
Furoat de fluticasona/vilanterol per al tractament regular de l'asma

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

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

Versió del 14 de març de 2019*

Substitueix la versió del 10 d'abril de 2015

*Aquest document conté l'informe d'avaluació comparada amb el dictamen del Programa d'harmonització publicat a l'abril de 2015 i una esmena a aquest informe (lloc en la terapèutica i dictamen) realitzada durant el procediment de recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Esmena a documents d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)

Medicament avaluat (principi actiu i nom comercial)

Furoat de fluticasona/vilanterol (Relvar® Ellipta®)

Indicació avaluada

Tractament regular de l'asma en adults i adolescents de ≥ 12 anys d'edat quan l'administració d'una combinació d'un agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga (LABA) i un corticoide inhalat (CI) sigui apropiada:

- Pacients no controlats adequadament amb CI i agonistes beta-2-adrenèrgics d'acció curta (SABA) a demanda.

- Pacients adequadament controlats amb un CI i un LABA .

Document que s'esmena

informe i dictamen

<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/furoat-fluticasona-vilanterol-asma>

Motiu pel qual s'inicia l'esmena (*especifiqueu-lo*)

Recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Data de l'esmena

13 de desembre de 2018

Esmena núm. 1

Text esmenat

Lloc en la terapèutica (pàgina 6) i Dictamen (pàgina 17):

FF/VI és una altra combinació fixa més d'un CI/LABA, disponible per al tractament de l'asma. Presenta incerteses relacionades amb la seva eficàcia i seguretat i el seu ús podria dificultar el maneig clínic del pacient asmàtic. Atès que no aporta avantatges respecte a les associacions ja existents, es recomana continuar utilitzant les combinacions ja disponibles i amb major experiència d'ús.

Dictamen (pàgina 17):

Qualificació C: Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

Justificació dels canvis

El furoat de fluticasona/vilanterol (FF/VI) és la combinació a dosis fixes d'un corticoide inhalat i un agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga (CDF CI/LABA) per la qual es disposa de menys experiència d'ús, en termes de temps des de la comercialització i de nombre de pacients exposats.

En un assaig que incloïa pacients asmàtics amb antecedents d'exacerbacions, es van observar diferències entre FF/VI i FF a favor de la combinació en la variable principal de temps fins la primera exacerbació greu.(1) D'altra banda, en estudis amb variable principal de funció pulmonar, FF/VI va mostrar ser superior a placebo(2) i a propionat de fluticasona (PF)(3), i no inferior a FP/salmeterol.(4) Tanmateix, els resultats en funció pulmonar davant de FF no són conclouents, atès que en un estudi les diferències no són estadísticament significatives i en l'altre sí.(2,3) En un estudi obert realitzat en pacients asmàtics no controlats amb un CI, es va comparar FF/VI amb un braç de tractament amb PF/SAL o amb budesonida/formoterol (BUD/FOR). FF/VI va mostrar ser superior a PF/SAL-BUD/FOR en el control de l'asma a la setmana 12 i no inferior a la setmana 24.(5)

També es disposa d'un estudi d'efectivitat en què FF/VI va mostrar millorar el control de l'asma respecte al tractament habitual de manteniment amb un CI o amb una altra CDF CI/LABA.(6) No obstant això, les diferències són inferiors a la considerada com a clínicament rellevant i els resultats s'han d'interpretar amb precaució perquè l'estudi presenta algunes limitacions (és obert i es desconeix si els grups de tractament estaven balancejats quant a potència corticoidea, entre d'altres).

El perfil de seguretat de FF/VI observat durant el desenvolupament clínic i en la fase post-autorització és consistent entre els diferents estudis i concordant amb el conegut per a altres CDF LABA/CI.

Cal tenir en compte que en pacients asmàtics tractats amb FF/VI candidats a desescalar de LABA+CI a CI, el fet que FF no estigui disponible en monoteràpia implica que s'hagi de canviar de CI i també de dispositiu inhalador. A més, FF és cinc vegades més potent que FP, cosa que augmenta el risc d'errors de dosificació si es canvia d'un CI a un altre.

L'experiència d'ús amb les altres quatre CDF CI/LABA indicades en l'asma és superior a la de FF/VI, disposen d'evidència robusta en el tractament de manteniment de l'asma (7) i els seus components estan disponibles en monoteràpia. Addicionalment, formoterol té un inici d'acció ràpid (1-3 minuts), de manera que les combinacions d'aquest LABA amb un CI tenen l'avantatge de poder-se utilitzar com a tractament de manteniment i a demanda (estratègia MART).

Es considera que FF/VI no ha demostrat valor afegit respecte a les altres CDF CI/LABA indicades en l'asma i, per tant, no es recomana el seu ús generalitzat ni tampoc s'identifiquen situacions clíniques en les quals el seu ús sigui prioritari.

Text nou

Acord:

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica, en relació amb l'ús del furoat de fluticasona/vilanterol per al tractament regular de l'asma en l'àmbit del CatSalut, considera que **no es poden identificar situacions clíniques en les quals el seu ús sigui prioritari.**

- **Categoria D: Medicaments sense valor terapèutic afegit**
-

Referències bibliogràfiques

1. Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, Lotvall J, Bleecker ER, Andersen L, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax*. 2014;69(4):312-9.
2. Bleecker ER, Lotvall J, O'Byrne PM, Woodcock A, Busse WW, Kerwin EM, et al. Fluticasone Furoate-Vilanterol 100-25 mcg Compared with Fluticasone Furoate 100 mcg in Asthma: A Randomized Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):553-61.
3. O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Forth R, et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Res J*. 2014;43(3):773-82.
4. Bernstein D, Andersen L, Forth R, Jacques L, Yates L. Once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in patients with asthma well controlled on ICS/LABA. *J Asthma*. 2018 Apr 13:1-10.
5. Devillier P, Humbert M, Boye A, Zachgo W, Jacques L, Nunn C. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) versus twice-daily inhaled corticosteroids/long-acting β 2-agonists (ICS/LABA) in patients with uncontrolled asthma: An open-label, randomized, controlled trial. *Respir Med*. 2018 Aug;141:111-120.
6. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Nov 18;390(10109):2247-2255.
7. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2 agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD005533

Furoat de fluticasona/vilanterol

Indicació avaluada:

Tractament regular de l'asma en adults i adolescents de 12 anys d'edat i més grans, quan l'administració d'una combinació (un agonista β 2 d'acció prolongada i un corticosteroide per via inhalatòria) sigui apropiada: pacients no controlats adequadament amb corticosteroides inhalats i agonistes β 2 inhalats d'acció curta administrats "a demanda".

