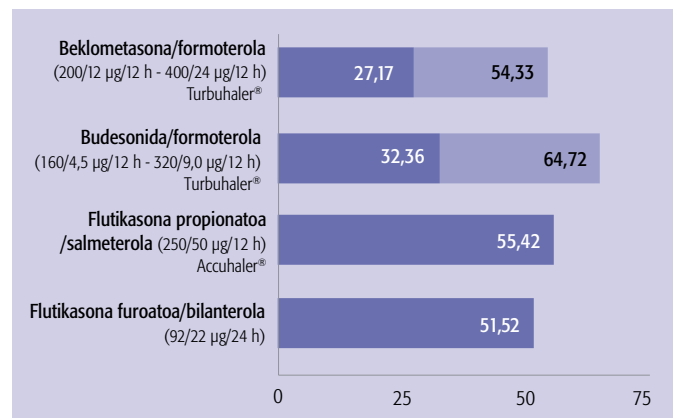
ziren FF/BI 184/22 µg-rekin tratatutakoan taldean; 42,9 FF/BI 92/22 µg-koan, eta 12,1 BI 22 µg-koan.

1.000 paziente/urte-ko **heriotza eragiten duen pneumoniaren kasuak** 8,8 izan ziren FF/BI 184/22 µg-rekin tratatutakoan taldean; 1,5 FF/BI 92/22 µg-koan, eta 0 BI 22 µg-koan.

Horrexegatik, beste arrazoi batzuen artean, ez zen baimendu 184/22 µg dosia BGBK tratatzeko.

Epe luzeko segurtasunari dagokionez, gaur egun ditugun datuak ez dira nahikoak; iraupen luzeagoko saiakuntzak behar ditugu. Konbinazioaren osagaietako bat ere ez da baimendu BGBK tratatzeko monoterapian. Horrek esan nahi du pazienteen maneiu klinikoa zaila dela eta akatsak egin daitezkeela medikazioan, printzipio aktiboak aldatzea beharrezkoa denean (FF flutikasona propionatoa baino bost aldiz indartsuagoa da).

TRATAMENDUAREN KOSTUA/ 30 EGUN (€)



FF/BI 92/22 µg-ren eta batez besteko dosietan emandako KSI/LABA-ren alternatiben kostuen arteko alderaketa. Botplus, 2015eko apirila.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

BGBK egonkoraren tratamendu farmakologikoaren oinarria sendagai bronkodilatadore inhalatuak dira (batik bat β2 agonistak edo antikolinergikoak). Iraupen laburreko bronkodilatadore bidezko tratamendua eginagatik ere sintomak izaten jarraitzen duten pazienteetan, iraupen luzeago β2 agonistak (LABA) eta iraupen luzeago antikolinergikoak (LAMA) erabiltzen dira, kortikoide inhalatuekin (KSI) edo gabe, exazerbazioak maiz izaten dituzten pazienteetan.

Ebaluatutako elkarketa BGBK tratatzeko baimendutako dosi finkoko KSI/LABA-ren hirugarren konbinazioa da, flutikasona propionato/salmeterolarekin, budesonida/formoterolarekin eta beklometasona/formoterolarekin batera. Flutikasona propionato/salmeterolaren dosi ezberdinekin alderatu den azterlanetan, flutikasona furoato/bilanterolak ez du frogatu klinikoki esanguratsua den diferentziarik biriken funtzioa hobetzeko. Segurtasun-profila gainerako KSI/LABA konbinazioen profilen antzekoa da. Konbinazio hori hauts lehorren inhalagailuaren bidez ematen da –hiru urratsetan erabiltzen da, eta kontagailu multidosi bat du–, egunean behin. Horrek atxikimendua hobetzea ekar dezake, baina oraindik ez da halakorik frogatu. Osagaietako bat ere ez da baimendu BGBK tratatzeko monoterapian, eta horrek pazientearen maneiu klinikoa zailtzen du.

Horregatik guztiagatik, flutikasona furoato/bilanterola merkatu-ratzeak ez du aurrerapen terapeutikorik ekarriko BGBKren tratamenduan.

FLUTIKASONA FUROATO/BILANTEROLAri buruzko IRITZI TERAPEUTIKOA AGERTZEKO TXOSTENA, PT/V1/18032015
<http://www.aemps.gov.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>