Informe d'avaluació comparada i dictamen del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de Medicaments en l'àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHFAPC)

Núm.: 05/2015



Servei Català
de la Salut



Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHFAPC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

www.gencat.cat/catsalut
harmonitzacioAPC@catsalut.cat

Índex

Punts clau	4
Lloc en la terapèutica	5
Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat.....	6
Indicacions aprovades ⁵	6
Mecanisme d'acció ⁵	6
Dades farmacocinètiques ⁵	7
Posologia i forma de administració ⁵	7
Dades d'eficàcia	7
Dades de seguretat	10
Reaccions adverses ^{5,6}	11
Contraindicacions ⁵	11
Precaucions ⁵	11
Interaccions amb aliments i medicaments ⁵	12
Utilització en grups especials ⁵	12
Pla de riscos de l'Agència Europea del Medicament (EMA) ⁶	12
Costos	13
Cost incremental	13
Recomanacions d'altres agències avaluadores	15
Conclusions de l'anàlisi comparativa	15
1. Eficàcia comparada	15
2. Seguretat comparada	15
3. Pauta comparada	16
4. Cost comparat	16
Dictamen	17
Bibliografia	18
Annex I. Taules d'evidència	19
Annex II. Taules de seguretat	21

Índex de taules

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos	8
Taula 2. Resultats de les variables co-primàries en els estudis HZA106827 i HZA106829.....	9
Taula 3. Resultats de les variables secundàries relacionades amb la simptomatologia en els estudis HZA106827 i HZA106829	10
Taula 4. Comparativa de cost de FF/VI 92/22 mcg davant de les alternatives de CSI/LABA a dosis mitges. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2014.....	13
Taula 5. Comparativa de cost de FF/VI 184/22 mcg davant de les alternatives de referència a dosis altes de CSI/LABA. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2014	14

Furoat de fluticasona/ vilanterol

Indicació avaluada: tractament regular de l'asma en adults i adolescents de 12 anys d'edat i més grans, quan l'administració d'una combinació (un agonista $\beta 2$ d'acció prolongada i un corticosteroide per via inhalatòria) sigui apropiada: pacients no controlats adequadament amb corticosteroides inhalats i agonistes $\beta 2$ inhalats d'acció curta administrats "a demanda".

Comparadors: Fluticasona/salmeterol; Budesonida/formoterol

Nom comercial i presentacions	Relvar Ellipta® 92 mcg/22 mcg i 184 mcg/22 mcg pols per a inhalació (unidosos) 30 dosi + inhalador. Glaxo Group Limited.
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa
Codi ATC	R03AK10
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data d'autorització	Desembre 2013
Condicions de dispensació	Amb recepta mèdica
Data d'avaluació	Gener 2015

Punts clau

- Furoat de fluticasona/vilanterol (FF/VI) és una combinació a dosis fixes d'un corticosteroide inhalat (CSI) i un broncodilatador beta-2 adrenèrgic de llarga durada (LABA), que s'administra una vegada al dia via inhalatòria, per al tractament regular de l'asma en adults i adolescents ≥ 12 anys d'edat en la indicació autoritzada.
- Actualment cap dels dos principis actius no ha estat autoritzat en monoteràpia per al tractament de l'asma. A més, vilanterol és un nou principi actiu del qual es disposa de menys informació i estudis a llarg termini respecte a altres LABA amb major experiència d'ús.
- FF/VI 92/22 mcg s'ha comparat davant de propionat de fluticasona/salmeterol en un únic estudi de 24 setmanes, on no ha demostrat ser superior en la millora de la funció pulmonar. Es desconeix el seu efecte sobre les exacerbacions respecte al tractament habitual. No hi ha dades disponibles davant de comparador actiu adequat (doble teràpia CSI/LABA) per a la dosi major.
- La seguretat de FF/VI a llarg termini no està ben definida. El perfil d'efectes adversos observat fins al moment és similar al d'altres combinacions CSI/LABA. L'EMA ha sol·licitat en el seu pla de riscos un estudi post autorització per ampliar la informació sobre el risc de pneumònia associat a l'ús de FF/VI en pacients asmàtics.
- Furoat de fluticasona és 5 vegades més potent que propionat de fluticasona (emprat en altres combinacions i com a monoteràpia). Quan el maneig clínic del pacient requereixi passar a monoteràpia i canviar de corticoide inhalat, existeix el risc d'error de dosificació.

Paraules clau: asma; corticosteroides inhalats (CSI); broncodilatadors de llarga durada (BDLD); BDLD beta adrenèrgics (LABA).

Lloc en la terapèutica

L'asma és una malaltia inflamatòria crònica de les vies aèries, en la qual intervenen diferents cèl·lules i mediadors cel·lulars. La inflamació crònica causa un augment associat en la hiperreactivitat de la via aèria que condueix a episodis recorrents de sibilàncies, dispnea, opressió toràcica i tos, particularment a la nit o de matinada¹. Aquests episodis s'associen generalment amb un major o menor grau d'obstrucció al flux aeri sovint reversible de forma espontània o amb tractament^{1,2,3}.

Els objectius del tractament farmacològic de l'asma són el control dels símptomes (inclosos els símptomes nocturns i de l'asma induïda per l'exercici), la prevenció de les crisis i aconseguir la millor funció pulmonar possible, amb mínims efectes adversos^{1,2,3}.

El tractament de l'asma és escalonat. El tractament s'ha d'iniciar per l'esglauó que es consideri més apropiat per a cada pacient, pujant o baixant en funció de si el control de la malaltia és adequat o no. Abans de modificar el tractament s'ha de valorar el compliment del tractament instaurat i la tècnica d'inhalació.

Les guies de pràctica clínica recomanen la utilització d'agonistes adrenèrgics del receptor β_2 d'acció curta a demanda com a medicació de rescat en cada un dels esglaons terapèutics^{1,2,3}. Aquests fàrmacs constitueixen el tractament farmacològic de pacients amb símptomes diürns ocasionals i lleus (primer esglauó).

En pacients que presentin exacerbacions greus o freqüents, s'ha de valorar la introducció de corticosteroides inhalats (CSI) a dosis baixes de forma regular (segon esglauó). Si el control no és adequat amb una dosi baixa de CSI, es recomana afegir un agonista adrenèrgic del receptor β_2 d'acció prolongada (LABA), en un mateix dispositiu o separatament (tercer esglauó). Els LABA són fàrmacs d'elecció com a teràpia afegida que milloren el control de l'asma nocturna, els símptomes, la funció pulmonar i les aguditzacions de la malaltia^{1,2,3}. No obstant això, una altra opció en aquest nivell seria incrementar la dosi del CSI fins a optimització del tractament⁴. L'associació de dosis mitges-altes d'un CSI amb un LABA constitueix el quart esglauó i s'ha d'utilitzar en pacients no controlats amb el tractament anterior.

L'associació avaluada és la quarta combinació de CSI/LABA a dosis fixes autoritzada per al tractament de l'asma. En l'únic estudi realitzat davant de propionat de fluticasona (PF)/salmeterol, FF/VI no ha aconseguit demostrar ser superior en termes de millora de la funció pulmonar. El perfil de seguretat és similar al de la resta de combinacions CSI/LABA. L'administració de la combinació es realitza mitjançant el dispositiu inhalador de pols seca Ellipta. Es tracta d'un dispositiu d'utilització en tres passos i amb un comptador multidosi, que s'administra una vegada al dia, la qual cosa podria suposar una millora en l'adherència malgrat que aquesta encara no ha estat demostrada. Cap dels components no ha estat autoritzat en monoteràpia per al tractament de l'asma, la qual cosa podria dificultar el tractament escalonat i per tant el maneig clínic del pacient. D'aquesta manera, quan sigui necessari baixar d'esglauó terapèutic i emprar un CSI en monoteràpia, s'haurien de modificar tant la tècnica inhalatòria com la dosificació.

FF/VI és una altra combinació fixa més d'un CSI/LABA, disponible per al tractament de l'asma. Presenta incerteses relacionades amb la seva eficàcia i seguretat i el seu ús podria dificultar el maneig clínic del pacient asmàtic. Atès que no aporta avantatges respecte a les associacions ja existents, es recomana continuar utilitzant les combinacions ja disponibles i amb major experiència d'ús.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

Indicació avaluada (presentació de 92/22 i 184/22 mcg):

Tractament regular de l'asma en adults i adolescents de 12 anys d'edat i més grans, quan l'administració d'una combinació (agonista β_2 d'acció prolongada i un corticosteroide per via inhalatòria) sigui apropiada: pacients no controlats adequadament amb corticosteroides inhalats i agonistes β_2 inhalats d'acció curta administrats "a demanda".

Altres indicacions (presentació de 92/22 mcg):

Tractament simptomàtic d'adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), amb un volum expiratori forçat en el primer segon (FEV1) inferior al 70% del normal (postbroncodilatador) i una història clínica d'exacerbacions malgrat l'ús regular d'una teràpia broncodilatadora.

Mecanisme d'acció⁵

Furoat de fluticasona (FF) és un corticosteroide sintètic trifluorinat amb una potent activitat antiinflamatòria. Es desconeix el mecanisme exacte pel qual actua sobre els símptomes de l'asma i l'MPOC. Els corticosteroides han demostrat tenir una àmplia varietat d'accions sobre diversos tipus cel·lulars (eosinòfils, macròfags, limfòcits) i mediadors (citocines i quimiocines involucrades en la inflamació).

Vilanterol (VI) és un agonista selectiu β_2 -adrenèrgic de llarga durada. Estimula l'adenilat ciclase intracel·lular, augmentant els nivells de monofosfat d'adenosina (AMP) cíclic i provocant la relaxació del múscul llis bronquial i la inhibició de l'alliberament de mediadors de la hipersensibilitat immediata de les cèl·lules, especialment dels mastòcits.

Dades farmacocinètiques⁵

Després de la seva administració via inhalatòria, la biodisponibilitat absoluta de fluticasona va ser d'un 15,2% de la dosi alliberada i la de vilanterol aproximadament del 27,3%.

Les principals rutes metabòliques de furoat de fluticasona i vilanterol en humans es realitzen majoritàriament pel CYP3A4. Fluticasona es metabolitza mitjançant reaccions d'hidròlisi donant lloc a metabòlits amb activitat corticosteroide reduïda. Vilanterol es metabolitza per desalquilació a metabòlits amb una activitat β agonista reduïda.

Furoat de fluticasona i els seus metabòlits s'eliminen fonamentalment a través de la femta mentre que el cas de vilanterol el 70% s'elimina a través d'excreció renal.

Posologia i forma de administració⁵

La pauta recomanada per al tractament de l'asma és d'una inhalació de FF/VI 92/22 mcg una vegada al dia a la mateixa hora cada dia, en pacients que requereixin una dosi de baixa a intermèdia de corticoide inhalat en combinació amb un agonista β_2 d'acció prolongada. Si no s'aconsegueix un control adequat, es pot augmentar la dosi a 184/22 mcg. El pacient ha d'estar informat sobre la necessitat de l'ús regular diari del dispositiu per mantenir el control dels símptomes de l'asma, fins i tot quan no tingui aquests símptomes.

Cada inhalació proporciona una dosi alliberada pel broquet de l'inhalador de 92 mcg o 184 mcg de furoat de fluticasona (que equival a una dosi predispensada de 100 mcg o 200 mcg de fluticasona) i 22 mcg de trifenatat de vilanterol (que equivalen a 25 mcg de vilanterol). Després de la inhalació el pacient s'ha d'aclarir la boca amb aigua, sense empassar-se-la.

Quan el maneig clínic del pacient requereixi passar a monoteràpia i canviar de corticoide inhalat, s'ha de tenir en compte que el FF és unes 5 vegades més potent que propionat de fluticasona (PF). Una dosi diària de 100 mcg de FF és aproximadament equivalent a 250 mg de PF dues vegades al dia, mentre que 200 mcg una vegada al dia de FF equival a 500 mcg dues vegades al dia de PF.

Dades d'eficàcia

El programa de desenvolupament clínic de FF/VI en la seva indicació per al tractament regular de l'asma va incloure 5 estudis fase III, dels quals 3 van ser pivots i 2 de suport⁶. Un dels estudis de suport no s'ha inclòs a l'informe a causa de la seva curta durada (6 setmanes). A la taula 1 es sintetitzen les característiques principals de tots els estudis.

De tots els estudis només un d'ells va avaluar com a variable principal les exacerbacions asmàtiques greus.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos

Estudis	Disseny	Durada	Població (n)	Intervenció	Grup control	Variable principal de resultat
Estudis pivots						
Estudi HZA1068 37 ⁷	ACA, multicèntric, DC, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu	24-78 setmanes	2.019	FF/VI 92/22 mcg una vegada al dia	FF 92 mcg una vegada al dia	Exacerbacions
Estudi HZA1068 27 ⁸	ACA, multicèntric, DC, de grups paral·lels, controlat amb PBO i comparador actiu	12 setmanes	609	FF/VI 92/22 mcg una vegada al dia	FF 92mcg i PBO una vegada al dia	Funció pulmonar
Estudi HZA1068 29 ⁹	ACA, multicèntric, DC, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu	24 setmanes	586	FF/VI 184/22 mcg una vegada al dia	FF 184 mcg una vegada al dia i PF 500 mcg dues vegades al dia.	Funció pulmonar
Estudis de suport						
Estudi HZA1130 91 ¹⁰	ACA, multicèntric, DC, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu	24 setmanes	806	FF/VI 92/22 mcg una vegada al dia	PF/salmeterol 250/50 mcg dues vegades al dia	Funció pulmonar

ACA: assaig clínic aleatoritzat; DC: doble cegament; FF: furoat de fluticasona; PBO: placebo; PF: propionat de fluticasona; VI: Vilanterol.

Exacerbacions

En l'estudi HZA106837⁷, de durada variable (des de 24 setmanes fins un màxim de 78; la majoria dels pacients van ser tractats 52 setmanes), es va avaluar l'eficàcia de FF/VI 92/22 mcg davant de monoteràpia amb FF 92 mcg en la reducció del risc d'experimentar exacerbacions asmàtiques greus (deteriorament de la malaltia que va requerir l'ús de corticoides sistèmics durant almenys tres dies, hospitalització o visita a urgències).

Es van incloure pacients de 12 anys d'edat o més grans (edat mitjana 42 anys), amb FEV1 entre 50%-90% del valor normal, en tractament amb CSI en monoteràpia o combinats amb un LABA i amb antecedents d'una o més exacerbacions greus durant l'últim any abans de la visita inicial.

La variable primària va ser el temps fins a la primera exacerbació asmàtica greu (empitjorament de l'asma que requerís tractament amb corticosteroides sistèmics durant un mínim de 3 dies, hospitalització o visita a urgències).

En els pacients tractats amb FF/VI, es va observar una reducció del 20% en el risc d'experimentar una exacerbació greu respecte als pacients tractats amb FF. Aquesta reducció en termes absoluts es correspon amb un 3,1%. La taxa d'exacerbacions asmàtiques greus per pacient/any (variable secundària) va ser de 0,19 en el grup de FF 92 mcg i de 0,14 en el grup de FF/VI, el que representa una reducció del 25% (p=0,014).

Funció pulmonar

Dos dels estudis pivots van avaluar l'eficàcia de dues dosis diferents de la combinació FF/VI davant de placebo i CSI en monoteràpia (FF 92 i 184 mcg; PF 500 mcg)^{8,9}.

Es van incloure pacients de 12 anys d'edat o més grans, amb diagnòstic d'asma, FEV1 entre 40%-90% del valor normal, sense antecedents d'exacerbacions moderades o greus en els mesos anteriors i en tractament amb CSI sols o en associació amb un LABA. Tots els pacients es van tractar amb una dosi estable de CSI durant almenys 4 setmanes abans de la visita 1.

La funció pulmonar es va valorar utilitzant dues variables co-primàries en ambdós estudis, que van ser: la mitjana del canvi del FEV1 vall respecte als valors basals en la visita clínica en tots els subjectes al final del tractament i la mitjana ponderada dels valors del FEV1 durant 0 a 24 hores després de l'administració de la dosi (calculat en un subgrup de pacients al final del tractament).

Com es pot veure a la taula 2, en l'estudi amb la dosi menor⁸ de la combinació no es van observar diferències estadísticament significatives entre FF/VI i la monoteràpia amb FF 92 mcg. Per a la dosi major, es van observar diferències estadísticament significatives i clínicament rellevants per a les dues variables quan es va comparar FF/VI amb FF i PF en monoteràpia⁹.

Taula 2. Resultats de les variables co-primàries en els estudis HZA106827 i HZA106829

Estudi	Grup intervenció	Grup control	Canvi respecte al valor basal FEV-1 (IC95%)	Mitjana ponderada FEV1 (IC95%)
HZA106827 ⁸ (dosi baixa)	FF+ VI 92/22 mcg 1 vegada al dia	PBO	172 ml (87 a 258) p<0,001	302 ml (178 a 426) p<0,001
		FF 92 mcg 1 vegada al dia	36 ml (-48 a 120) p=0,405	116 ml (-5 a 236) p=0,06
HZA106829 ⁹ (dosi alta)	FF+ VI 184/22 mcg 1 vegada al dia	FF 184 mcg 1 vegada al dia	193 ml (108 a 277) p<0,001	136 ml (1 a 270) p=0,048
		PF 500 mcg 2 vegades al dia	210 ml (127 a 294) p<0,001	206 ml (73 a 339) p=0,003

FF: Furoat de fluticasona; PBO: Placebo; PF: Propionat de fluticasona; VI: Vilanterol.

Es disposa d'un únic estudi de 24 setmanes de durada on FF/VI es va comparar davant d'una combinació de CSI/LABA (PF/salmeterol 250/50 mcg administrat dues vegades al dia)¹⁰. En aquest estudi es va avaluar l'eficàcia i seguretat de la dosi menor de FF/VI en pacients no controlats amb una dosi intermèdia de CSI.

Es van incloure pacients asmàtics de ≥ 12 anys d'edat que havien estat en tractament previ amb una dosi mitjana de CSI (PF 250 mcg dos vegades al dia o equivalent).

La variable principal d'eficàcia va ser la mitjana ponderada dels valors seriatos del FEV1 en les 0-24 h postdosi, després de 24 setmanes de tractament.

Es van observar millores respecte als valors basals en la variable principal d'eficàcia per a ambdós tractaments: FF/VI (341 ml) i PF/salmeterol (377 ml). La diferència entre tractaments no va assolir la significació estadística (-37 ml; IC95% -88 a 15; p=0.162), per la qual cosa FF/VI no va aconseguir demostrar superioritat davant de PF/salmeterol.

Simptomatologia

En els estudis HZA106827 i HZA106829 es va mesurar com a variable secundària el canvi respecte als valors basals en els percentatges de dies sense medicació de rescat i de dies sense símptomes durant el tractament.

Per a la dosi de 184/22 mcg es van observar diferències estadísticament significatives en les dues variables respecte a FF en monoteràpia. Per a la dosi de 92/22 mcg no es van realitzar anàlisis estadístiques ja que no es van trobar diferències estadísticament significatives en les variables primàries entre FF/VI 92/22 i FF 92. Els resultats obtinguts es mostren a la taula 3.

Taula 3. Resultats de les variables secundàries relacionades amb la simptomatologia en els estudis HZA106827 i HZA106829

Estudi	Grup intervenció	Grup control	Canvi respecte al valor basal % dies sense medicació de rescat (IC95%)	Canvi respecte al valor basal % dies sense símptomes (IC95%)
HZA106827 (dosi baixa)	FF+ VI 92/22 mcg 1 vegada al dia	FF 92 mcg 1 vegada al dia	10,60% (4,3 a 16,8)*	12,10% (6,2 a 18,1)*
		PBO	19,30% (13 a 25,6) p<0.001	18% (12 a 23,9) p<0.001
HZA106829 (dosi alta)	FF+ VI 184/22 mcg 1 vegada al dia	FF 184 mcg 1 vegada al dia	11,70% (4,9 a 18,4) p<0,001	8.40% (2 a 14,8) p=0,010
		PF 500 mcg 2 vegades al dia	6,30% (-0.4 a 13,1) p=0,067	4,90% (-1,6 a 11,3) p=0,137

FF: Furoat de fluticasona; PBO: Placebo; PF: Propionat de fluticasona; VI: Vilanterol.

* no es pot establir significació estadística segons l'anàlisi jeràrquica de les variables.

Dades de seguretat

Les dades dels assajos clínics de la combinació FF/VI per a les indicacions d'asma i MPOC han estat utilitzats per determinar la freqüència dels efectes adversos (EA) associats al seu ús. Es va realitzar una avaluació integrada de les reaccions adverses (RA), incloent 7.034 pacients per a l'anàlisi de l'asma i 6.237 per a MPOC.

Es disposa d'un estudi fase III de 52 setmanes de durada (HZA106839¹¹) dissenyat per avaluar la seguretat de la combinació. Els pacients van ser tractats amb FF/VI 184/22 mcg o FF/VI 94/22 mcg, ambdós una vegada al dia, o PF 500 mcg dues vegades al dia. La incidència de RA va ser similar en els tres grups de tractament. Les cefalees, infeccions del tracte respiratori superior i nasofaringitis van ser les RA descrites més comunament i amb freqüències similars en tots els grups de tractament. Un 6% i 7%

de pacients tractats amb les dues dosis de FF/VI van experimentar candidiasi a la boca i a la gola, mentre que un 3% ho va fer en el grup tractat amb PF. Els esdeveniments cardiovasculars (extrasístoles principalment) van ser més freqüents en els pacients tractats amb FF/VI 184/22 mcg que amb la dosi de 92/22 mcg i els tractats amb PF (18%, 12% i 10% respectivament). Durant l'estudi, 3 pacients (1%) en el grup FF/VI 92/22 mcg, 6 pacients (3%) del grup FF/VI 184/22 mcg i 3 (1%) en el grup PF van experimentar una exacerbació asmàtica greu.

Reaccions adverses^{5,6}

Els efectes adversos (EA) notificats amb més freqüència van ser nasofaringitis, cefalea i infeccions del tracte respiratori superior (194,9, 143,5 i 102,8 casos per 1.000 pacients/any).

Altres reaccions freqüents van ser: pneumònia, bronquitis, grip, candidiasi a la boca i a la gola, dolor orofaringi, sinusitis, faringitis, rinitis, tos, disfonia, dolor abdominal, artràlgia, dolor d'esquena, fractures i pirèxia. Amb menys freqüència, també es van notificar extrasístoles (més comuns en el grup tractat amb la dosi major de la combinació).

En general, el perfil de seguretat de FF/VI en les dues indicacions (asma i MPOC) va ser similar, a excepció de la pneumònia i les fractures que van ser observades amb major freqüència en pacients amb MPOC. La incidència de pneumònia en pacients tractats amb la dosi major de FF/VI va ser numèricament major que aquells tractats amb la dosi menor o placebo. En l'anàlisi integrada d'11 estudis de pacients amb asma, la incidència de pneumònia/1.000 pacients-any va ser de 18,4 per a FF/VI 184/22 mcg, 9,6 per a FF/VI 92/22 mcg i 8,0 per a placebo. Respecte a les fractures, la incidència va ser inferior a l'1% i associada en la majoria dels casos al traumatisme.

S'ha observat una major incidència d'esdeveniments cardiovasculars en els pacients tractats amb la dosi alta de la combinació FF/VI 184/22 mcg durant els estudis.

L'abandonament del tractament a causa dels EA es va produir en el 2% dels pacients, i era principalment a causa d'exacerbació i disfonia.

Contraindicacions⁵

- Hipersensibilitat als principis actius i/o excipients.
- Cada dosi alliberada de FF/VI conté lactosa com a excipient, per la qual cosa no ha de ser utilitzat en pacients amb intolerància a la galactosa, insuficiència de lactasa de Laap o malabsorció de glucosa o galactosa.

Precaucions⁵

- FF/VI no s'ha d'utilitzar per al tractament dels símptomes aguts de l'asma.
- De la mateixa manera que amb altres BD, després de l'administració de la dosi pot aparèixer broncospasme paradoxal amb un augment en les sibilàncies.
- FF/VI s'ha d'usar amb precaució en pacients amb malaltia cardiovascular greu, ja que es poden observar efectes com arítmies cardíagues (taquicàrdia supraventricular i extrasístoles).

- En pacients amb insuficiència hepàtica de moderada a greu s'ha d'usar la dosi de 92/22 mcg controlant els possibles EA a nivell sistèmic associats a l'ús dels corticosteroides.
- S'ha d'administrar amb precaució en pacients amb tuberculosi pulmonar o en pacients amb infeccions cròniques o no tractades.
- FF/VI s'ha d'administrar amb precaució pels possibles efectes adversos sistèmics associats a l'ús de corticosteroides (Síndrome de Cushing, aspecte cushingoide, supressió suprarenal, disminució de la densitat mineral òssia, retard en el creixement de nens i adolescents, cataractes i glaucoma i més rarament, efectes psicològics o del comportament).
- Pot provocar un increment de la glucosa plasmàtica, per la qual cosa es recomana especial control de la glucèmia en pacients diabètics.

Interaccions amb aliments i medicaments⁵

Les interaccions clínicament significatives de FF/VI a les dosis clíniques són poc probables per les baixes concentracions plasmàtiques que s'assoleixen després de la dosi inhalada:

- S'ha d'evitar l'ús concomitant de blocadors beta adrenèrgics no selectius i selectius ja que poden disminuir o antagonitzar l'efecte dels agonistes β 2-adrenèrgics.
- Interacció amb inhibidors del CYP3A4. Es recomana evitar l'administració concomitant ja que pot generar augment en l'exposició sistèmica de FF i VI.
- L'administració concomitant amb simpaticomimètics poden potenciar els EA de FF/VI.

Utilització en grups especials⁵

- **Pacients d'edat avançada:** No és necessari realitzar cap ajust de dosi en aquesta població.
- **Pacients pediàtrics:** No hi ha dades disponibles sobre la seva eficàcia i seguretat en nens <12 anys d'edat.
- **Insuficiència renal:** No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal.
- **Insuficiència hepàtica:** Es pot utilitzar a les dosis habituals en pacients amb insuficiència hepàtica lleu. En pacients amb insuficiència hepàtica de moderada a greu la dosi màxima és de 92/22 mcg.
- **Embaràs:** només s'ha d'administrar la combinació en dones embarassades quan el benefici per a elles sigui superior al possible risc per al fetus.
- **Lactància:** No es disposa de dades sobre l'excreció en la llet materna en humans.

Pla de riscos de l'Agència Europea del Medicament (EMA)⁶

El pla de riscos de l'EMA inclou la pneumònia com un risc important en pacients amb asma. Com a riscos potencials associats a l'ús de la combinació FF/VI s'inclouen: efectes cardiovasculars greus, efectes a nivell ossi i ocular, retard en el creixement de nens i hipersensibilitat. El Comitè de Medicaments d'Ús Humà ha sol·licitat la

realització d'un estudi post autorització per avaluar el risc de pneumònia amb FF/VI comparat amb altres combinacions CSI/LABA.

Costos

Cost incremental

A les taules 4 i 5 es presenten els costos anuals del tractament amb FF/VI davant dels seus comparadors de referència disponibles per a la indicació d'asma a dosis mitges i altes respectivament i en dispositiu inhalador de pols seca (DPI).

Taula 4. Comparativa de cost de FF/VI 92/22 mcg davant de les alternatives de CSI/LABA a dosis mitges. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2014

	Furoat de fluticasona/ Vilanterol	Propionat de fluticasona/ Salmeterol	Budesonida/ Formoterol	
Presentació	Relvar Ellipta® 92/22 mcg 30 dosis	Anasma®;Brisair; Inaladuo®;Plusvent®; Seretide® 250/50 i 500/50 mcg pulsació 60 alvèols*AH	Rilast®; Symbicort®*TH; 160/4,5 mcg/inhalació 120 inhalacions	Rilast®; Symbicort®*TH; 320/9 mcg/inhalació 60 inhalacions
Preu envàs (PVP)**	51,52 €	61,52 €	64,72 €	64,72 €
Preu unitari***	1,72 €	1,03 €	0,54 €	1,08 €
Posologia	1 inh 92/22 mcg 1 vegada al dia	1 inh 250/50 mcg 2 vegades al dia [¥]	1-2 inh 160/4,5 mcg 2 vegades dia	1 inh 320/9 mcg 2 vegades dia
Dosi total diària de CSI (mcg/dia)	92	500 [¥]	320 a 640 ^α	640 ^α
Cost dia	1,72 €	2,76 €	1,08 € -2,16 €	2,16 €
Cost tractament anual	626,82 €	751,90 €	394,20 € -788,40 €	788,40 €
Cost incremental anual[∨] (cost FF/VI – cost comparadors)		- 125,08 €	+ 35,52 € (de - 161,58 a + 232,62)	- 161,58 €

* AH: dispositiu Accuhaler; TH: Turbuhaler; ¥: equipotent amb la dosi menor de Relvar®; α: las presentacions disponibles amb budesonida no s'ajusten a les dosis equipotents.

** PVP IVA, consultat en el Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut, Novembre 2014.

*** Preu per inhalació/pulsació.

[∨] Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Taula 5. Comparativa de cost de FF/VI 184/22 mcg davant de les alternatives de referència a dosis altes de CSI/LABA. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2014

	Furoat de fluticasona/ Vilanterol	Propionat de fluticasona/ Salmeterol	Budesonida/ Formoterol
Presentació	Relvar Ellipta® 184/22 mcg 30 dosis	Anasma®;Brisair; Inaladuo®;Plusvent®; Seretide® 250/50 i 500/50 mcg pulsació 60 alvèols*AH	Rilast®; Symbicort®*TH; 320/9 mcg/inhalació 60 inhalacions
Preu envàs (PVP)**	51,52 €	61,52 €	64,72 €
Preu unitari***	1,72 €	1,38 €	1,08 €
Posologia	1 inh 184/22 mcg 1 vegada al dia	1 inh 500/50 mcg 2 vegades al dia	2 inh 320/9 mcg 2 vegades dia
Dosi total diària de CSI (mcg/dia)	184	1000 ^α	1280
Cost dia	1,72 €	2,76 €	4,32 €
Cost tractament anual	626,82 €	1007,40 €	1576,8 €
Cost incremental anual ^γ (cost FF/VI – cost comparadors)		- 380,58€	- 949,98€

* AH: dispositiu Accuhaler; TH: Turbuhaler; α:dosis de CSI equipotents.

** PVP IVA, consultat en el Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut, Novembre 2014.

*** Preu per inhalació/pulsació.

^γ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

El cost incremental anual davant de la combinació beclometasona/formoterol (combinació de CSI/LABA autoritzada per al tractament de l'asma però no considerada de referència) va ser de +298,32 € per a la posologia 1 inhalació dos vegades/dia (equipotent amb FF/VI 92/22 mcg) i de -30,18 € per a la posologia 2 inhalacions dues vegades/dia (equipotent amb FF/VI 184/22 mcg).

Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'han identificat dos informes d'avaluació realitzats per altres agències avaluadores, un d'ells de l'Scottish Medicines Consortium (SMC)¹² escocès i un altre informe breu del NICE (National Institute for Health and Care Excellence)¹³.

Després de la seva avaluació l'SMC estableix que, encara que la combinació està autoritzada per al seu ús a Escòcia, actualment existeixen com a alternativa altres combinacions de CSI/LABA disponibles a menor preu/dia. Respecte a l'evidència disponible, no s'han observat diferències estadísticament significatives entre FF/VI 92/22 mcg davant d'una altra combinació CSI/LABA (PF/salmeterol) en la variable co-primària que va avaluar la funció pulmonar (mitjana ponderada dels valors del FEV1 durant 0 a 24 hores després de l'administració de la dosi) a les 24 setmanes de tractament.

A l'informe breu emès pel NICE s'estableix que davant de la falta d'estudis que comparen FF/VI amb una combinació disponible de CSI/LABA o un CSI en monoteràpia, i la necessitat d'informació a llarg termini sobre el seu perfil de seguretat resulta complicat de moment establir el lloc en la terapèutica de la combinació¹³.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre FF/VI i una de les combinacions CSI/LABA autoritzades en el tractament de l'asma: propionat de fluticasona/salmeterol.

1. Eficàcia comparada

En l'únic estudi on FF/VI s'ha comparat amb PF/salmeterol no es van observar diferències estadísticament significatives entre ambdós tractaments en termes de millora de la funció pulmonar. No es disposa d'estudis d'eficàcia comparada davant d'altres combinacions CSI/LABA per a la dosi major de FF/VI.

Conclusió: Inferior

2. Seguretat comparada

El perfil d'efectes adversos és qualitativament similar a la resta de les associacions CSI+LABA autoritzades. La pneumònia és una reacció adversa freqüent que també s'ha observat amb la resta de combinacions. Són necessaris estudis per conèixer el perfil de seguretat de la combinació a llarg termini.

Cap dels components de la combinació no està autoritzat en monoteràpia per al tractament de l'asma. Això implica un maneig clínic complicat dels pacients, i possibles errors de medicació quan sigui necessari canviar de principis actius (FF és cinc vegades més potent que PF).

Conclusió: Inferior

3. Pauta comparada

FF/VI és la primera combinació de CSI/LABA a dosis fixes que s'administra una vegada al dia, encara que encara no s'ha demostrat aquest avantatge teòric amb cap estudi d'adherència.

FF/VI s'administra mitjançant un inhalador de pols seca multidosi (dispositiu Ellipta®). La resta de fàrmacs i combinacions per al tractament de l'asma estan disponibles en inhaladors amb dispositius diferents. Per tant, si fos necessari modificar el tractament del pacient, també seria necessari el canvi del dispositiu.

Conclusió: No conclouent

4. Cost comparat

El cost de FF/VI és inferior al de la resta de comparadors CSI/LABA de referència per al tractament de pacients asmàtics.

Conclusió: Cost inferior

Dictamen

FF/VI és una altra combinació fixa més d'un CSI/LABA, disponible per al tractament de l'asma. Presenta incerteses relacionades amb la seva eficàcia i seguretat i el seu ús podria dificultar el maneig clínic del pacient asmàtic. Atès que no aporta avantatges respecte a les associacions ja existents, es recomana continuar utilitzant les combinacions ja disponibles i amb major experiència d'ús.

Qualificació

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades
Categoria C

Categoria A: El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

Categoria B: El seu ús és adequat en situacions concretes.

Categoria C: Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

Categoria D: Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

Bibliografia

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA); 2012 [consultat octubre 2014]. Disponible a: <http://www.ginasthma.org>
2. Guía de práctica clínica sobre asma. Osakidetza. Servicio Vasco de Salud; 2005.
3. British Guideline on the Management of Asthma. Quick Reference Guide. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; October 2014 [consultat octubre 2014]. Disponible a: www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-quick-reference-guide-2014
4. GEMA (Guía Española del Manejo del Asma). Arch Bronconeumol. 2009;45(supl 7):2-35.
5. Relvar Ellipta. Ficha técnica autorizada. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2013 [consultat octubre 2014]. Disponible a http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPARProduct_Information/human/002673/WC500157633.pdf
6. CHMP Assessment report for Relvar Ellipta. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2013 [consultat octubre 2014]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002673/WC500157635.pdf
7. Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, Lotvall J, Bleecker ER, Andersen L, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. Thorax. 2014;69(4):312-9.
8. Bleecker ER, Lotvall J, O'Byrne PM, Woodcock A, Busse WW, Kerwin EM, et al. Fluticasone Furoate-Vilanterol 100-25 mcg Compared with Fluticasone Furoate 100 mcg in Asthma: A Randomized Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(5):553-61.
9. O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Forth R, et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. Eur Res J. 2014;43(3):773-82.
10. Woodcock A, Bleecker ER, Lotvall J, O'Byrne PM, Bateman ED, Medley H, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. Chest. 2013;144(4):1222-9.
11. Busse W, O'Byrne PM, Bleecker ER, Lotvall J, Woodcock A, Andersen L, et al. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the beta(2) agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients >= 12 years old with asthma: a randomised trial. Thorax. 2013;68(6):513-20.
12. Fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mcg inhalation powder (Relvar Ellipta®). Scottish Medicines Consortium; 2014 [consultat octubre 2014]. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_June_2014_fluticasone_furoate_vilanterol_Relvar_Ellipta_FINAL_May_2014_amended_04.06.14_for_website.pdf
13. Asthma: fluticasone/vilanterol (RelvarEllipta) combination inhaler. NICE Evidence Summary: new medicine (ESNM34). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 [consultat octubre 2014]. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/advice/esnm34>

Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE FUROAT DE FLUTICASONA/VILANTEROL (INDICACIÓ ASMA). TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte/ intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
Woodcock et al ¹⁰ Chest 2013;144(4) :1222-1229 HZA113091 (EPAR)	ACA, DC, Doble emascaramen t; controlat amb control actiu: PF/salmeterol Durada: 24 setmanes Objectiu: comparar l'eficàcia de FF/VI amb PF/salmeterol en pacients amb asma persistent no controlats amb una dosi mitjana de CSI.	N =806 aleatoritzats. Criteris d'inclusió: Pacients de ≥12 anys d'edat amb FEV1 de 40% a 85% del normal en el moment del cribratge i l'aleatorització Criteris d'exclusió: Pacients asmàtics amb història d'episodis que requerissin intubació i/o associat amb hipercàpnia; infecció respiratòria; exacerbació asmàtica que va requerir corticosteroides orals o hospitalització en les 12 setmanes anteriors a la visita 1; malaltia respiratòria i altres malalties concurrents; ús de medicació que pogués afectar el curs de la malaltia o interaccionar amb el fàrmac estudiat; ús d'immunosupressors; fumador amb una història d'almenys 10 paquets/any	Aleatoritzats Després d'un període de 4 setmanes, els pacients van ser aleatoritzats 1:1 per rebre: FF/VI 92/22 mcg una vegada al dia o PF/salmeterol 250/50 dues vegades al dia: Durada: 24 setmanes	Variables principals: Canvi respecte als valors inicials en la mitjana ponderada dels valors seriats del FEV1 en les 24 hores després de 24 setmanes de tractament Variables secundàries: 1. Temps fins a efecte broncodilatador en la visita aleatorització en minuts 2. Mitjana ponderada FEV1 0-4 postdosis a l'inici i en la setmana 24 3. Percentatge de pacients amb un	Variable principal: FF/VI: 341 mL PF/sal: 377 mL Diferència entre tractaments: -37 ml; IC95%; -88 ml a 15 ml, p=0,162* * NO estadísticament significativa davant de comparador actiu Variables secundàries: 1.FF/VI: 61 min PF/sal: 59 min 2. Inici: FF/VI: 0,316 ± 0,0149 PF/sal: 0,346 ± 0,0149 Diferència entre tractaments: -0,030; (IC95%; -0,071 a 0,012) Setmana 24: FF/VI: 0,360 ± 0,0184 PF/sal: 0,394 ± 0,0186 Diferència entre tractaments: -0,034; (IC95% -0,086 a 0,017) 3. 12 h FF/VI: 56	Comparador: El comparador d'aquest ACA és una de les combinacions CSI/LABA autoritzades per al tractament d'MPOC. Es considera adequat en ésser un dels seus comparadors actius. Les dosis d'ambdues combinacions són equipotents. Durada de l'estudi: La durada de l'assaig és de 24 setmanes, considerada com la mínima durada dels estudis per avaluar l'eficàcia de fàrmacs per al tractament crònic de l'asma. Variable/s de mesura: El FEV1 és una variable de mesura adequada de la	Total: 5 punts Aleatorització:1 Doble cegament:1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1

INFORME DE FUROAT DE FLUTICASONA/VILANTEROL (INDICACIÓ ASMA). TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte/ intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
				increment de $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml en FEV1 en la setmana 24 a les 12 h i a les 24 h 4. Canvi respecte al basal en FEV1 vall en la setmana 24 de tractament D'altres Puntuació en les escales AQLQ +12; Asthma Control Test i EQ -5D test Seguretat: Reaccions adverses Excreció urinària de cortisol de 24 h a l'inici i al final del tractament; Signes vitals; incidència d'exacerbacions asmàtiques; ECG	12 h FP/sal: 50 OR: 1,31 (0,96 a 1,78) 24 h FF/VI51 24 h FF/VI: 50 OR: 1,09 (0,80 a 1,48) 4. FF/VI: $0,281 \pm 0,0191$ PF/sal: $0,300 \pm 0,0193$	funció pulmonar. L'EMA recomana considerar altres covariables primàries d'eficàcia en l'asma que avaluin la simptomatologia i siguin rellevants per als pacients, que aportin més evidències sobre l'eficàcia clínica del fàrmac estudiat.	

ACA: assaig clínic aleatoritzat; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; DC: doble cegament; ECG: electrocardiograma; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FEV1: Volum espiratori forçat en el primer segon; FVC: capacitat vital forçada; FF/VI: furoat de fluticasona/vilanterol; PBO: placebo; PF/sal: propionat de fluticasona/salmeterol.
 (#) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taules de seguretat

		Furoat de fluticasona/vilanterol	Propionat de fluticasona/salmeterol
RA MÉS RELLEVANTS	Incidència, gravetat, desenllaç, predicció i prevenció	<p>HZA113091</p> <p>Incidència <u>global</u> de RA 53%</p> <p>RA més freqüents: nasofaringitis (11%) i cefalees (8%) i infeccions del tracte respiratori superior (6%)</p> <p>Incidència de RA <u>greus</u> <1%</p> <p>Exacerbació d'asma (2%). El 2% dels pacients van abandonar el tractament a causa d'aquesta causa.</p> <p>Altres RA greus: pneumònia, efectes a nivell ocular, ossi.</p>	<p>HZA113091</p> <p>Incidència <u>global</u> de RA 49%</p> <p>RA més freqüents: nasofaringitis (11%) i cefalees (10%) i infeccions del tracte respiratori superior (4%)</p> <p>Incidència de RA <u>greus</u> 1%</p> <p>Exacerbació d'asma (3%). El 2% dels pacients van abandonar el tractament a causa d'aquesta causa.</p> <p>Altres RA greus: pneumònia, efectes a nivell ocular i ossi.</p>
	TAXA D'ABANDONAMENTS	% d'abandonaments per RA dels principals ACA	HZA113091: 2%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA (Hi ha informació en els grups següents?)	Nens	No hi ha dades disponibles per a nens menors de 12 anys d'edat asmàtics.	No s'ha estudiat l'eficàcia i seguretat en nens menors de 4 anys.
	Ancians	FF/VI es pot utilitzar a la dosi recomanada en ancians (>75 anys).	Els ancians poden utilitzar el PF/salmeterol a la dosi recomanada.
	Embaràs	No hi ha informació sobre l'ús de FF/VI en embarassades.	No hi ha informació sobre l'ús de PF/salmeterol en embarassades.
	Lactància	Es desconeix si el FF/VI s'excreta en la llet materna. No es recomana el seu ús.	Es desconeix si el PF/salmeterol s'excreta en la llet materna. No es recomana el seu ús.
	Comorbiditat	FF/VI es pot utilitzar a la dosi recomanada en pacients amb Insuficiència renal. En pacients amb Insuficiència hepàtica s'ha d'usar amb precaució pels possibles efectes adversos sistèmics associats a l'ús de corticoides.	Els pacients amb Insuficiència renal poden utilitzar el PF/salmeterol a la dosi recomanada. En pacients amb Insuficiència hepàtica no es disposa d'informació sobre l'ús de PF/salmeterol en aquest grup de població.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	FF/VI s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb malaltia cardiovascular.	PF/salmeterol s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb alteracions cardiovasculars greus, amb anormalitats del ritme del cor, DM, hipotassèmia no tractada, tirotoxicosi o tuberculosi pulmonar.
EFFECTE DE CLASSE	Efectes adversos i/o interaccions pròpies del grup terapèutic	Els esdeveniments cardiovasculars són EA relacionats amb l'ús dels LABA. La teràpia amb corticoides inhalats a altes dosis i períodes llargs de temps, pot produir supressió adrenal, retard en el creixement, disminució de la densitat mineral òssia, cataractes i glaucoma.	Els esdeveniments cardiovasculars són EA relacionats amb l'ús dels LABA. La teràpia amb corticoides inhalats a altes dosis i períodes llargs de temps, pot produir supressió adrenal, retard en el creixement, disminució de la densitat mineral òssia, cataractes i glaucoma.

		Furoat de fluticasona/vilanterol	Propionat de fluticasona/salmeterol
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	Relacionats amb la posologia i amb la forma d'administració	<p>S'ha descrit broncospasme paradoxal amb altres tractaments inhalatoris i pot ser potencialment mortal.</p> <p>RA relacionades amb la tolerabilitat local van incloure: irritació de gola, rinofaringitis, rinitis i sinusitis.</p>	<p>Els medicaments inhalats poden provocar broncospasme induït per la inhalació.</p> <p>S'han descrit faringitis, disfonia i tos de forma poc freqüent.</p>
PLA DE RISCOS I ALERTES SEGURETAT		<p><u>Informe del Pla de Gestió de Riscos (PGR) del fabricant:</u></p> <p><u>Riscos identificats:</u> pneumònia. <u>Riscos potencials importants:</u> RA cardiovasculars, retard en el creixement de nens i adolescents, disminució de la densitat mineral òssia, hipersensibilitat, supressió adrenal, alteracions a nivell ocular. <u>Absència d'informació:</u> ús en pacients embarassades i en l'època de lactància; ús a llarg termini (> 1 any).</p> <p><u>En el Pla de Gestió de Riscos el CHMP considera la necessitat d'investigar:</u></p> <p>Se sol·licita un estudi postautorització, per determinar el risc de pneumònia en pacients amb asma en tractament amb FF/VIL en comparació amb altres combinacions CSI/LABA disponibles.</p> <p>Estudis per caracteritzar la resta de riscos potencials associats a l'ús de la combinació en el tractament de pacients amb asma.</p>	
DADES DE SEGURETAT A LLARG TERMINI		No es disposa de dades de seguretat a llarg termini.	No es disposa de dades de seguretat a llarg termini.
VALORACIÓ GLOBAL DE RA	A partir dels criteris especificats en els apartats anteriors	La seguretat a llarg termini és desconeguda. La incidència d'EA cardiovasculars va ser major en el grup tractat amb FF/VI vs. PF/salmeterol.	